

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES
CON ¹⁸F-FLUORO-2-DEOXI-D-GLUCOSA EN TUMOR DE
ORIGEN DESCONOCIDO: META ANÁLISIS Y
EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Roberto Carlos Delgado Bolton

Bajo la dirección del Doctor:

José Luís Carreras Delgado

Madrid, 2004

ISBN: 84-669-2604-6

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES
CON ^{18}F -FLUORO-2-DEOXI-D-GLUCOSA EN
TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO:
META-ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

TESIS DOCTORAL

Roberto Carlos Delgado Bolton

Madrid, Marzo 2004

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES
CON ^{18}F -FLUORO-2-DEOXI-D-GLUCOSA EN
TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO:
META-ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

Roberto Carlos Delgado Bolton

Madrid, Marzo 2004

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

DIRECTOR DE TESIS:

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado

Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear)

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

AGRADECIMIENTOS

Al **Profesor Dr. D. José Luis Carreras Delgado**, Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, por haber concebido e impulsado la realización de esta tesis doctoral con su constante apoyo personal, por su capacidad para ilusionar y por ser un estímulo en el aprendizaje de la especialidad.

Al **Dr. D. Alfredo González Maté**, médico adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, por su esfuerzo y colaboración en las fases iniciales del Meta-análisis y por su apoyo constante durante toda mi residencia.

A la **Dra. D^a. Cristina Fernández Pérez**, médico adjunto de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su colaboración esencial en el análisis estadístico de esta tesis doctoral, especialmente en el Meta-análisis, por sus enseñanzas y por ser un estímulo y en el campo de la investigación.

Al **Prof. Dr. D. Ricardo Montz**, a la **Dra. D^a. M^a Jesús Pérez Castejón**, a la **Dra. D^a. Ana Jiménez Vicioso**, y a todo el personal y colaboradores del Instituto PET Dr. Carreras, de donde procedían todos los pacientes analizados en este

estudio, por su inestimable colaboración en la realización de los estudios PET ¹⁸F-FDG, y por haberme transmitido la ilusión por el trabajo y el aprendizaje de la PET.

A mi tía, la **Profesora Dra. D^a. María Teresa Delgado Macías**, Catedrática de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, por ser un ejemplo para mí y, sobre todo, por haber sido quien me aconsejó y animó a realizar la especialidad de Medicina Nuclear en el Hospital Clínico San Carlos, gracias a lo cual he descubierto una especialidad en la que trabajo con ilusión cada día.

Al **Dr. D. Luis Lapeña Gutiérrez**, médico adjunto del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, por sus enseñanzas y su ayuda en el campo de la informática y de la Medicina Nuclear, y por su colaboración en el Meta-análisis.

A todos mis compañeros y personal adscrito al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por su colaboración.

A los médicos que han colaborado en el estudio al contestar a los cuestionarios, y a los 68 pacientes analizados en el mismo.

A la **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)** del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, por financiar parcialmente la realización del Meta-análisis mediante una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) con

número de expediente FIS: 00/10028. La beca fue concedida en septiembre de 2000 y la memoria final fue entregada a la AETS en noviembre de 2001.

Por último, a mi familia. A mis padres, **Carlos** y **Nicola**, y a mi hermano, **Antonio**, que siempre han confiado en mí y me han apoyado, ilusionándose igual que yo en la realización de esta tesis doctoral; sus consejos, su confianza, y su respaldo fueron esenciales en la preparación del examen MIR y en elección de esta especialidad, debiendo agradecerles que hoy pueda dedicarme a una especialidad que supone para mí un reto y una ilusión constante.

A mi abuelo, el **Dr. Robert H. Bolton**, médico de la Universidad de Birmingham, Gran Bretaña, a quien admiraba, cuya vida ha sido para mí un ejemplo, y a quien me hubiera hecho muchísima ilusión enseñarle esta tesis doctoral terminada.

A mi esposa, **Pilar**, por estar siempre a mi lado para apoyarme, por haberme ayudado a superar las dificultades encontradas al inicio de esta tesis y de mi formación como especialista, y por ser para mí un estímulo y ejemplo con su trabajo, con su interés por el aprendizaje, y con su dedicación plena a sus pacientes. Su apoyo constante a lo largo de toda esta tesis doctoral ha sido una de las principales razones que han contribuido a su realización y finalización y a que, cada día, disfrute más con mi especialidad.

A mis padres, Carlos y Nicola

A mi hermano, Antonio

A Pilar

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL—CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	<i>Contexto clínico: tumor de origen desconocido (TOD)</i>	3
1.1.1	Definición	3
1.1.2	Epidemiología	4
1.1.3	Etiopatogenia	6
1.1.4	Clasificación	12
1.1.4.1	Neoplasia poco diferenciada de TOD	14
1.1.4.1.1	Tinción mediante inmuno-peroxidasa	14
1.1.4.1.2	Microscopía electrónica	15
1.1.4.1.3	Análisis genético	16
1.1.4.2	Adenocarcinoma de TOD	18
1.1.4.2.1	Características clínicas	18
1.1.4.2.2	Anatomía-patológica	19
1.1.4.2.3	Evaluación diagnóstica	20
1.1.4.2.4	Tratamiento	21
1.1.4.2.4.1	Carcinomatosis peritoneal en mujeres	21
1.1.4.2.4.2	Mujeres con adenopatías axilares metastáticas	22
1.1.4.2.4.3	Hombres con posible carcinoma de próstata	23
1.1.4.2.4.4	Pacientes con metástasis única de adenocarcinoma de TOD	24
1.1.4.2.4.5	Quimioterapia frente a adenocarcinoma metastático de TOD	24
1.1.4.3	Carcinoma escamoso de TOD	26
1.1.4.3.1	Carcinoma escamoso afectando a adenopatías cervicales y supraclaviculares	26
1.1.4.3.2	Carcinoma escamoso afectando a adenopatías inguinales	28
1.1.4.3.3	Carcinoma escamoso metastático en otras localizaciones	29
1.1.4.4	Carcinoma poco diferenciado (con/sin características de adenocarcinoma) de TOD	30
1.1.4.4.1	Características clínicas	30
1.1.4.4.2	Evaluación anatómo-patológica	31
1.1.4.4.3	Evaluación diagnóstica	32

1.1.4.4.4	Tratamiento _____	32
1.1.4.4.5	Factores pronósticos favorables _____	33
1.1.4.4.6	Carcinoma neuroendocrino de TOD _____	34
1.1.4.4.6.1	Carcinoma neuroendocrino de bajo grado _____	35
1.1.4.4.6.2	Carcinoma de células pequeñas _____	35
1.1.4.4.6.3	Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado_	36
1.1.4.4.7	Resumen de carcinoma poco diferenciado _____	37
1.1.5	Aspectos especiales de TOD _____	39
1.1.5.1	Síndrome de tumor de células germinales extragonadal ____	39
1.1.5.2	Neoplasia de localización única _____	40
1.1.5.3	Coriocarcinoma gestacional insospechado _____	41
1.1.5.4	Derrame pleural aislado _____	41
1.1.5.5	Tumor de células germinales con metástasis de otras histologías _____	42
1.1.5.6	Carcinoma neuroendocrino de bajo grado _____	42
1.1.5.7	Melanoma y melanoma amelanótico _____	43
1.1.6	Población de TOD en decremento _____	44
1.2	<i>Fundamentos de la PET ¹⁸F-FDG y aplicaciones clínicas</i> ____	45
1.2.1	Fundamentos físicos y tecnológicos _____	46
1.2.1.1	Ciclotrón _____	46
1.2.1.2	Laboratorio de radioquímica y radiofarmacia _____	48
1.2.1.3	La cámara de positrones o PET _____	49
1.2.1.4	Protección radiológica y dosimetría _____	53
1.2.2	Fundamentos bioquímicos y fisiológicos _____	54
1.2.2.1	¹⁸ F-Fluoro-2-deoxi-D-glucosa o ¹⁸ F-FDG _____	54
1.2.2.2	Otros radiofármacos emisores de positrones utilizados en oncología _____	60
1.2.3	Aplicaciones clínicas de la PET ¹⁸ F-FDG _____	63
1.2.3.1	Aplicaciones clínicas generales _____	63
1.2.3.1.1	Diagnóstico diferencial benignidad–malignidad ____	63
1.2.3.1.2	Estadificación _____	64
1.2.3.1.3	Localización del lugar óptimo para biopsia _____	64
1.2.3.1.4	Predicción del grado de malignidad y pronóstico ____	64
1.2.3.1.5	Evaluación de la respuesta al tratamiento _____	65
1.2.3.1.6	Estudio de la naturaleza de una masa residual _____	65
1.2.3.1.7	Diferenciación de recurrencia y necrosis _____	65
1.2.3.1.8	Detección de recurrencia _____	66

1.2.3.2	Aplicaciones clínicas concretas y aceptadas por los organismos aseguradores	67
1.3	<i>Situación actual de la PET ¹⁸F-FDG en TOD: evidencia disponible</i>	73
2	NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	83
3	OBJETIVOS	87
3.1	Objetivo general	89
3.2	Objetivos específicos	89
4	HIPÓTESIS	93
5	MATERIAL Y MÉTODOS	103
5.1	<i>Material y métodos del meta-análisis de la literatura</i>	105
5.1.1	Identificación de los estudios	105
5.1.2	Selección de los estudios	107
5.1.3	Calidad de los estudios	110
5.1.4	Abstracción de los datos	116
5.1.5	Análisis estadístico	117
5.1.6	Análisis de la sensibilidad	121
5.2	<i>Material y métodos del estudio en nuestro medio</i>	122
5.2.1	Diseño del estudio	122
5.2.2	Eligibilidad de los pacientes. Población a estudio	122
5.2.3	Procedimiento PET ¹⁸ F-FDG	123
5.2.4	Análisis e interpretación de la imagen PET ¹⁸ F-FDG	124
5.2.5	Confirmación del resultado de la PET ¹⁸ F-FDG	126
5.2.6	Encuesta y recogida de datos	127
5.2.7	Análisis de la validez de criterio de la PET ¹⁸ F-FDG en la detección del tumor primario	131
5.2.8	Valoración del impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸ F-FDG	136
5.2.9	Evaluación de la eficacia de la PET ¹⁸ F-FDG	139
5.2.10	Análisis de la información adicional y diferenciación benignidad–malignidad	144
5.2.11	Análisis de la supervivencia. Predicción de supervivencia con PET ¹⁸ F-FDG	144
5.2.12	Análisis estadístico	145

6	RESULTADOS	147
6.1	<i>Resultados del meta-análisis de la literatura</i>	149
6.1.1	Identificación y elegibilidad de los estudios	149
6.1.2	Descripción de los estudios	150
6.1.3	Calidad de los estudios	155
6.1.4	Exactitud diagnóstica	161
6.2	<i>Resultados del estudio en nuestro medio</i>	173
6.2.1	Descripción de la población a estudio	173
6.2.2	Análisis de la validez de criterio de la PET ¹⁸ F-FDG en la detección del tumor primario	183
6.2.3	Impacto de la PET ¹⁸ F-FDG sobre el manejo	190
6.2.4	Eficacia de la PET ¹⁸ F-FDG en TOD	200
6.2.5	Análisis comparativo entre la evaluación del impacto y de la eficacia	213
6.2.6	Información adicional suministrada por la PET ¹⁸ F-FDG	216
6.2.7	Análisis de la supervivencia. Predicción de supervivencia con PET ¹⁸ F-FDG	229
6.2.8	Factores asociados con la detección del tumor primario con PET ¹⁸ F-FDG	243
7	DISCUSIÓN	247
7.1	<i>Discusión del meta-análisis de la literatura</i>	249
7.2	<i>Discusión del estudio en nuestro medio</i>	256
7.2.1	Diseño del estudio	256
7.2.2	Defectos o inconvenientes metodológicos en nuestro estudio	260
7.2.3	Población muestreada	261
7.2.4	Validez de criterio de la PET ¹⁸ F-FDG en la detección del tumor primario	264
7.2.5	Valoración del impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸ F-FDG en pacientes con TOD	266
7.2.6	Evaluación de la eficacia de la PET ¹⁸ F-FDG en pacientes con TOD. Análisis de la opinión de los médicos remitentes	268
7.2.7	Análisis de la información adicional suministrada por la PET ¹⁸ F-FDG	270
7.2.8	Análisis de la supervivencia. Predicción de supervivencia con PET ¹⁸ F-FDG	272
7.2.9	Análisis de factores asociados con la detección del tumor primario con PET ¹⁸ F-FDG	273

7.3	<i>Discusión conjunta del meta-análisis y del estudio en nuestro medio</i>	275
7.3.1	Comparación del meta-análisis y del estudio en nuestro medio	275
7.3.2	Utilidad de la PET ¹⁸ F-FDG en pacientes con TOD	276
7.4	<i>Correlación entre objetivos, hipótesis, resultados y conclusiones</i>	277
8	CONCLUSIONES	287
9	REFERENCIAS–BIBLIOGRAFÍA	293
10	APÉNDICES	317
10.1	Apéndice I: Cuaderno de recogida de datos (CRD)	319
10.1.1	CRD—versión I	323
10.1.2	CRD—versión II	331
10.2	Apéndice II: Presentación y publicación de los resultados preliminares de este estudio	335
10.3	Apéndice III: Beca concedida por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (FIS. 00/10028)	343

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla nº	Título	Página
Tabla 1	Indicaciones de PET aprobadas en España (Uso Tutelado) y EE.UU. (Medicare).	71
Tabla 2	Artículos publicados y comunicaciones en congresos sobre la PET con ^{18}F -FDG en TOD hasta octubre de 2003.	74
Tabla 3	Búsqueda detallada de la literatura.	106
Tabla 4	Estudios incluidos en el Meta-Análisis, características de los participantes, tipos de estudios, y resultados.	108
Tabla 5	Guías de criterios de calidad metodológica.	113
Tabla 6	Variación en la exactitud (ln OR) de la PET ^{18}F -FDG debido a las características del estudio.	120
Tabla 7	Relación entre las cuestiones planteadas en el cuaderno de recogida de datos (CRD) y los aspectos a valorar en el estudio.	129
Tabla 8	Análisis de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en TOD según la medicina basada en la evidencia.	135
Tabla 9	Interpretación de los cocientes de probabilidad (CP).	135
Tabla 10	Clasificación del impacto de la PET ^{18}F -FDG sobre el manejo de los pacientes.	138
Tabla 11	Modelo jerárquico de eficacia del diagnóstico por imagen: medidas típicas de análisis.	142
Tabla 12	Localización de las metástasis de TOD.	152
Tabla 13	Valoración de la calidad de los estudios con las guías de criterios de calidad metodológica.	158
Tabla 14	Análisis de la validez de los estudios, grado de evidencia, y nivel de eficacia.	160
Tabla 15	Resultados descritos de sensibilidad, especificidad, exactitud, y proporción de detección del tumor primario.	163

ÍNDICE DE TABLAS (Continuado)

Tabla nº	Título	Página
Tabla 16	Comunidades autónomas de procedencia de los 68 pacientes incluidos en el estudio.	175
Tabla 17	Localización de las metástasis de TOD.	175
Tabla 18	Anatomía-patológica de las metástasis de TOD.	177
Tabla 19	Pruebas de imagen realizadas con anterioridad a la PET ^{18}F -FDG.	178
Tabla 20	Hallazgos adicionales a la metástasis conocida en pruebas de imagen previas a PET ^{18}F -FDG.	179
Tabla 21	Tratamientos aplicados a los pacientes con TOD previo a la PET ^{18}F -FDG.	180
Tabla 22	Métodos de confirmación aplicados para la verificación del tumor primario sugerido por la PET ^{18}F -FDG.	182
Tabla 23	Localización del tumor primario sugerido por PET ^{18}F -FDG y confirmada posteriormente.	188
Tabla 24	Resultados de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en TOD.	188
Tabla 25	Análisis de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en TOD.	189
Tabla 26	Valoración del impacto sobre el manejo y análisis del cambio en la intención de tratamiento.	192
Tabla 27	Eficacia en la exactitud diagnóstica (nivel 2) de la PET ^{18}F -FDG en TOD.	202
Tabla 28	Eficacia en el juicio o decisión diagnóstica (nivel 3) de la PET ^{18}F -FDG en TOD.	202
Tabla 29	Eficacia terapéutica (nivel 4) de la PET ^{18}F -FDG en TOD.	203
Tabla 30	Eficacia en los resultados en los pacientes (nivel 5) de la PET ^{18}F -FDG en TOD.	203

ÍNDICE DE TABLAS (Continuado)

Tabla nº	Título	Página
Tabla 31	Coincidencias y discrepancias entre la valoración del impacto y la evaluación de la eficacia terapéutica.	215
Tabla 32	Lesiones adicionales sugerentes de malignidad detectadas mediante PET ^{18}F -FDG.	218
Tabla 33	Confirmación de las lesiones adicionales detectadas mediante PET ^{18}F -FDG.	218
Tabla 34	Lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG y presencia de tumor primario.	219
Tabla 35	Influencia sobre el manejo de las lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG.	219
Tabla 36	Valoración de la PET ^{18}F -FDG de las lesiones sugeridas como malignas por otros procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ^{18}F -FDG.	221
Tabla 37	Confirmación de la valoración de la PET ^{18}F -FDG de las lesiones sugeridas como malignas por otros procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ^{18}F -FDG.	221
Tabla 38	Resumen de la aportación de la PET ^{18}F -FDG a la valoración de lesiones sugerentes de malignidad por otras pruebas de imagen realizadas previamente a la PET ^{18}F -FDG.	223
Tabla 39	Valoración de la PET ^{18}F -FDG de las lesiones de malignidad dudosa por otros procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ^{18}F -FDG.	225
Tabla 40	Confirmación de la valoración de la PET ^{18}F -FDG de las lesiones de malignidad dudosa por otros procedimientos de imagen realizados con anterioridad a la PET ^{18}F -FDG.	225

ÍNDICE DE TABLAS (Continuado)

Tabla nº	Título	Página
Tabla 41	Resumen de la aportación de la PET ^{18}F -FDG a la valoración de lesiones de malignidad dudosa en otros procedimientos de imagen realizados con anterioridad a la PET ^{18}F -FDG.	225
Tabla 42	Valoración de la PET ^{18}F -FDG de la metástasis de TOD y relación con el tumor primario.	227
Tabla 43	Confirmación de la valoración de la PET ^{18}F -FDG de las metástasis de TOD y relación con el tumor primario.	227
Tabla 44	Asociación entre los resultados verdadero positivo (VP), falso positivo (FP), verdadero negativo (VN), o falso negativo (FN) y el impacto de la PET ^{18}F -FDG.	244
Tabla 45	Asociación entre los resultados verdadero positivo (VP), falso positivo (FP), verdadero negativo (VN), o falso negativo (FN) y la eficacia en el juicio diagnóstico de la PET.	245
Tabla 46	Asociación entre los resultados verdadero positivo (VP), falso positivo (FP), verdadero negativo (VN), o falso negativo (FN) y la eficacia terapéutica de la PET ^{18}F -FDG.	245

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura nº	Título	Página
Figura 1	Tamaño relativo de los diversos subgrupos clínicos y anatómo-patológicos de pacientes con TOD, tras un diagnóstico clínico y anatómo-patológico óptimo.	13
Figura 2	Evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en TOD según el modelo jerárquico de eficacia para pruebas de diagnósticas de imagen de Fryback y Thornbury (162).	143
Figura 3	Anatomía-patológica de las metástasis de TOD según la descripción de Daugaard (2) comparado con los datos del meta-análisis sin y con restricción en cuanto a los tipos de pacientes incluidos en los estudios.	152
Figura 4	Localización de los tumores primarios detectados mediante PET ^{18}F -FDG o mediante seguimiento clínico en los pacientes con TOD incluidos en el meta-análisis.	153
Figura 5	Valores estimados e IC 95% de la sensibilidad (A) y la especificidad (B) en los diferentes tipos de estudios (tipo I, tipo II, tipo A, y tipo B) y en los datos puestos en común (global).	164
Figura 6	Logaritmo neperiano de la Odds Ratio (ln OR) en los estudios incluidos en el meta-análisis y en los datos puestos en común (pooled data). Se muestran los valores calculados del ln OR y de su varianza en todos los estudios así como el ln OR e IC 95% en los datos puestos en común (pooled data).	167
Figura 7	Curva ROC resumen para la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD basado en los 15 estudios incluidos en el meta-análisis.	170

ÍNDICE DE FIGURAS (Continuado)

Figura nº	Título	Página
Figura 8	Gráficos de embudo de sensibilidad y especificidad. (A) El gráfico de embudo de la sensibilidad muestra la ausencia de sesgos de publicación. (B) El gráfico de embudo de especificidad sugiere la presencia de sesgos.	171
Figura 9	Localización de la metástasis de TOD.	175
Figura 10	Anatomía-patológica de las metástasis de TOD.	177
Figura 11	Resultados de los procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ^{18}F -FDG, analizando los hallazgos adicionales a la metástasis conocida.	179
Figura 12	Valoración del impacto de la PET ^{18}F -FDG sobre el manejo —actitud diagnóstica y terapéutica— de los pacientes con TOD.	193
Figura 13	Imágenes de los estudios PET ^{18}F -FDG pre- y post-tratamiento realizados en una paciente mujer de 40 años de edad con adenopatía cervical izquierda de melanoma amelanótico metastático de TOD y TAC toraco-abdominal negativo.	197
Figura 14	Imágenes de los estudios PET ^{18}F -FDG pre- y post-tratamiento realizados en un paciente varón de 48 años de edad que debuta con una adenopatía supraclavicular izquierda de adenocarcinoma de TOD y TAC toraco-abdominal y panendoscopia negativos; la PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario pulmonar.	198

ÍNDICE DE FIGURAS (Continuado)

Figura nº	Título	Página
Figura 15	Imágenes del estudio PET ^{18}F -FDG realizado en una paciente mujer de 54 años de edad que debutó con una adenopatía supraclavicular y retroclavicular izquierda de TOD de adenocarcinoma con áreas de diferenciación papilar de TOD y TAC toraco-abdominal y panendoscopia negativas para el tumor primario; la PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario pulmonar.	199
Figura 16	Evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en TOD según el modelo jerárquico de eficacia para pruebas de diagnósticas de imagen de Fryback y Thornbury (162).	205
Figura 17	Imágenes del estudio PET ^{18}F -FDG realizado en un paciente varón de 50 años que debutó con una masa en el músculo obturador interno derecho de carcinoma indiferenciado de TOD; TAC toraco-abdominal y panendoscopia fueron negativas para el tumor primario. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario pulmonar.	210
Figura 18	Imágenes del estudio PET ^{18}F -FDG realizado en una paciente mujer de 50 años que debutó con una adenopatía axilar y supraclavicular izquierda de adenocarcinoma de TOD y procedimientos de imagen negativos para el tumor primario. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario en mama izquierda.	210

ÍNDICE DE FIGURAS (Continuado)

Figura nº	Título	Página
Figura 19	Imágenes del estudio PET ^{18}F -FDG realizado en una paciente varón de 51 años que debutó con 2 metástasis cerebrales de adenocarcinoma de TOD y procedimientos de imagen negativos para el tumor primario. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario en pulmón derecho.	211
Figura 20	Análisis de la supervivencia mediante la curva de Kaplan-Meier en los 68 pacientes incluidos en el estudio.	232
Figura 21	Comparación de la supervivencia entre los pacientes que presentaban diferente anatomía-patológica en la metástasis de TOD.	233
Figura 22	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en las metástasis de TOD se localizaban en 1, 2, ó ≥ 3 territorios linfáticos u órganos.	234
Figura 23	Comparación de la supervivencia entre los pacientes que presentaban 1, 2, ≥ 3 metástasis, o un conglomerado-masa metastático de TOD en los procedimientos diagnósticos previos a la PET ^{18}F -FDG.	235
Figura 24	Comparación de la supervivencia entre los pacientes que presentaban 1 metástasis, y el grupo de pacientes que incluía a aquellos con ≥ 2 metástasis o un conglomerado-masa metastático de TOD en los procedimientos diagnósticos previos a la PET ^{18}F -FDG.	236

ÍNDICE DE FIGURAS (Continuado)

Figura nº	Título	Página
Figura 25	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que los procedimientos diagnósticos pre-PET ^{18}F -FDG: (a) fueron negativos para malignidad, excepto para la metástasis conocida; (b) detectaron alteraciones adicionales inespecíficas o no concluyentes para malignidad; y (c) detectaron alteraciones adicionales sugerentes de malignidad.	237
Figura 26	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que los procedimientos diagnósticos pre-PET ^{18}F -FDG: (a) fueron negativos para malignidad, excepto para la metástasis conocida; y (b) detectaron alteraciones adicionales, ya fueran inespecíficas o no concluyentes para malignidad, o bien sugerentes de malignidad (tras agrupar todos los pacientes con alteraciones adicionales, a diferencia de la Figura 25).	238
Figura 27	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG presentó un resultado positivo (sugirió un posible tumor primario) y aquellos en los que presentó un resultado negativo (no sugirió un posible tumor primario).	239
Figura 28	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que se confirmó la presencia de un tumor primario tras la PET ^{18}F -FDG y aquellos en los que no se confirmó la presencia de un tumor primario tras la PET ^{18}F -FDG y el seguimiento.	240

ÍNDICE DE FIGURAS (Continuado)

Figura nº	Título	Página
Figura 29	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que el resultado de la PET ^{18}F -FDG se confirmó como verdadero positivo (VP), falso positivo (FP), verdadero negativo (VN), o falso negativo (FN).	241
Figura 30	Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que se confirmó el resultado de la PET ^{18}F -FDG (es decir, el tumor primario sugerido, tanto VP como VN) y aquellos en los que no se confirmó el resultado de la PET ^{18}F -FDG (resultados FP y FN).	242

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significación	Sinónimos
AC	Estudio aleatorizado y controlado	<i>RCT</i> o <i>randomized controlled trial</i>
Adenoca	Adenocarcinoma	
AFP	Alfa feto proteína	
Ca	Carcinoma	
CA	Corrección de atenuación	
CEA	Antígeno carcino–embrionario (<i>carcino–embryonic antigen</i>)	
CP	Cociente de probabilidad	<i>Likelihood ratio</i> (LR); Razón de verosimilitud (RV).
CRD	Cuaderno de recogida de datos	
DS	Desviación estándar	<i>SD</i> o <i>Standard deviation</i>
E	Especificidad	
Ex	Exactitud diagnóstica	
¹⁸ F	Fluor-18 (Fluoruro)	
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa	
FN	Falso negativo	
FP	Falso positivo	
HCG	Gonadotrofina coriónica humana (<i>human chorionic gonadotrophin</i>)	
IC	Intervalo de confianza	
keV	Kiloelectrón-voltio	
ln OR	Logaritmo neperiano de la odds ratio	
LR	<i>Likelihood ratio</i>	Cociente de probabilidad (CP); Razón de verosimilitud (RV).
MBE	Medicina basada en la evidencia	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS (Continuado)

Abreviaturas	Significación	Sinónimos
MBq	Megabecquerelio	
mCi	Milicurio	
MeV	Megaelectrón-voltio	
OR	<i>Odds ratio</i>	
PAAF	Punción aspiración con aguja fina	
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (<i>polimerase chain reaction</i>)	
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>positron emission tomography</i>)	
PET ¹⁸ F-FDG	Tomografía por emisión de positrones con ¹⁸ F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa	PET FDG
RM	Resonancia magnética	Resonancia magnética nuclear (RMN).
ROC	<i>Receiver-operating-characteristic</i>	
RV	Razón de verosimilitud	Cociente de probabilidad (CP); <i>likelihood ratio</i> (LR).
S	Sensibilidad	
SD	Desviación estándar	DS
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único (<i>single photon emission computed tomography</i>)	SPET
SPET	Tomografía por emisión de fotón único (<i>single photon emission computed tomography</i>)	SPECT
TAC	Tomografía axial computarizada	Tomografía computarizada (TC)

ÍNDICE DE ABREVIATURAS *(Continuado)*

Abreviaturas	Significación	Sinónimos
TC	Tomografía computarizada	Tomografía axial computarizada (TAC)
TOD	Tumor de origen desconocido	Carcinoma de origen desconocido (COD)
VN	Verdadero negativo	
VP	Verdadero positivo	
VPN	Valor predictivo negativo	
VPP	Valor predictivo positivo	

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 *Contexto Clínico:*

Tumor de Origen Desconocido

1.1.1 Definición

El tumor de origen desconocido (TOD) o cáncer de origen desconocido se define como la presencia de cáncer metastásico, documentado con biopsia, en ausencia de tumor primario identificable (1–4). Esta definición abarca un amplio espectro de situaciones clínicas que tienen en común: (a) la evidencia de cáncer confirmado anatomopatológicamente en una localización donde es improbable un tumor primario; y (b) el que el tumor primario permanezca oculto a pesar de la realización de una detallada anamnesis y exploración física, así como de las pruebas complementarias apropiadas. Los pacientes con TOD constituyen un grupo muy heterogéneo de presentaciones clínicas, tipos anatomopatológicos y evoluciones clínicas que han dificultado enormemente su estudio sistemático y han enlentecido considerablemente la adquisición de conocimientos (3).

La denominación de esta entidad oncológica ha variado en las últimas décadas, así como la definición concreta establecida por diferentes grupos de trabajo, lo que ha dificultado el estudio sistemático de estos pacientes. Términos como “metástasis de origen desconocido”, “adenocarcinoma de origen desconocido”, “metástasis de tumores primarios no detectados”, “cáncer de

primario desconocido” o “tumor de origen desconocido”, son algunos ejemplos de la variabilidad en las denominaciones asignadas a este síndrome. Por otra parte, tal como implican estos términos, los criterios de inclusión clínicos e histopatológicos han variado a lo largo del tiempo; los criterios clínicos han variado desde incluir pacientes en los que se detectaba una metástasis sin primario conocido, bien tras el primer examen clínico, bien en el momento de tomar la primera decisión terapéutica, o en aquellos casos en los que el tumor primario permanecía desconocido mientras el paciente estaba vivo o, finalmente, en la autopsia; los criterios histológicos también han variado, así por ejemplo, en las primeras series se analizaban pacientes con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado, mientras que los pacientes con carcinoma escamoso de TOD eran excluidos debido a que se consideraba que los posibles tumores primarios eran más limitados y las exploraciones complementarias a realizar más definidas (5,6).

1.1.2 Epidemiología

La incidencia de TOD depende de la exhaustividad de la búsqueda del tumor primario y de la población estudiada, lo que explica la variabilidad de las cifras presentadas en la literatura. Se han descrito tasas de incidencia media ajustadas por edad de TOD por 100.000 habitantes para la población mundial que oscilan entre 13,8–19 por 100.000 habitantes (4,7,8) y 6,7–11,7 por 100.000 habitantes (9). Se han observado diferencias en la tasas de incidencia entre países y razas; así el pueblo Maori en Nueva Zelanda presenta una mayor incidencia de 29,8 por 100.000 habitantes en hombres y de 21,8 por 100.000 habitantes en mujeres, mientras que en

Japón la incidencia es menor, con 3,6 por 100.000 habitantes en hombres y 2,4 por 100.000 habitantes en mujeres (8). En EEUU se han observado unos valores intermedios de 8,9–12,5 por 100.000 en hombres y de 6,5–8,8 por 100.000 en mujeres, datos similares a los recogidos en registros mundiales entre los años 1983 y 1987 (9). En países desarrollados la incidencia de TOD es del 0,5% al 7% de los pacientes oncológicos en el momento del diagnóstico inicial (1,2,4), mientras que la prevalencia es del 3% al 15% de estos pacientes (3,6,10,11). En Estados Unidos el TOD representa entre el 2,5% (9) y el 3% del total de los diagnósticos oncológicos, siendo el octavo diagnóstico oncológico más frecuente y contribuyendo al 6,3% de las muertes relacionadas con cáncer (8,12). En Australia es el séptimo diagnóstico oncológico más frecuente y constituye la cuarta causa más frecuente de muerte relacionada con patología oncológica tanto en hombres como mujeres (4,8).

La incidencia de TOD aumenta con la edad y es baja por debajo de los 40 años; representa la tercera forma más frecuente de presentación de cáncer en mujeres por encima de 70 años de edad (4). La edad media en el momento del diagnóstico se sitúa entre 53 (6) y 60 años (2,4,7), estando situados el 77% de los pacientes en el rango de edad entre 40 y 69 años, que corresponde al rango de edad de mayor incidencia de los tumores más frecuentes (6). El TOD es más frecuente en varones, habiéndose descrito un ligero predominio en algunos casos (2,7), mientras que en otras ocasiones se han presentado diferencias de hasta 3:1 en la proporción varones/mujeres (6). En varones la edad media en el momento del diagnóstico es ligeramente inferior a la observada en las mujeres, 50–58,6 años en varones frente a 54–63,7 años en mujeres (6,7). Finalmente, se han descrito diferencias en la incidencia de TOD entre diferentes razas, habiéndose observado que la tasa de

incidencia media ajustada por edad por 100.000 habitantes es ligeramente superior en la raza negra que en la blanca en ambos sexos (9).

1.1.3 Etiopatogenia

El estudio de los mecanismos relacionados con la progresión de la enfermedad neoplásica ha permitido comprender el comportamiento de los tumores, así como los cambios observados durante la progresión neoplásica. En pacientes con tumores primarios conocidos se ha observado que durante las fases iniciales de la carcinogénesis se producen tumores benignos —no invasivos y no metastásicos— que posteriormente progresan a fenotipos más malignos. Este hecho se describió tras estudios anatomopatológicos de muestras de tumores y fue descrito inicialmente por Foulds (13); tras identificar en la misma adenopatía metastásica tanto células bien diferenciadas como poco diferenciadas e indiferenciadas, dedujo que las células indiferenciadas evolucionaban de las bien diferenciadas, en una parodia de lo que ocurre durante el desarrollo embriológico (13–15). Así, los tumores se malignizan progresivamente de forma opuesta a la diferenciación celular que se produce durante el desarrollo de los órganos. De todas formas, este razonamiento no explica cuál es la causa de que células que se han diferenciado para expresar un determinado fenotipo durante un desarrollo embriológico normal, sufran después una desdiferenciación tras una transformación maligna, evolucionando hacia un fenotipo destructivo del propio organismo (15). Por otra parte, se ha observado que los tumores derivan de una célula progenitora y desarrollan características heterogéneas, aunque conservan marcadores únicos que

las identifican como clonales. Nowell desarrolló la hipótesis de la selección clonal que podrían explicar todo esto (16), según la cual en la carcinogénesis se produce una labilidad genética adquirida que permite la selección progresiva de variaciones y subyace a la progresión tumoral. La progresiva selección de células de mayor malignidad y diversidad ve incrementado su potencial maligno debido a su inherente heterogeneidad (14,17).

Desde el punto de vista clínico, los tumores que se originan en el mismo órgano y de la misma estructura anatomopatológica se comportan de forma bastante similar. En el caso de las metástasis se ha observado que su distribución sigue un patrón reproducible que en muchos casos puede ser explicado por la localización anatómica del tumor; sin embargo, en otros casos se produce un proceso selectivo ya que se afectan unos órganos mientras que otros quedan intactos (14). Este hecho se podría explicar con dos razonamientos: (a) que las células tumorales no hayan progresado aún a un fenotipo metastático, aunque ya se comporten como malignas en otras localizaciones; (b) las células metastásicas presentan características inherentes al tumor del que se originan, lo que conlleva que aquellas metástasis de un tumor agresivo presentarán un crecimiento más rápido y agresivo que aquellas metástasis que se originen de tumores de crecimiento lento, que presentarán un crecimiento lento o incluso permanecerán “durmientes” (14).

Se han descrito numerosos mecanismos para explicar cómo las células tumorales abandonan la localización del tumor primario, invaden localmente, sobreviven los riesgos de la circulación y, finalmente, invaden los tejidos en una localización secundaria (14). Algunos de estos mecanismos son: (a) la habilidad de las células tumorales para producir proteasas (18); (b) la expresión de ciertas

moléculas de adhesión de superficie (19,20); (c) la expresión o no de antígenos de histocompatibilidad (21); (d) la inducción de trombosis (22); (e) el hecho de escapar del sistema inmune (23); (f) la resistencia a la lisis por células *natural killer* o NK (24), o bien el que el organismo presente células NK defectuosas; y (g) el crecimiento incrementado en respuesta a citoquinas (25,26). Cualquiera de estos mecanismos podría tener un papel en el desarrollo de metástasis. No obstante, las células tumorales no desarrollan mecanismos nuevos, ya que estos mecanismos se pueden ver en la actividad habitual de células normales como linfocitos, monocitos o leucocitos. De todas formas, las células normales no migran e invaden tejidos locales por los mecanismos descritos como fundamentales en el desarrollo de metástasis (14).

En el caso particular del tumor de origen desconocido, se podría decir que es el tumor metastásico por excelencia, ya que en muchos casos no llega a encontrarse evidencia del tumor primario durante toda la vida del paciente. La descripción clásica de la progresión tumoral, presentada anteriormente, no parece ser aplicable en el caso del TOD. Aunque se han observado alteraciones genéticas, como los cambios en el cromosoma 1p (27), que son comunes a otros procesos malignos avanzados de tumores con primario conocido, muchos otros datos diferencian los casos de TOD de la descripción clásica de progresión tumoral; entre otras, algunas diferencias podrían ser: (a) no presentan patrones de progresión y parecen diseminarse de forma aleatoria y a cualquier sitio; y (b) la afectación metastásica parece estar en relación únicamente con las células tumorales metastásicas, en lugar de estar relacionado con la agresividad del tumor primario como ocurre en la progresión clásica, ya descrita (14). Como consecuencia de las diferencias

encontradas, se definieron dos tipos de progresión tumoral: la progresión clásica, que es la que presentan la mayoría de los tumores, y la progresión tipo II, que la presentan los que metastatizan en una fase temprana y que probablemente no se asocian con un estadio premaligno temprano (14,27). La progresión tipo II es más difícil de detectar en una fase temprana y las tasas de supervivencia son menores. En algunos casos, tumores que presentan una progresión clásica pueden presentarse como metástasis, siendo encontrado el tumor primario posteriormente; por otra parte, algunos tumores con primario conocido como el tumor de páncreas o renal, entre otros, presentan características propias de la progresión tipo II, ya que son tumores malignos desde el inicio, no manifestando una fase benigna, aunque posiblemente presenten una fase temprana no metastásica (14).

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar el TOD; a continuación se exponen varias de ellas, algunas de las cuales ya han sido mencionadas anteriormente en este apartado. Primero, el tumor primario podría ser demasiado pequeño para ser detectado, debido a la disminución de la tasa de crecimiento o a su involución como consecuencia de influencias inmunológicas locorreregionales (2,14), siendo detectadas, sin embargo, las metástasis como consecuencia de un crecimiento más rápido, sin control por los mecanismos inmunológicos locorreregionales; a este proceso se le ha denominado destrucción inmunomodulada del tumor primario. En el caso de tumores de orofaringe y tracto gastrointestinal, el pequeño tamaño y la localización submucosa dificultarían enormemente la localización del primario. Segundo, el tumor primario podría haber sido erradicado por procesos o efectos letales (2), o haber sufrido una regresión espontánea. En el caso de los tumores del tracto gastrointestinal, el tumor primario podría haberse

necrosado como consecuencia de algunos de estos procesos, y posteriormente haber sido eliminado o lavado junto al resto del contenido del tracto gastrointestinal. Tercero, otra de las hipótesis son las alteraciones genéticas; los datos que orientan hacia esta posibilidad se exponen a continuación.

Como se ha descrito al principio de este apartado, para explicar la progresión desde tumores relativamente benignos hacia tumores malignos, invasivos, y metastáticos, Nowell (16) planteó una hipótesis. En ella afirma que la desdiferenciación de células funcionalmente normales para evolucionar a un fenotipo que es agresivo para el propio organismo, podría deberse a un proceso de selección clonal. Aunque inicialmente se pensaba que esta selección clonal se producía de forma estocástica o aleatoria, estudios recientes del cariotipo y datos moleculares apoyan la hipótesis de que la progresión se basa en la acumulación de una serie de cambios en el genoma que llevan a un fenotipo cada vez más maligno (15,28–30). Los cambios en mecanismos fundamentales del control de crecimiento es probable que estén presentes en todos los tejidos malignos, mientras que mecanismos de regulación adicionales y específicos es probable que se expresen en cada tipo de tumor particular (15). Abbruzzese et al. (15) analizaron el cariotipo en pacientes con TOD, encontrando alteraciones en el cromosoma 1p. Anteriormente, Bell et al. (27) habían descrito los diferentes tipos de alteraciones encontradas en el cromosoma 1, que incluían la supresión del brazo corto y la duplicación de 1q (2). Esta alteración del cariotipo ya había sido relacionada previamente con enfermedad cancerosa avanzada en pacientes con tumores primarios conocidos. Por ello, el cromosoma 1p podría contener un importante gen supresor tumoral que sería necesario para la expresión del fenotipo metastático (2,15,27,31). Esta hipótesis

sugiere que a medida que los tumores primarios evolucionan, una pérdida o alteración del cromosoma 1p lleva a que las células con el fenotipo metastático predominen tanto en el tumor primario como en todas las metástasis subsiguientes. En el caso particular del TOD, a través de procesos acelerados o alternativos se produciría la dominancia clonal de células con cambios en 1p en una fase temprana del desarrollo tumoral; en ese momento, las células con alteraciones en 1p producirían metástasis y crecerían (15,27). En estos pacientes el tumor primario permanecería oculto debido a un crecimiento lento o a su involución tras liberar las metástasis.

Finalmente, estudios en ratones han analizado la respuesta de las células neoplásicas de TOD a los estímulos paracrinos de los tejidos u órganos en los que asientan (15). Se considera que las células neoplásicas en general se malignizan progresivamente a medida que dejan de responder, de forma secuencial, a estímulos endocrinos, paracrinos, y posiblemente también autocrinos. Los hallazgos iniciales sugieren que los TOD podrían corresponder al máximo grado en este tipo de progresión (15), ya que estas células son esencialmente autótrofas (29): no están influenciadas por el medio que les rodea y son completamente independientes de estímulos específicos, dependiendo del organismo únicamente para los requerimientos nutricionales básicos. Por ello, los TOD pueden crecer en cualquier localización, metastatizar aleatoriamente, y comportarse de forma clínicamente agresiva. Estas generalizaciones se pueden aplicar a la mayoría de los TOD in vivo (15).

1.1.4 Clasificación

La clasificación y análisis de los TOD se ha realizado clásicamente en función de las características anatomopatológicas de la metástasis de TOD; el estudio anatomopatológico inicial mediante microscopio óptico permite diferenciar 4 grupos principales: neoplasia pobremente diferenciada, adenocarcinoma, carcinoma escamoso, y carcinoma pobremente diferenciado. Las características clínicas, evaluación diagnóstica recomendada, tratamiento y pronóstico difieren en cada uno de estos grupos (3,10), por lo que serán valorados de forma independiente en cada uno de ellos. La distribución de los pacientes en estos grupos se presenta en la Figura 1; los porcentajes se obtuvieron de estudios retrospectivos, y en algunos casos son aproximaciones (3,32).

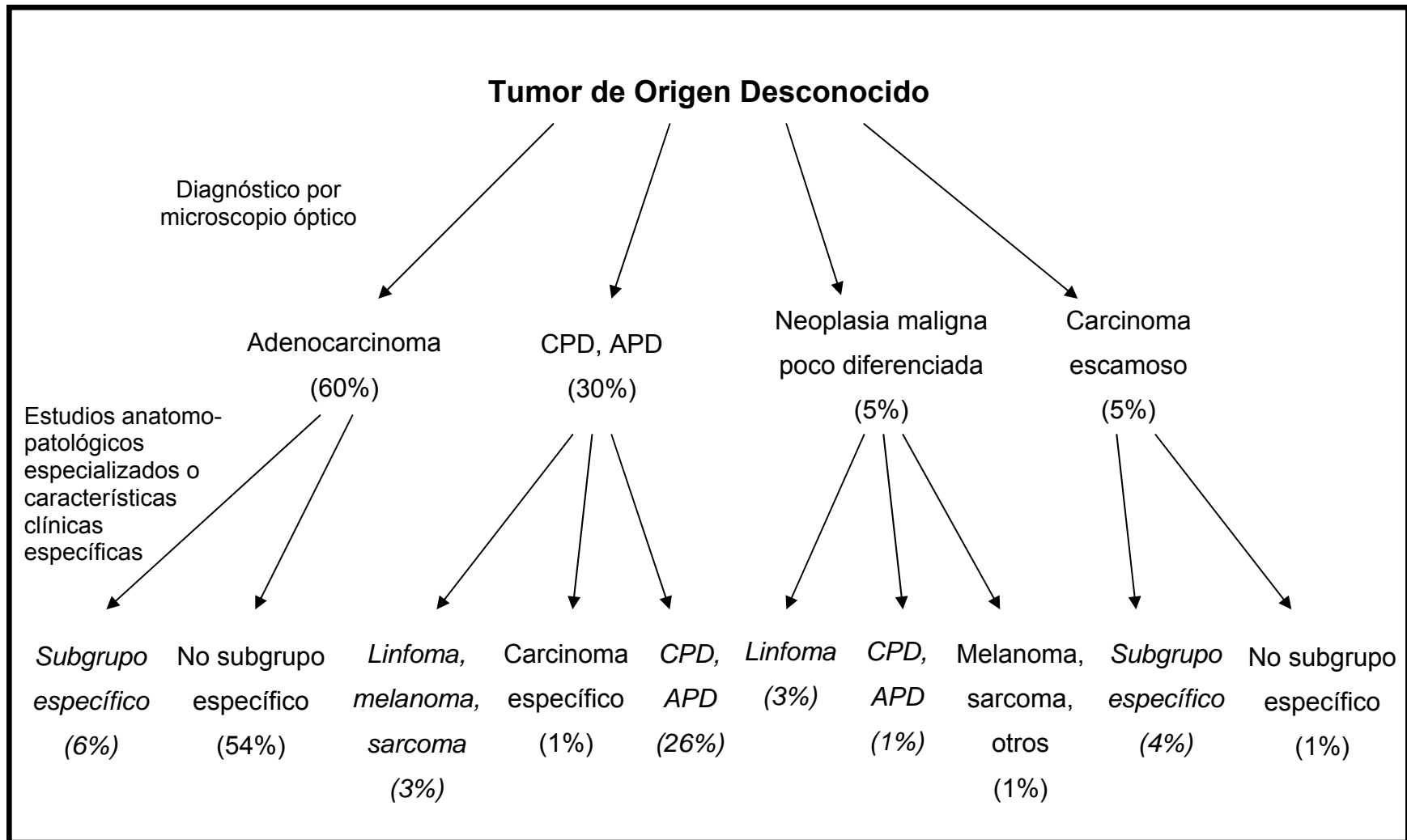


FIGURA 1. Tamaño relativo de los diversos subgrupos clínicos y anatómopatológicos de pacientes con TOD, tras un diagnóstico clínico y anatómopatológico óptimo. Adaptado de Hainsworth y Greco (3,32). Los subgrupos de pacientes potencialmente tratables (descrito en el texto) están indicados en cursiva y constituyen aproximadamente el 40% de los pacientes. CPD = Carcinoma poco diferenciado; APD = Adenocarcinoma poco diferenciado.

1.1.4.1 NEOPLASIA POCO DIFERENCIADA DE TOD

Este grupo incluye aquellos casos en los que el patólogo está seguro de que se trata de una neoplasia, pero no es capaz de determinar a qué tipo pertenece (carcinoma, linfoma, melanoma, sarcoma). En este grupo es necesario realizar un diagnóstico más preciso, ya que muchos de ellos presentan tumores que responden adecuadamente al tratamiento. Representan alrededor del 5% de los pacientes con TOD; en las series descritas, entre el 35% y el 65% de los pacientes con el diagnóstico inicial de neoplasia poco diferenciada de TOD son diagnosticados de linfoma; la mayoría de los tumores restantes son carcinomas (3,10).

Este grupo de tumores requiere la realización de técnicas anatómo-patológicas especializadas, pudiendo ser de utilidad la tinción mediante inmunoperoxidasa, la microscopía electrónica, y el análisis genético.

1.1.4.1.1 Tinción mediante Inmuno-peroxidasa

La tinción mediante inmuno-peroxidasa es una técnica especializada, ampliamente disponible para la clasificación de las neoplasias; consiste en el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales que están dirigidos a componentes o productos celulares (por ejemplo, enzimas), componentes titulares normales, hormonas y receptores hormonales, antígenos oncofetales, y otras sustancias. Esta técnica no permite realizar diagnósticos específicos por sí sola, pero permite orientar el diagnóstico y debe ser interpretada conjuntamente con el microscopio

electrónico y la clínica. Habitualmente, esta técnica puede dar respuesta a preguntas importantes, ya que permite tanto distinguir un linfoma de un carcinoma, como sugerir un tumor neuroendocrino, un carcinoma de próstata, un melanoma amelanótico, un sarcoma, o un tumor de células germinales (2,3,10).

Los problemas que se han asociado con la tinción con inmunoperoxidasa han sido la necesidad de ser experto en la técnica para que los resultados sean exactos y reproducibles, y la conveniencia de tener una extensa experiencia que permita una interpretación adecuada. Por otra parte, debe evitarse la sobreinterpretación, debido a la poca especificidad de la técnica. Finalmente, puede haber resultados falsos positivos y falsos negativos, aspecto que debe tenerse en cuenta (3).

En algunos casos, el diagnóstico alcanzado mediante la tinción con inmunoperoxidasa permite planificar el tratamiento y predecir el pronóstico. Es el caso de las neoplasias poco diferenciadas de TOD que son identificadas como linfomas mediante inmunoperoxidasa debido a una tinción positiva para el antígeno común leucocitario (CLA o *common leucocyte antigen*) (2,3); se ha observado que estos pacientes responden bien a una combinación de quimioterápicos habitualmente aplicada en linfoma no Hodgkin (3).

1.1.4.1.2 Microscopía Electrónica

La microscopía electrónica permite realizar el diagnóstico en algunas neoplasias poco diferenciadas de TOD. La microscopía electrónica no está disponible en todos los centros, requiere una fijación especial del tejido, es

relativamente cara, y debe reservarse para el estudio de neoplasias cuya estirpe no está clara tras microscopía óptica y tinción con inmunoperoxidasa (3,8,10). Al igual que la tinción con inmunoperoxidasa, el microscopio electrónico permite diferenciar de forma fiable un linfoma de un carcinoma; en la identificación de sarcoma poco diferenciado podría ser incluso superior a la tinción con inmunoperoxidasa. El microscopio electrónico permite visualizar estructuras celulares que podrían orientar el diagnóstico hacia un tumor neuroendocrino o un melanoma; sin embargo, la ausencia de ultraestructuras características no permite descartar un determinado diagnóstico, ya que los tumores indiferenciados pueden carecer de dichas estructuras. En algunos casos esta técnica permite aportar evidencia de estructuras características de neoplasias tipo adenocarcinoma o carcinoma escamoso. Las implicaciones en el tratamiento de adenocarcinomas y carcinoma escamosos identificados únicamente por sus características ultraestructurales no están del todo claras (3,10).

1.1.4.1.3 Análisis Genético

El análisis genético consiste en la identificación de alteraciones cromosómicas y cambios genéticos asociados a neoplasias; el papel de esta técnica es cada vez más importante para la predicción del pronóstico. El uso de esta técnica para el diagnóstico es todavía limitado, aunque es probable que en el futuro la investigación permita identificar numerosas nuevas alteraciones cromosómicas específicas, que quizá constituyan una información diagnóstica útil en pacientes con

TOD. Esto ya es una realidad en el caso de los tumores de células germinales, como se discutirá más adelante.

Algunas alteraciones cromosómicas ya han sido bien caracterizadas tanto en algunos tumores de estirpe hematopoyética como no hematopoyética. En tumores de estirpe hematopoyética, se han asociado reorganizaciones genéticas de inmunoglobulinas específicas del tumor con la mayoría de los linfomas no Hodgkin de células B; también se han observado cambios cromosómicos típicos en algunos linfomas de células B y T, así como en la enfermedad de Hodgkin. En las raras ocasiones en las que no se puede alcanzar el diagnóstico definitivo de linfoma mediante el microscopio óptico y la tinción con inmunoperoxidasa, la detección de las translocaciones cromosómicas t(14:18); t(8:14); t(11:14) o la presencia de reorganizaciones genéticas de inmunoglobulinas, aportan información diagnóstica definitiva. En tumores de estirpe no hematopoyética se han identificado otras alteraciones cromosómicas. La translocación cromosómica t(11:22) se ha encontrado en neuroepiteliomas periféricos y en el tumor de Ewing; anomalías en el cromosoma 12, entre las que se encuentra un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12(i12p), se ha observado en un alto porcentaje de tumores de células germinales. Otras alteraciones cromosómicas observadas son t(2:13) en rhabdomyosarcoma alveolar, supresión del 3p en cáncer de pulmón de células pequeñas, supresión del 1p en neuroblastoma, t(X:18) en sarcoma sinovial, y supresión del 11p en tumor de Wilms. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido utilizada para identificar el genoma del virus de Epstein-Barr en las células tumorales de pacientes con adenopatías cervicales metastásicas de TOD, que se ha relacionado con tumores primarios en nasofaringe (2,3,8).

1.1.4.2 ADENOCARCINOMA DE TOD

1.1.4.2.1 Características clínicas

El adenocarcinoma bien diferenciado y moderadamente diferenciado es el diagnóstico con microscopio óptico más frecuente en pacientes con TOD, representando alrededor del 60% de los pacientes. Generalmente, son pacientes de edad avanzada que presentan metástasis en múltiples localizaciones, entre las que suelen existir afectación ganglionar linfática, hepática, pulmonar y ósea (2,3,10).

El curso clínico se caracteriza frecuentemente por los síntomas y signos relacionados con las metástasis. El primario se detecta en 15% a 20% de los pacientes durante su vida; la autopsia permite detectar el tumor primario en el 70% a 80% de los pacientes; las localizaciones más frecuentes del tumor primario en la autopsia son pulmón y páncreas, que corresponden al 40%. Otras localizaciones gastrointestinales (como por ejemplo gástrico, colon, hepático) son frecuentes, aunque ocasionalmente se encuentran tumores primarios de numerosas otras localizaciones. Tumores primarios localizados en mama, próstata, y ovario son raros en este grupo de pacientes (3,8,10).

El grupo de pacientes con adenocarcinoma de TOD tienen un mal pronóstico, con una progresión inexorable de la enfermedad tumoral y una supervivencia media de solo 3 a 4 meses. Esto es así debido a que la mayoría de los pacientes tienen tumores primarios pulmonares o gastrointestinales. Gran parte de los pacientes de este grupo presentan múltiples metástasis en todo el cuerpo y mala situación clínica en el momento del diagnóstico. De todas formas, los pacientes de

este grupo no deben ser estereotipados ya que hay subgrupos de pacientes con pronósticos más favorables, tal como se muestra más adelante (2,3,8,10).

1.1.4.2.2 Anatomía-Patológica

El diagnóstico del adenocarcinoma bien diferenciado o moderadamente diferenciado se basa en características observadas en el microscopio óptico, particularmente en la formación de estructuras glandulares por las células neoplásicas. La localización del tumor primario habitualmente no puede ser determinada mediante estudio anatómo-patológico, ya que las características celulares y titulares no son suficientemente específicas para ser utilizadas como evidencia definitiva de la localización del tumor primario. La tinción con inmunoperoxidasa y la microscopía electrónica tienen generalmente un valor limitado para la identificación del tumor primario en este grupo de pacientes; una excepción es la tinción con antígeno prostático específico (PSA o *prostatic specific antigen*) ya que es relativamente específica para cáncer de próstata y, por ello, debe ser utilizada en hombres con hallazgos clínicos sugerentes. La tinción con inmunoperoxidasa positiva para receptores de estrógenos es sugerente de cáncer de mama en mujeres con adenocarcinoma metastático. En raras ocasiones, tinciones neuroendocrinas pueden identificar una neoplasia neuroendocrina insospechada (3,10).

El diagnóstico de adenocarcinoma poco diferenciado debe ser analizado de forma diferente, ya que algunos de estos pacientes presentan diferente biología tumoral y respuesta a tratamiento sistémico, como se explicará más adelante. Se

asigna este diagnóstico cuando se observan estructuras glandulares mínimas o dudosas en el estudio anatomopatológico o, en ocasiones, cuando los tumores presentan una tinción positiva para mucina, pero no muestran estructuras glandulares. Podría ser que, adenocarcinoma bien diferenciado, adenocarcinoma poco diferenciado, y carcinoma poco diferenciado sean diagnósticos que probablemente representen partes del espectro de diferenciación tumoral, más que entidades claramente delimitadas. Debido a que diferentes patólogos podrían emplear criterios ligeramente distintos para establecer cada uno de estos 3 diagnósticos, sería apropiado realizar un estudio adicional con tinción con inmunoperoxidasa o microscopía electrónica en los adenocarcinomas poco diferenciados; la evaluación diagnóstica y el tratamiento de estos tumores se presenta más adelante (3).

1.1.4.2.3 Evaluación diagnóstica

Una búsqueda exhaustiva del tumor primario no está indicada en este grupo de pacientes porque el tumor primario raramente es encontrado. Por ello, la evaluación clínica debe realizarse para evaluar síntomas y signos sospechosos y para determinar la extensión de la enfermedad metastásica. La evaluación rutinaria inicial debe incluir una historia clínica detallada y exploración física completa, los test de screening standard de laboratorio (hemograma, test de función hepática, creatinina sérica, análisis de orina), y radiografía simple de tórax. El PSA sérico debe ser determinado en todos los hombres, y en todas las mujeres debe realizarse una mamografía. La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen puede

identificar el tumor primario en 10% a 35% de los pacientes. Síntomas y signos adicionales, o hallazgos anormales en la exploración física o en las pruebas de laboratorio deberán ser evaluados con los procedimientos diagnósticos adecuados. La evaluación extensa de zonas asintomáticas es raramente útil en la identificación del tumor primario, y además es caro y frecuentemente proporciona resultados falsos positivos o que llevan a confusión (3,10).

1.1.4.2.4 Tratamiento

El grupo de pacientes con adenocarcinoma de TOD contiene varios subgrupos clínicamente definidos en los que se puede administrar un tratamiento útil. El tratamiento suele ser menos útil en los pacientes que no entran en uno de estos subgrupos, aunque en ocasiones se pueden beneficiar de tratamiento hormonal o quimioterapia (3,32).

1.1.4.2.4.1 Carcinomatosis Peritoneal en Mujeres

Un adenocarcinoma que provoca afectación peritoneal difusa es típico de carcinoma de ovario, aunque carcinomas del tracto gastrointestinal o de mama pueden ocasionalmente producir este cuadro clínico. El estudio anatomopatológico suele mostrar una configuración papilar o cuerpos de psamoma. Es un síndrome más frecuente en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario, y su aparición no se evita mediante la ooforectomía preventiva. La clínica de estos pacientes es similar a la de pacientes con carcinoma de ovario o carcinomatosis peritoneal. Es frecuente la elevación del CA 125. Son poco frecuentes las metástasis

fuera de la cavidad peritoneal, y las características anatomopatológicas son similares a las de carcinoma de ovario. El tratamiento inicial incluye una laparotomía con citorreducción quirúrgica y, posteriormente, quimioterapia con cisplatino (2,3,10,32).

Las mujeres con adenocarcinoma metastático en la superficie peritoneal de TOD presentan tumores característicos desde el punto de vista biológico, y suelen responder a quimioterapia. El tumor primario es desconocido, pero muchos se originan en la superficie peritoneal. Debido a que el epitelio ovárico es, en parte, una extensión de la superficie del mesotelio, algunos carcinomas originados en la superficie peritoneal (mesotelial) pueden tener una estirpe similar (derivación Mülleriana) y una biología parecida al carcinoma de ovario; ésta es una posibilidad a tener en cuenta. El tratamiento incluye una citorreducción quirúrgica agresiva seguida de quimioterapia postoperatoria con cisplatino o carboplatino y paclitaxel. Un 20% de los pacientes presentan una respuesta completa al tratamiento, y 16% presentan una supervivencia prolongada libre de enfermedad (3,10).

1.1.4.2.4.2 Mujeres con Adenopatías Axilares Metastáticas

Debe sospecharse un cáncer de mama en mujeres que presentan adenopatías axilares metastáticas de adenocarcinoma. En hombres, el carcinoma oculto de mama se puede presentar de esta forma, pero es raro. La biopsia inicial de la adenopatía debe incluir la medida de la concentración de receptores de estrógenos y progesterona; cuando hay niveles elevados hay una evidencia fuerte de cáncer de mama (2,3). En el caso de que no se identifiquen otras metástasis, los pacientes podrían tener un cáncer de mama en estadio II con un tumor primario oculto, que es

potencialmente curable con el tratamiento adecuado. Se ha recomendado la realización bien de una mastectomía radical en estos pacientes, aunque la exploración física y la mamografía sean negativas, o bien de linfadenectomía axilar y radioterapia mamaria, en ambos casos asociada a quimioterapia postoperatoria. El tumor primario suele ser menor de 2 cm de diámetro. El pronóstico es similar a otras pacientes con cáncer de mama estadio II (3,10,32).

Mujeres con lesiones metastáticas adicionales a las adenopatías axilares podrían tener cáncer de mama metastático con tumor primario oculto; el manejo de estas mujeres deberá ser el mismo que se aplica en cáncer de mama metastático. La elevación del CA 15–3 sugiere la posibilidad de cáncer de mama. Es especialmente importante en estos pacientes la concentración de receptores de estrógenos y progesterona, puesto que en aquellos pacientes en los que los receptores hormonales sean positivos, la aplicación de la terapia hormonal paliativa con o sin quimioterapia aportará un mayor beneficio (3,10).

1.1.4.2.4.3 Hombres con Posible Carcinoma de Próstata

En hombres con adenocarcinoma de TOD se deben medir las concentraciones del PSA y en la tinción con inmunoperoxidasa también puede utilizarse el PSA. Incluso en aquellos casos en los que las características clínicas (patrón metastático) no sugieren cáncer de próstata, el PSA positivo (en suero o en la tinción del tumor) es razón suficiente para la administración de terapia hormonal de prueba. Otra indicación para el inicio de un tratamiento hormonal empírico de prueba es la presencia de metástasis óseas osteoblásticas, aunque el PSA sea negativo (2,3,10,32).

1.1.4.2.4.4 *Pacientes con Metástasis Única de Adenocarcinoma de TOD*

Ocasionalmente, el TOD se presenta como una única localización metastática (adenopatía o masa). La posibilidad de un tumor primario de localización infrecuente (carcinomas apocrinos, ecrinos, o sebáceos) deben ser consideradas, pero es posible excluir estas posibilidades con los estudios clínicos y anatómo-patológicos. En la mayoría de estos pacientes, se hacen evidentes otras lesiones metastáticas en poco tiempo. A pesar de ello, el tratamiento local proporciona a veces intervalos prolongados libres de enfermedad, y ocasionalmente los pacientes presentan una larga supervivencia. Por ello, la resección de la lesión única debe considerarse, siempre que sea técnicamente posible. En ocasiones, puede también ser apropiada la administración de radioterapia para mejorar el control locorregional. El papel de la quimioterapia en este contexto no está definido, a excepción de los adenocarcinomas poco diferenciados que serán comentados más adelante (10,32).

1.1.4.2.4.5 *Quimioterapia frente a Adenocarcinoma Metastático de TOD*

Aproximadamente el 90% de los pacientes con adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado de TOD no se encuentran incluidos en ninguno de los subgrupos descritos previamente. Varios tipos de quimioterapia se han empleado con tasas de baja respuesta y muy escasas respuestas completas. Se han realizado estudios que valoran la respuesta a tratamientos quimioterápicos con 5-Fluoracilo

(5-FU) asociado a leucovorin, paclitaxel en pacientes previamente tratados con cisplatino, o bien carboplatino asociado o no a etopósido. Algunas de estas combinaciones están mostrando buenos resultados iniciales (3).

En pacientes con buena situación clínica debe valorarse la administración de un tratamiento quimioterápico de prueba, pudiéndose considerar la combinación de cisplatino o carboplatino y etopósido, de 5-FU, doxorrubicina y mitomicina C, o de 5-FU y etopósido. Las respuestas completas son poco frecuentes y, en los pacientes con mala situación clínica, es poco probable que sea beneficioso. En este último grupo se ha probado la administración de tamoxifeno en mujeres y megestrol acetato tanto en hombres como en mujeres, como tratamiento de prueba (3,10,32).

1.1.4.3 CARCINOMA ESCAMOSO DE TOD

Los pacientes con carcinoma escamoso de TOD representan alrededor del 5% de los pacientes con TOD. Hay tratamientos efectivos disponibles para los que presentan determinadas características clínicas; por otra parte, la realización de una adecuada evaluación diagnóstica es importante en estos pacientes (3,10,32).

1.1.4.3.1 Carcinoma Escamoso Afectando a Adenopatías Cervicales y Supraclaviculares

Las adenopatías cervicales son la localización metastática más frecuente. Los pacientes suele ser de edad media o avanzada, y frecuentemente con antecedentes de haber abusado del tabaco o del alcohol. Cuando se afectan las adenopatías cervicales superiores o medias debe sospecharse un tumor primario en cabeza y cuello. La evaluación clínica debe incluir la exploración endoscópica directa con toma de biopsia de las zonas sospechosas de la orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, laringe, y esófago superior. Cuando se afectan las adenopatías cervicales bajas o supraclaviculares debe sospecharse un tumor primario pulmonar; se debe realizar una fibrobroncoscopia en el caso de que la radiografía simple de tórax y la exploración de cabeza y cuello sea normal. En pacientes con adenopatías cervicales de carcinoma escamoso de TOD, el tumor primario es detectado durante el curso clínico entre el 20% y el 40% de los casos, siendo cabeza y cuello la región más frecuentemente afectada (3,10).

Una prueba diagnóstica adicional que puede ser útil en este subgrupo de pacientes es la búsqueda del genoma del virus de Epstein-Barr en el tejido tumoral, empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR o *polimerase chain reaction*). En tumores de cabeza y cuello, el genoma del virus de Epstein-Barr se ha encontrado únicamente en el carcinoma nasofaríngeo y, por ello, su presencia en una adenopatía metastática cervical podría llevar a la identificación de un tumor primario insospechado. Este análisis se puede realizar en tejido obtenido mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF), y debe ser considerado, especialmente, en pacientes jóvenes con carcinoma escamoso pobremente diferenciado (2,10).

En los casos en los que no se detecta el tumor primario se debe aplicar un tratamiento local en la región cervical afectada, habiendo observado que un porcentaje considerable de los pacientes presentan una buena supervivencia libre de enfermedad. Los resultados descritos son similares si se aplica disección radical de cuello, radioterapia a altas dosis, o una combinación de ambas. Los estadios N1 y N2 presentan una tasa de curación mayor que los N3 o afectación cervical masiva. Cuando se aplica únicamente como tratamiento local la resección de la metástasis se detecta el tumor primario en la evolución posterior en 20% a 40% de los pacientes; sin embargo, cuando se aplica tratamiento radioterápico los tumores primarios se hacen detectables menos frecuentemente, posiblemente debido a la erradicación de tumores primarios ocultos dentro del campo de tratamiento radioterápico. La aplicación de la radioterapia debe emplear técnica y dosis similares a las aplicadas en pacientes con tumor primario de cabeza y cuello; la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe pueden ser incluidas en el campo de irradiación (3,10,32).

Los pacientes con adenopatías cervicales bajas y supraclaviculares de TOD presentan un pronóstico peor debido a que frecuentemente se trata de un tumor primario pulmonar. En pacientes sin enfermedad por debajo de la clavícula debe aplicarse un tratamiento local agresivo porque del 10% al 15% de los mismos presentan supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El papel de la quimioterapia en pacientes con carcinoma escamoso en adenopatías cervicales no está claro (3,10,32).

1.1.4.3.2 Carcinoma Escamoso Afectando a Adenopatías Inguinales

La mayoría de los pacientes con adenopatías inguinales tienen tumores primarios localizados en la región genital o anorrectal (2,3,10,32). Se debe realizar una exploración cuidadosa de vulva, vagina, cérvix, pene, y escroto, con toma de biopsia de zonas sospechosas. Una exploración digital y mediante anoscopia debe realizarse para excluir lesiones en la región anorrectal. La identificación del tumor primario es importante en estos pacientes porque hay un tratamiento curativo disponible para tumores de vulva, vagina, cérvix, y ano, incluso después de la extensión a adenopatías regionales. En el 50% de los pacientes con adenopatías metastáticas en la región inguinal, la anatomía patológica es de carcinoma poco diferenciado, que será presentado más adelante. Cuando el tumor primario no es detectado, está indicada la resección quirúrgica con o sin radioterapia de la región inguinal, con una supervivencia libre de enfermedad duradera en algunos casos (3,10,32).

1.1.4.3.3 Carcinoma Escamoso Metastático en Otras Localizaciones

Los tumores metastáticos en otras localizaciones diferentes de la región linfáticas cervical o inguinal suelen estar asociados con un tumor primario pulmonar oculto. Debe valorarse la realización de una TAC de tórax y una fibrobroncoscopia. En pacientes con un buen estado general puede valorarse la aplicación de un tratamiento quimioterápico frente a cáncer de pulmón de células no pequeñas (3,10). Otros tumores primarios de localizaciones menos frecuentes pueden estar localizados en cabeza y cuello, esófago, ano, y piel (3).

Pacientes con el diagnóstico de carcinoma escamoso poco diferenciado deben ser evaluados detenidamente, especialmente si las características clínicas son atípicas para cáncer de pulmón. Ocasionalmente los adenocarcinomas, especialmente de mama sufren una diferenciación escamosa en las localizaciones metastáticas. Al igual que en el caso del adenocarcinoma poco diferenciado, este diagnóstico anatomopatológico a veces se basa en hallazgos mínimos; por ello, una evaluación adicional con tinción con inmunoperoxidasa y microscopía electrónica deben ser valoradas. Cuando el diagnóstico permanece sin aclarar se debe valorar una tratamiento de prueba frente a carcinoma poco diferenciado (3).

1.1.4.3 CARCINOMA POCO DIFERENCIADO DE TOD **(CON/SIN CARACTERÍSTICAS DE ADENOCARCINOMA)**

Los pacientes con carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciado de tumor primario desconocido parecen presentar subgrupos diferenciados con implicaciones terapéuticas específicas. Representan alrededor del 30% de todos los pacientes con TOD; unos dos tercios presentan un carcinoma poco diferenciado, y el tercio restante adenocarcinoma poco diferenciado. La evaluación clínica y anatomopatológica detallada de estos pacientes es importante, ya que algunos de ellos presentan tumores que responden a quimioterapia, incluso permitiendo la curación de la neoplasia. Un subgrupo importante dentro de los carcinomas poco diferenciados es el de carcinoma neuroendocrino de origen desconocido (3,10).

1.1.4.4.1 Características Clínicas

Las características clínicas de este grupo heterogéneo de pacientes parece variar sustancialmente respecto a los que presentan adenocarcinoma bien diferenciado; su edad media es menor, son pacientes más jóvenes, aunque el rango de edad en ambos grupos es amplio. Los pacientes con carcinoma poco diferenciado suelen presentar una progresión rápida de los síntomas, frecuentemente menor de 30 días, y suele existir evidencia objetiva de crecimiento tumoral rápido. Más importante aún, la localización de las metástasis varía, y las localizaciones predominantemente afectadas son ganglios linfáticos, mediastino, y retroperitoneo; estas localizaciones son mucho más frecuentes que en el adenocarcinoma bien

diferenciado. Como se verá más adelante, algunas de las características clínicas especiales son útiles para identificar subgrupos de pacientes que responden a quimioterapia (3,10).

1.1.4.4.2 Evaluación Anatómo-Patológica

Las características observadas con el microscopio óptico no permiten diferenciar los tumores que responden al tratamiento de los que no responden. Por ello, debe realizarse un estudio con tinción con inmunoperoxidasa y, en tumores seleccionados, es útil la microscopía electrónica y el análisis genético. Los hallazgos de estas técnicas se han expuesto en el apartado de las neoplasias poco diferenciadas de TOD; en comparación con ese grupo de pacientes, es menos frecuente la obtención de diagnósticos más específicos, particularmente el de linfoma, debido a que el diagnóstico de carcinoma poco diferenciado de TOD es un diagnóstico más específico (3,10).

La tinción con inmunoperoxidasa debe utilizarse en la evaluación de carcinomas poco diferenciados de TOD para: (a) confirmar el diagnóstico de carcinoma; (b) identificar el tumor primario de un carcinoma específico; (c) identificar pacientes que tienen otras neoplasias, como linfoma o melanoma; y (d) identificar un subgrupo de pacientes en el que la microscopía electrónica pueda aportar información adicional importante (3).

La microscopía electrónica es útil en una minoría de estos pacientes en los que no se ha alcanzado el diagnóstico mediante la tinción con inmunoperoxidasa; permite diagnosticar un linfoma con fiabilidad; otros tumores ocasionalmente

diagnosticados son sarcoma, melanoma, mesotelioma y tumores neuroendocrinos (3).

El análisis cromosómico es un método de diagnóstico de importancia creciente ya que, como se ha comentado anteriormente, se han detectado anomalías específicas en varios tumores (2,3).

1.1.4.4.3 Evaluación Diagnóstica

La evaluación diagnóstica de estos pacientes es similar a la descrita en los que presentan adenocarcinoma bien diferenciado de TOD. Se deben realizar en todos los casos una historia clínica y exploración física completa, estudios rutinarios de laboratorio y una radiografía de tórax. La TAC de tórax debe realizarse en todos los pacientes de este grupo debido a la frecuencia de afectación mediastínica y retroperitoneal. Los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana (HCG o *human chorionic gonadotrophin*) y alfa feto proteína (AFP) deben ser medidos, ya que una elevación marcada sugeriría el diagnóstico de tumor de células germinales. No se ha establecido correlación de otros marcadores tumorales, como el antígeno carcino-embriónico (CEA o *carcinoembryonic antigen*), CA 125, CA 19-9 y CA 15-3 con respuesta a quimioterapia (3,10).

1.1.4.4.4 Tratamiento

Cuando los estudios anatomopatológicos adicionales identifican una neoplasia específica (como linfoma o sarcoma) se puede administrar un tratamiento adecuado. Aquellos pacientes con elevación de HCG o AFP y características clínicas sugerentes de tumor de células germinales extragonadal (masa mediastínica

o retroperitoneal) deben ser tratados con quimioterapia frente a tumor de células germinales, incluso cuando la evaluación anatomopatológica no es diagnóstica (3,10,32).

La mayoría de los pacientes presentan múltiples metástasis y un diagnóstico de carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciado, incluso después de un estudio anatomopatológico adicional (3). En el momento actual, los pacientes con carcinoma poco diferenciado (con o sin características de adenocarcinoma) deben ser tratados con una combinación de quimioterápicos que incluya platino (cisplatino o carboplatino) y etopósido, en unos 4 ciclos; no obstante, no se ha definido todavía el tratamiento óptimo. Se ha descrito una respuesta al tratamiento en el 62% de los pacientes, y una remisión completa en el 26% de los pacientes. No se ha definido la contribución de la bleomicina; otros quimioterápicos como paclitaxel, ifosfamida y vinblastina, podrían ocasionalmente ser empleados como paliativos (3).

1.1.4.4.5 Factores Pronósticos Favorables

Debido a que solo una minoría de los pacientes presentan respuestas excelentes al tratamiento, se han analizado las características clínicas para determinar aquellas que son predictivas de la respuesta al tratamiento y la supervivencia a largo plazo. Las características clínicas que se han asociado de forma significativa con una respuesta favorable a quimioterapia han sido: (a) la localización del tumor metastático de TOD, siendo un factor predictor de respuesta favorable la localización en adenopatías retroperitoneales o periféricas; (b) la ausencia de antecedentes de tabaquismo; (c) el número de localizaciones

metastáticas inferior o igual a 2; (d) los valores normales de los niveles séricos LDH y CEA (3,10).

1.1.4.4.6 Carcinoma neuroendocrino de TOD

Dentro de los carcinomas poco diferenciados de TOD, se ha incluido un apartado de carcinoma neuroendocrino de TOD debido a que representa un subgrupo significativo de características clínicas específicas. La mejora de los estudios anatomopatológicos para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos ha resultado en el reconocimiento de un espectro más amplio de estas neoplasias. Se han diferenciado tres grupos de tumores neuroendocrinos: bien diferenciados, poco diferenciados, y de alto grado biológico. El primer grupo, tumores neuroendocrinos bien diferenciados, son los más frecuentes, y la mayoría presentan un tumor primario conocido; ocasionalmente se presentan como TOD y con un comportamiento biológico habitualmente indolente. El segundo grupo, tumores neuroendocrinos poco diferenciados con microscopio óptico, pero con características neuroendocrinas (como células pequeñas típicas, carcinoide atípico, o carcinoma neuroendocrino poco diferenciado), presenta un comportamiento agresivo. El tercer grupo de tumores neuroendocrinos presenta alto grado biológico y ausencia de características neuroendocrinas en el microscopio óptico; el diagnóstico inicial en este grupo es de carcinoma poco diferenciado, siendo detectadas las características neuroendocrinas en la tinción con inmunoperoxidasa o, de forma más definitiva, en el microscopio electrónico. Los carcinomas neuroendocrinos de TOD se presentan en cada una de estas 3 categorías o grupos descritos, y son presentadas separadamente a continuación (3,10).

1.1.4.4.6.1 Carcinoma Neuroendocrino de Bajo Grado

Los tumores carcinoides metastáticos o tumores de células insulares ocasionalmente se presentan como lesiones metastáticas sin un tumor primario evidente. En esta situación, el tumor metastático casi siempre afecta al hígado, y a veces se asocia con síndromes clínicos debidos a la producción de sustancias bioactivas. En algunos pacientes, los tumores primarios son localizados posteriormente en intestino o páncreas (10).

Los tumores carcinoides o tumores de células insulares de TOD habitualmente presentan un comportamiento biológico indolente, y el manejo debe seguir las guías establecidas para tumores metastáticos de estos tipos con tumor primario conocido. En función de la situación clínica, el tratamiento puede incluir: tratamiento quirúrgico local, tratamiento de los síndromes asociados con análogos de la somatostatina, tratamiento sistémico con 5-FU, o tratamiento sintomático (10).

1.1.4.4.6.2 Carcinoma de Células Pequeñas

Los pacientes con antecedentes de tabaquismo y con carcinoma indiferenciado de células pequeñas en una localización metastásica presentan habitualmente un tumor primario pulmonar. Debe realizarse una TAC de tórax y una fibrobroncoscopia. Si se identifica la lesión pulmonar, el paciente debe ser tratado de acuerdo con las recomendaciones para cáncer de pulmón de células pequeñas. También se han descrito casos en los que el carcinoma de células pequeñas se localizaba en diversas localizaciones primarias extrapulmonares. Por todo ello, en el caso de que el paciente presente síntomas localizadores, deben

realizarse los procedimientos diagnósticos que sean necesarios para evaluar dicha sintomatología (3,10).

Cuando no se localiza el tumor primario, los pacientes con carcinoma de células pequeñas de TOD deben ser tratados con un tratamiento quimioterápico similar al recomendado en cáncer de pulmón de células pequeñas. Inicialmente estos tumores responden a quimioterapia, pudiéndose obtener un gran beneficio paliativo con este tratamiento. En la rara situación en que la metástasis de TOD tenga una localización única, puede valorarse añadir radioterapia o resección quirúrgica al tratamiento quimioterápico (3,10).

1.1.4.4.6.3 Carcinoma Neuroendocrino Poco Diferenciado

En aproximadamente 10% de los carcinomas poco diferenciados el microscopio electrónico muestra gránulos neurosecretores, hallazgo que es diagnóstico de carcinoma neuroendocrino. Aunque el origen de estos tumores neuroendocrinos permanece poco claro, la presencia de los gránulos neurosecretores en pacientes con carcinoma poco diferenciado identifica un subgrupo de pacientes con buena respuesta al tratamiento; suele aplicarse una combinación de quimioterapia que incluye platino y etopósido. Algunos de estos pacientes que presentan una única localización tumoral pueden ser tratados con tratamientos locales únicamente; no obstante, debe considerarse la aplicación de quimioterapia adyuvante si fuera posible (3,10).

1.1.4.4.7 Resumen de Carcinoma Poco Diferenciado

La evidencia disponible muestra que el carcinoma poco diferenciado de TOD, con o sin características de adenocarcinoma, representa un subgrupo característico y diferente dentro de los TOD con buena respuesta al tratamiento y con mejor pronóstico que el resto. Se ha descrito una tasa de respuesta al tratamiento del 62%, que contrasta con lo observado en adenocarcinoma de TOD (menos del 30%) (3).

Las características clínicas de los pacientes con carcinoma poco diferenciado de TOD difieren de las descritas clásicamente en pacientes con TOD, quizás porque los estudios publicados mayoritariamente estudian adenocarcinoma de TOD. Los carcinomas poco diferenciados de TOD afectan a pacientes de una edad media de 40 años (por tanto más jóvenes que en adenocarcinoma de TOD) siendo las localizaciones más frecuentes de sus metástasis mediastino, retroperitoneo o adenopatías periféricas, mientras que en el adenocarcinoma de TOD eran hígado, pulmón y hueso (3).

Los tumores que responden bien al tratamiento no pueden identificarse a pesar de un estudio anatomopatológico detallado y extenso; por ello, se han descrito unas características clínicas que son útiles en el pronóstico, aunque no son totalmente específicas. Las características con pronóstico favorable son: la localización del tumor metastático en retroperitoneo o adenopatías periféricas, la ausencia de hábito tabáquico, 1 ó 2 localizaciones metastáticas como máximo y valores normales de LDH y CEA (3).

Los tumores que responden bien al tratamiento son un grupo heterogéneo que incluye: linfoma no Hodgkin, tumor neuroendocrino poco diferenciado, timoma

maligno, melanoma, y un pequeño subgrupo de pacientes con tumor de células germinales histológicamente atípico. En el caso del melanoma, este diagnóstico parece atípico, porque el melanoma es un tumor que habitualmente no responde a quimioterapia. El melanoma, en este caso, es diagnosticado mediante tinción con inmunoperoxidasa y, a diferencia de los melanomas de tumor primario conocido que no responden a quimioterapia, el melanoma de TOD presenta una supervivencia muy larga. Las razones que podrían justificar estas diferencias son: (a) que los melanomas que solo son detectables con tinción con inmunoperoxidasa o microscopía electrónica representen un subgrupo de melanomas que responden a quimioterapia; (b) que los melanomas que responden a quimioterapia representen un grupo nunca definido anteriormente; (c) que este subgrupo incluiría tumores muy indiferenciados y, por ello, quizás más quimiosensibles que los más diferenciados (3).

Los pacientes con carcinoma poco diferenciado de TOD representan el 30% de los TOD; muchos de ellos reciben solo tratamiento de soporte, cuando muchos podrían responder a quimioterapia. Por ello, deben evaluarse los factores pronósticos antes mencionados. El uso de técnicas anatomopatológicas avanzadas demuestra que los tumores que mejor responden al tratamiento no están infradiagnosticados, sino que son verdaderos TOD y, además, de biología y origen desconocido (3).

Por todo ello, es importante separar el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado del carcinoma poco diferenciado. Todos los pacientes con carcinoma poco diferenciado deberían ser tratados con quimioterapia con cisplatino, ya que aquellos pacientes con factores pronósticos favorables podrían

responder bien al tratamiento. Las respuestas al tratamiento son frecuentes, observando incluso algunos casos de supervivencias prolongadas en pacientes de grupos de mal pronóstico. En el caso de ser un tumor que responde bien al tratamiento, la respuesta se produce rápidamente, por lo que podría estar indicado aplicar un protocolo corto de tratamiento y en caso de no responder se suspendería el tratamiento. Muchos pacientes podrían disfrutar de un gran beneficio clínico, prolongación de supervivencia, y, en ocasiones, curación (3).

1.1.5 Aspectos Especiales de TOD

1.1.5.1 Síndrome de Tumor de Células Germinales Extragonadal

Lo padecen algunos de los pacientes con carcinoma poco diferenciado de TOD. El diagnóstico definitivo de este tumor se puede obtener mediante un análisis cromosómico que muestre alteraciones en el cromosoma 12. Incluso cuando estas alteraciones no son detectadas o no se dispone de un estudio del cariotipo tumoral, debe sospecharse en personas jóvenes que presenten masas mediastínicas o retroperitoneales con o sin aumento de AFP y HCG. Asimismo, debe descartarse un linfoma mediante tinción con inmunoperoxidasa, microscopía electrónica, o, si fuera necesario, mediante análisis genético (3).

El síndrome de tumor germinal extragonadal (3,10,32) presenta las siguientes características: (a) afecta a pacientes varones jóvenes (menores de 50 años de edad), siendo raro en mujeres; (b) son tumores localizados en la línea media (mediastino o retroperitoneal) o múltiples nódulos pulmonares; (c) la aparición o el intervalo de síntomas es breve (menor de 3 meses), con un crecimiento tumoral rápido; (d) presentan niveles séricos de HCG, AFP, o ambos elevados; (e) responden favorablemente a quimioterapia, radioterapia, o ambos tratamientos. Pocos pacientes cumplen todos estos criterios clínicos. Por otra parte, sin confirmación anatomopatológica el diagnóstico no es inequívoco. El tratamiento suele ser cisplatino (3).

1.1.5.2 Neoplasia de Localización Única

Se debe valorar un tumor primario inusual que esté imitando una enfermedad metastática. Podría ocurrir que se hayan interpretado erróneamente como TOD tras valorar la clínica y la anatomía-patológica, cuando realmente son tumores de células de Merckel, tumores anexiales a piel (carcinomas apocrinos, ecrinos, o sebáceos), sarcomas, o melanomas (3,10,32).

Estos pacientes habitualmente presentan un carcinoma metastático que puede tener además otras lesiones también metastáticas pero indetectables. El tratamiento debe ser local y agresivo, ya que esto permite a una minoría disfrutar de supervivencia a largo plazo (3,10,32). En el caso de que se trate de una neoplasia poco diferenciada, el tratamiento debe ser cisplatino. Si es un adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado en cerebro, es posible que se detecten otras

localizaciones más tarde. El tratamiento consistirá en resección de la lesión local, radioterapia y quimioterapia (3).

1.1.5.3 Coriocarcinoma Gestacional Insospechado

Se presenta en mujeres jóvenes con carcinoma poco diferenciado o neoplasias anaplásicas, especialmente en pacientes con nódulos pulmonares; debe sospecharse cuando hay antecedentes de embarazo reciente, aborto espontáneo, o pérdida de menstruación. Suele asociarse a niveles elevados de HCG. A veces la biopsia no muestra coriocarcinoma, sino carcinoma poco diferenciado. La ecografía y la TAC de abdomen suelen mostrar un útero aumentado de tamaño. El tratamiento indicado es dilatación, curetaje, y, posteriormente, metotrexate (3).

1.1.5.4 Derrame Pleural Aislado

En mujeres, un derrame pleural aislado que contenga células carcinomatosas puede corresponder a metástasis de carcinoma de ovario oculto (3,8), o puede ir acompañada de carcinomatosis peritoneal. Incluso aunque el paciente no presente síntomas y la TC abdomino-pélvica sea normal, el tumor primario puede estar en abdomen o pelvis. Estas neoplasias abdominales ocultas pueden surgir del ovario o de la superficie peritoneal (como se ha explicado en la sección de adenocarcinoma y carcinomatosis peritoneal) y producir, de forma característica, un derrame pleural derecho (3). En el caso de no objetivar el tumor primario, la elevación de los niveles de CA 125 sugiere este fenómeno. En ausencia de hallazgos clínicos en abdomen, la laparoscopia o la laparotomía exploradora pueden permitir el diagnóstico, aunque no son aplicables como tratamiento. Algunos de estos tumores responden a

cisplatino. Otras posibilidades son un carcinoma de pulmón periférico de estirpe adenocarcinoma, un mesotelioma —confirmable mediante toracoscopia y toma de biopsia— (3,8), o incluso un carcinoma de mama (8).

1.1.5.5 Tumor de Células Germinales con Metástasis de Otras

Histologías

Los tumores de células germinales, especialmente los extragonadales, pueden presentar metástasis sólo de células tumorales somáticas. Esto ocurre en los casos de diferenciación neuroendocrina o sarcomatosa; en ocasiones, estos pacientes pueden ser diagnosticados de tumor neuroendocrino o sarcoma, aunque el tumor primario de células germinales (habitualmente extragonadal) se encuentre en otra localización y posteriormente se haga clínicamente aparente. Es difícil llegar al diagnóstico correcto inicialmente; no obstante, aspectos como la presencia de una masa mediastínica, retroperitoneal, o testicular, o elevaciones plasmáticas de AFP o HCG, apoyan esta posibilidad. El análisis cromosómico puede ser diagnóstico si se detectan alteraciones específicas del cromosoma 12. Estos tumores presentan peor pronóstico que los tumores típicos de células germinales, probablemente porque los tumores de células somáticas son menos sensibles a la quimioterapia (3).

1.1.5.6 Carcinoma Neuroendocrino de Bajo Grado

Los tumores neuroendocrinos metastáticos con características anatomopatológicas de tumor carcinoide bien diferenciado de bajo grado o tumor de células insulares pueden a veces presentarse sin un tumor primario aparente. Las localizaciones de las metástasis suelen ser hígado y hueso; a veces está asociado a

síndromes clínicos producidos por la secreción de sustancias como síndrome carcinoide, síndrome glucagonoma, vipoma, síndrome de Zollinger-Ellison. En algunos de estos pacientes una evaluación más detallada muestra un tumor primario en el intestino delgado, recto, páncreas, o bronquios (3).

La biología de estos tumores es indolente y suelen progresar de forma muy lenta durante años. El tratamiento a aplicar debe ser el mismo que se aplica en tumor carcinoide metastático o tumores de células insulares de tumor primario conocido. Frecuentemente estos tumores son refractarios a la quimioterapia; dependiendo de cada caso debe aplicarse un tratamiento local, tratamiento asociado a los síndromes, quimioterapia y tratamiento sintomático (3,10).

1.1.5.7 Melanoma y Melanoma Amelanótico

El 10% al 15% de los melanomas de TOD son amelanóticos. Este diagnóstico se acepta, aunque con cierto escepticismo, ya que la única razón para llegar a él es que presenta un patrón anatomopatológico similar al del melanoma, aunque sin evidencia de pigmento. En algunos casos, el estudio anatomopatológico detallado de estos pacientes ha revelado un grupo de diagnósticos más específicos, como linfomas, tumores neuroendocrinos, tumores de células germinales, sarcomas o carcinomas poco diferenciados (3).

Antecedentes de resección, abrasión, o crioterapia de una lesión pigmentada cutánea pueden apoyar el diagnóstico de un melanoma metastático en un individuo. Por otra parte, el poco frecuente melanoma primario de localización visceral debe ser considerado como una posibilidad, valorando sus posibles localizaciones (ocular, adrenal, intestinal). Excepto en pacientes en los que se alcanza un

diagnóstico determinado que requiere un tratamiento específico, el tratamiento de los pacientes con un melanoma amelanótico es el mismo que para los pacientes con carcinoma de TOD con metástasis de localización única, es decir, resección local con o sin radioterapia. En pacientes con carcinoma poco diferenciado, incluyendo melanoma amelanótico, el tratamiento debe ser quimioterapia con cisplatino tras el tratamiento local (3).

1.1.6 Población de TOD en Decremento

A medida que aumenta la capacidad para detectar estirpes tumorales específicas (linfoma, tumores de células germinales, sarcoma, melanoma) la población de TOD disminuye. Los avances en genética molecular quizás permitan, en el futuro, un diagnóstico más preciso. Por otra parte, actualmente se pueden diferenciar subgrupos de pacientes con características clínicas que se asocian con un pronóstico más favorable, y que suelen responder adecuadamente al tratamiento. Los tratamientos quimioterápicos también están evolucionando, y se están desarrollando tratamientos para enfermedad metastática avanzada. Los pacientes que no entran dentro del subgrupo de pacientes que responden al tratamiento formarán el grupo de pacientes con TOD verdadero y, paradójicamente, seguirán siendo muy difíciles de tratar de forma efectiva en el futuro (3).

1.2 Fundamentos de la PET ^{18}F -FDG y

Aplicaciones Clínicas

La PET con ^{18}F -FDG es una exploración no invasiva que permite conocer la distribución espacial de un análogo de la glucosa (Fluor-2-deoxi-D-glucosa o FDG) marcado con Fluoruro-18 o ^{18}F (que es un emisor de positrones) mediante un tomógrafo PET, que detecta los fotones que se originan como consecuencia de la aniquilación de los positrones del ^{18}F . De esta forma es posible obtener imágenes de cuerpo completo que muestran con elevado contraste —respecto al fondo o captación normal— los tejidos que presentan un metabolismo acelerado de la glucosa, independientemente de tipo de tejido, órgano o estructura que se encuentre afectada. Por tanto, la información suministrada por la PET ^{18}F -FDG es metabólica o funcional, evidenciando alteraciones moleculares incluso antes de que estas hayan producido ninguna alteración estructural detectable mediante otros procedimientos de imagen. Estas características convierten a la PET ^{18}F -FDG en una técnica muy atractiva cuando se aplica en cardiología y neurología, y especialmente en oncología.

La aplicación clínica de la PET con ^{18}F -FDG se ha producido en los últimos 20 años, aunque los fundamentos físicos y técnicos en los que se basa la técnica comenzaron a desarrollarse en la década de los '50. A continuación se presentan estos fundamentos y se hace un breve repaso a la evolución histórica de la PET, así como de sus aplicaciones clínicas en la actualidad, especialmente de las

indicaciones aceptadas por las principales instituciones sanitarias públicas y privadas.

1.2.1 Fundamentos Físicos y Tecnológicos

Previo a su aplicación clínica, la técnica PET con ^{18}F -FDG requiere 3 pasos fundamentales: en primer lugar, la producción de un radionúclido emisor de positrones que, en este caso concreto, es el Fluoruro-18 o ^{18}F y que tiene lugar en un ciclotrón; en segundo lugar, el marcaje de deoxi-D-glucosa con ^{18}F en su carbono 2, obteniendo la ^{18}F -2-deoxi-D-glucosa, comúnmente llamada ^{18}F -FDG que se llevará a cabo en un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia próximo al ciclotrón; y en tercer lugar, mostrar la distribución espacial de la ^{18}F -FDG al detectar la distribución del ^{18}F , lo que se conseguirá mediante el tomógrafo de emisión de positrones (PET o *positron emission tomography*).

1.2.1.1 Ciclotrón

El ciclotrón es un acelerador circular de partículas cargadas, bien con signo positivo (protones o deuterones) o negativo. Estas partículas son aceleradas por un campo magnético oscilatorio hasta que alcanzan una energía cinética suficiente para producir reacciones nucleares al chocar con un material llamado “blanco” o

“diana”. Al bombardear el material del blanco con las partículas aceleradas se inducen reacciones nucleares que dan lugar a la formación de isótopos radiactivos o radionúclidos. Los radionúclidos más utilizados en PET son: ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , y ^{18}F (33).

El material del blanco o diana varía según el radionúclido que se desee obtener, y es intercambiable. Su estado físico puede ser sólido, líquido o gaseoso.

Los ciclotrones se clasifican en relación a su energía. Los ciclotrones de alta energía, de más de 22 Mev, permiten fabricar una amplia variedad de radionúclidos que incluye tanto los ya citados más usuales en PET, como otros utilizados en medicina nuclear convencional (^{111}In , ^{201}Tl , ^{123}I) (33,34). Los de energía superior a 50 Mev permiten la terapia tumoral con neutrones, y los de energía superior a 100 Mev la terapia tumoral con protones, además del análisis por activación neutrónica, análisis de materiales, investigación en radiobiología, física y química. Sin embargo, son de precio muy elevado y funcionamiento muy complejo (33).

Los ciclotrones de baja energía, de entre 10 y 18 Mev, son conocidos vulgarmente como “*baby ciclotrons*” o “ciclotrones de uso médico”. Son mucho más económicos, sencillos de manejo y automatizados, lo que ha facilitado la popularización de la técnica PET (33,34). Solo permiten fabricar los 4 radionúclidos clásicos de PET anteriormente citados. Los periodos de semidesintegración o semiperiodos de estos 4 elementos son muy cortos: 2 min para el ^{15}O , 10 min para el ^{13}N , 20 min para el ^{11}C , y 109 min para el ^{18}F . Todos ellos son emisores de positrones. Estos positrones, tras un breve recorrido en la materia, se aniquilan con un electrón negativo, surgiendo de esta aniquilación dos fotones en la misma dirección y sentidos opuestos, ambos con una energía de 511 Kev.

Los radionúclidos producidos en las dianas habitualmente no tienen la forma química y farmacéutica adecuada para ser utilizados como trazadores biológicos. Casi siempre deben ser incorporados a moléculas más complejas, lo que se realiza en el laboratorio de radioquímica.

1.2.1.2 Laboratorio de Radioquímica y Radiofarmacia

El laboratorio de radioquímica ha de encontrarse en proximidad inmediata al ciclotrón debido al corto semiperiodo físico de los elementos y por razones de protección radiológica del personal (33,34).

El proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas orgánicas e inorgánicas utilizadas ha de ser rápido y automatizado para reducir, en lo posible, la exposición a radiaciones del personal. Existen módulos de síntesis automáticos disponibles para la síntesis de las moléculas más usadas en PET (33–35).

Antes de la administración a los pacientes se han de controlar en el laboratorio las características de calidad radioquímicas y farmacéuticas (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc.) de estas moléculas. Tras la administración a los pacientes, que se realiza habitualmente por vía intravenosa y ocasionalmente por vía inhalatoria, se requiere un medio de detección para seguir mediante imágenes el recorrido de la molécula marcada por el organismo. Este medio de detección es la cámara de positrones o PET (33–35).

1.2.1.3 La Cámara de Positrones o PET

La cámara PET no detecta los positrones directamente, sino que utiliza aspectos importantes de la aniquilación de los positrones para determinar su situación espacial. El positrón es la antipartícula del electrón con la misma masa pero con carga opuesta. Cuando es emitida por un núcleo inestable, el positrón tiene cierta energía cinética inicial que pierde a través de colisiones con electrones vecinos en el tejido circundante. De esta forma recorre una pequeña distancia hasta que pierde su energía; el rango medio de la distancia recorrida por los positrones emitidos por ^{18}F es 0,2 mm. Cuando el positrón ha perdido toda o la mayor parte de su energía, finalmente se recombina con un electrón para formar un *positronium*. La vida de un *positronium* es muy breve; el *positronium* se aniquila convirtiendo toda su masa en energía en forma de 2 fotones. La energía de cada uno de estos fotones es siempre 511 keV (la suma, 1,022 MeV, es igual a la energía de reposo del electrón y el positrón) y siempre son emitidos en la misma dirección pero en sentidos opuestos, por lo que conservan su energía y momento (36,37).

El hecho de que los fotones de aniquilación se emitan simultáneamente, en la misma dirección, pero en sentidos opuestos, es la base fundamental para la detección y localización del emisor de positrones. Se utiliza la técnica conocida como detección por coincidencia. Los detectores de centelleo compuestos de cristales inorgánicos (serán explicados más adelante), y los tubos fotomultiplicadores se sitúan en lados opuestos de la fuente de radiación. Las señales de ambos detectores son transmitidas a circuitos independientes de amplificación y discriminación de energía. Si ambos circuitos producen una señal

dentro de un intervalo de tiempo muy estrecho (un rango de 7–15 nanosegundos), se detecta un evento de coincidencia (36,37).

Debido a que los fotones de aniquilación se emiten en la misma dirección pero en sentidos opuestos, la detección de un evento de coincidencia localiza la aniquilación del positrón en un punto de la línea que une ambos detectores. A esta línea se la denomina línea de coincidencia. Una cámara PET típica consiste en cientos de estos detectores formando un anillo que rodea al paciente o, alternativamente, grupos de detectores opuestos. Durante un estudio PET se registran varios millones de eventos de coincidencia, formando un gran número de líneas de coincidencia que se intersectan, aportando información sobre la cantidad y localización espacial de los emisores de positrones en el cuerpo (35–37); de esta forma se conoce también la distribución del radiofármaco administrado.

Las cámaras de positrones o PET más utilizadas actualmente constan de varios anillos adyacentes con numerosos detectores de centelleo de pequeño tamaño cada uno de ellos. El cristal más utilizado es el de germanato de bismuto (BGO); otros cristales utilizados son ortosilicato de gadolinio activado con cerio (GSO), ioduro de sodio (INa) enriquecido con talio (Tl), fluoruro de bario (F_2Ba) y fluoruro de cesio (FCs) (33). Recientemente han sido introducidos los cristales de oxiorortosilicato de lutecio (LSO) (37). En ocasiones, los anillos están separados unos de otros por tabiques o septos metálicos que impiden que cada anillo detecte fotones que no procedan de su propio plano (33), dando lugar a la adquisición en 2 dimensiones (2D); en otras ocasiones, los tabiques o septos metálicos son retráctiles, permitiendo elegir bien la adquisición 2D o en 3 dimensiones (3D) (35); finalmente, otros detectores, como el INa (Tl), carecen de septos y adquieren

siempre en 3D. En un determinado anillo la colimación es electrónica, admitiendo mediante un sistema de coincidencia solo aquellos eventos que lleguen simultáneamente a dos cristales opuestos. Los cristales llevan acoplados fotomultiplicadores para la conversión de la luz originada en el centelleo en un impulso eléctrico y su amplificación.

Los pacientes, tras un periodo más o menos largo de espera desde la administración de la molécula marcada elegida, son colocados en una camilla situada en la línea que pasa por el centro de los anillos. La cámara explora a la vez un territorio del paciente, que consiste en una sección transversal, más o menos gruesa según el número de anillos de la cámara, habitualmente de 5 a 20 cm, y que se denomina “campo de visión axial”. Un potente ordenador reconstruye imágenes topográficas (transversales, coronales, sagitales y oblicuas) a partir de los datos recogidos. Estas imágenes describen la distribución tisular, en el momento de la adquisición, de la molécula marcada previamente administrada. La autoatenuación o atenuación de la emisión radiactiva, que se produce en el interior del cuerpo del paciente, puede ser corregida mediante una máscara obtenida a partir de la atenuación de la emisión de una o varias fuentes externas de la misma energía que los radionúclidos inyectados (33).

La resolución espacial de la técnica PET no puede ser mejor de 2 mm (33,37), debido a varios factores. El primer factor es el recorrido libre medio del positrón antes de la aniquilación (rango medio de 0,2 mm para los positrones del ^{18}F). El segundo factor es consecuencia del anterior, y se debe al hecho de que en el instante mismo de la aniquilación el positrón no está totalmente parado; el principio de conservación del momento altera ligeramente el ángulo de salida de los fotones

de aniquilación, modificando los 180° teóricos (35,37). El tercer factor es el tamaño de los cristales que compone su matriz, ya que teóricamente la resolución debería ser aproximadamente la mitad del tamaño del cristal. El tamaño del cristal determina la incertidumbre en la medida y localización de los eventos de coincidencia, y por tanto, la resolución espacial (a menor tamaño de detector, menor incertidumbre y mayor resolución espacial) (37). Otros factores son los artefactos introducidos durante la reconstrucción y el ruido estadístico asociado a la detección misma (35).

Mediante movimiento mecánico de la camilla de exploración e integración electrónica de los datos adquiridos a lo largo de un barrido longitudinal se pueden obtener imágenes de cuerpo entero (planares o tomográficas).

Existe otro tipo de cámaras de solo 6 cristales de gran tamaño, con simetría hexagonal, que realizan adquisición volumétrica o en 3D. Las cámaras de anillos más modernos son capaces de retraer o retirar los septos que separan los anillos pudiendo realizar también la adquisición en 3 dimensiones, como se ha mencionado anteriormente. Este tipo de adquisición permite acortar drásticamente la duración de la exploración.

Las gammacámaras convencionales de 2 cabezales pueden ser adaptadas para obtener imágenes a partir de estos radionúclidos, dotándolas de 2 colimadores adecuados para la energía de 511 Kev y del *software* adecuado.

Recientemente se han comercializado sistemas que integran una cámara PET y una TAC, siendo denominados PET-TAC. Estos sistemas surgieron al analizar las ventajas e inconvenientes de ambas técnicas por separado. La PET proporciona imágenes en donde se localizan las alteraciones metabólicas o funcionales con gran

contraste respecto a los tejidos circundantes, sin embargo, carece de definición anatómica; por ello, a veces se plantean dudas en cuanto a la localización de las lesiones. La TAC, al contrario, muestra con precisión la anatomía, pero carece de contraste para localizar las alteraciones. Al integrar ambas técnicas en un único sistema se aprovechan las ventajas de la PET y la TAC, obteniendo imágenes que permiten detectar las alteraciones con alto contraste y analizar la localización anatómica de forma precisa (35,37,38).

1.2.1.4 Protección Radiológica y Dosimetría

Un centro de PET, además de cumplir la legalidad vigente en materia de protección radiológica, como instalación radiactiva que es, debe estar dotado de una serie de medidas y material encaminado a este fin. El ciclotrón debe estar ubicado en el interior de un *bunker*, con muros de suficiente espesor para evitar la salida al exterior de radiación fotónica y neutrónica. El autoblandaje puede reducir el espesor de estos muros, lo que puede simplificar la construcción de la instalación. Las conducciones desde el ciclotrón hasta el laboratorio serán blindadas. El ciclotrón y los módulos de síntesis deben tener el máximo nivel de automatización para reducir la exposición del personal. Las síntesis y la mayor parte de las maniobras en las que se utilice materiales radiactivos deben realizarse con la máxima rapidez, y con métodos de trabajo adecuados. El centro estará dotado de monitores de radiación. Todas las personas que trabajen en el centro deben llevar en todo momento dosímetros personales (33).

Las dosis absorbidas por los pacientes en estas exploraciones son razonables e inferiores a las de otras exploraciones convencionales de la medicina nuclear. En lo que respecta al personal profesionalmente expuesto en los centros de PET, si se toman las medidas adecuadas de protección radiológica, más rigurosas que en los servicios de medicina nuclear convencionales, la exposición a radiaciones es limitada y se ha observado que se encuentra dentro de los límites aceptables (33).

1.2.2 Fundamentos Bioquímicos y Fisiológicos

1.2.2.1 ^{18}F -Fluoro-2-deoxi-D-glucosa o ^{18}F -FDG

El valor de la ^{18}F -FDG se basa en la importancia del metabolismo de la glucosa en el funcionamiento normal de las células y en su utilidad como indicador de enfermedad, tal como han demostrado los estudios realizados en el campo de la bioquímica y biología. Entre otras funciones, el metabolismo de la glucosa es esencial para el funcionamiento normal de la célula, aporta más del 95% del ATP para el funcionamiento cerebral, es protector del tejido isquémico en el que se encuentra en mayor concentración, y está incrementado 19–25 veces en tejido tumoral maligno, con respecto a tejidos normales (39).

La utilidad de la ^{18}F -FDG se deriva de la aplicación de estas funciones del metabolismo de la glucosa; la ^{18}F -FDG: (a) mide el metabolismo de la glucosa; (b) diferencia lesiones benignas de malignas; (c) diferencia tejido maligno de tejido

edematoso, necrótico, o cicatricial; diferencia tejido isquémico reversible de irreversible; (d) detecta enfermedad temprana, incluso asintomática, que no presenta todavía alteraciones anatómicas en la TAC o en la RM (39).

La primera vez que se utilizó la deoxiglucosa marcada con ^{14}C como un análogo de la glucosa para el estudio del metabolismo cerebral mediante autorradiografía en animales fue en 1977, y fue realizada por Sokoloff et al. (40). Este trabajo abrió el camino para la utilización de la Deoxiglucosa en estudios humanos *in vivo*, campo explorado por primera vez por Reivich et al. en 1979 (41), que midieron la utilización de la glucosa en el tejido cerebral normal, e inmediatamente después por Phelps et al. (42) y Huang et al. (43).

El radiotrazador de PET más utilizado en oncología es la ^{18}F -FDG. Se trata de un análogo de la glucosa, aunque tras ser transportada al interior de la célula no se metaboliza (33). Se sintetiza habitualmente por el método de Hamacher (44) y mediante módulos automáticos de síntesis (45) que reducen los errores y la exposición del manipulador.

La ^{18}F -FDG, tras ser introducida en el organismo por vía intravenosa, es transportada al interior de las células de la mayoría de los tejidos por difusión facilitada, de modo similar a la glucosa (42,46,47). Este paso a través de la membrana celular se produce por difusión pasiva, pero es facilitada por proteínas transportadoras cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y la hipoxia.

En el interior de las células la ^{18}F -FDG es fosforilada por acción de la enzima hexoquinasa y la glucoquinasa (que se encuentra fundamentalmente en hepatocitos y células B de los islotes pancreáticos), pasando a ^{18}F -FDG-6-fosfato. La reacción es reversible por efecto de la enzima glucosa-6-fosfatasa. La acción de

la hexoquinasa es potenciada por la hipoxia y la de la glucosa-6-fosfatasa es inhibida por la insulina. La hipoxia, frecuente en los tejidos tumorales, estimula pues el transporte de FDG a través de la membrana y su fosforilación, en un intento de potenciar el metabolismo glicolítico, en especial el anaeróbico, en detrimento de otros sustratos más consumidores de oxígeno. El efecto contrario, o de inhibición de la glucólisis por el oxígeno se conoce como “Efecto Pasteur” (33).

La ^{18}F -FDG-6-fosfato ya no sigue a partir de aquí las vías metabólicas de la glucosa, no siendo susceptible de metabolizarse a través de la vía glucolítica, ni de entrar en la glucogenogénesis. Queda atrapada en el interior de las células, durante un tiempo cuya duración varía en relación inversa con la concentración de glucosa-6-fosfatasa (33,39). En el momento de realizar la exploración, normalmente 45–60 minutos después de la inyección, la mayor parte de la radiación detectada proviene de los tejidos con bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como son el tejido cerebral, el miocárdico, y los tumores (33). Otros tejidos, como el músculo, hígado, riñón, piel, intestino, etc., con más altas concentraciones de este enzima (48), en el momento de la obtención de las imágenes PET, acumulan pequeñas cantidades de FDG, y solo producen en la imagen un bajo nivel de actividad de fondo (47). Por ello, se visualizan con menos contraste los tumores de cerebro, miocardio y músculo que los de otros órganos.

Cuando hacia los 45-60 minutos de la inyección la concentración de ^{18}F -FDG en los tejidos con bajas actividades de glucosa-6-fosfatasa alcanza una meseta o *plateau*, la actividad relativa en las imágenes refleja las tasas de glicólisis. Antes de los 45 minutos, para obtener información sobre las tasas de glicólisis a partir de las imágenes, es necesario conocer las constantes del sistema (33). En los tejidos

con bajos niveles de actividad glucosa-6-fosfatasa, el transporte de ^{18}F -FDG se adapta bien al simple modelo tricompartmental de Sokoloff (40), cuyas constantes han sido determinadas para los tejidos normales del cerebro y corazón, pero no para los tumores.

La evaluación del metabolismo de la ^{18}F -FDG en las imágenes PET se realiza habitualmente de forma visual y semicuantitativa (33). El análisis visual de las imágenes estáticas adquiridas después de alcanzarse el *plateau* (45–60 minutos), es la más usada en la práctica clínica, identificándose los tumores normalmente como áreas de acumulación aumentada de ^{18}F -FDG. El análisis semicuantitativo de las anteriores imágenes es la otra forma más usada y está basado en índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso corporal, o con la actividad en otra zona de referencia. Entre los índices que relacionan la actividad lesional con la dosis inyectada y el peso corporal, el más usado es el SUV (*Standardized Uptake Value*). El SUV fue descrito por Haberkorn et al. (49) y se define por el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor en nCi/g y la dosis inyectada en nCi dividida por el peso corporal en gramos. Es simple, pero es dependiente del peso corporal (50), y puede estar sobreestimado en obesos (51). No toma en cuenta el dinamismo de la captación, ni el tiempo postinyección, ni la proporción entre formas libres y fosforiladas de ^{18}F -FDG. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos (50). Kim et al. (52) proponen calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez de a partir del peso.

El transporte acelerado de glucosa es uno de los cambios más característicos que ocurren en la transformación celular maligna (53). En 1930, Warburg es el

primero en describir la alta tasa de glicolisis en los tumores malignos (54). En un principio lo atribuye a las condiciones anaeróbicas de los tumores (55). Wahl et al (56,57) han observado un incremento de captación de ^{18}F -FDG en células cultivadas de tumores humanos al someterlas a hipoxia. También observan Warburg y otros que esta glicolisis acelerada se acompaña de actividades aumentadas (por aumento de la concentración de las mismas y/o de la afinidad por la glucosa) de las enzimas implicadas, como la hexoquinasa, fosfofructoquinasa, piruvatoquinasa, y piruvatodeshidrogenasa (58–61). Weber (48) y Som (46) opinan que los tumores presentan actividades muy bajas de glucosa-6-fosfatasa. Explican estos fenómenos por el aumento de la demanda energética por la vía glucolítica o por la alta tasa de proliferación celular. La enzimología tumoral puede variar en dependencia del grado de diferenciación, siendo en los tumores diferenciados muy similar a la de los tejidos normales (59,61).

Hay una relación directa entre el aumento de la tasa glicolítica y la tasa de proliferación o crecimiento tumoral por un lado (60,62), y la histología y el grado de malignidad por otro (63,64). La incorporación celular de ^{18}F -FDG se ha propugnado como un índice de proliferación celular (65–67). Sin embargo, más recientemente, Haberkorn et al. (68) encuentran en modelos de tumores animales que la captación de ^{18}F -FDG no se correlaciona con los parámetros de proliferación, sino con cambios en el programa genético consistentes en incrementos en la transcripción de genes asociados con la glicolisis, con sobreexpresión del transportador de glucosa GLUT-1 y de la hexoquinasa.

Kubota et al. (69) e Higashi et al. (70) observan en experimentos in vitro que la celularidad influye en la captación de ^{18}F -FDG. Weber et al. (71) encuentran que

en células con transformación maligna por virus se produce un incremento de proteínas transportadoras de glucosa en la membrana, como consecuencia de la transformación maligna, y que puede ser responsable del incremento de captación de ^{18}F -FDG.

Un aspecto a discutir es si la captación se produce en las propias células tumorales, o bien en el estroma o los infiltrados de macrófagos y leucocitos (72). *In vivo* se ha observado captación de ^{18}F -FDG en diversas lesiones benignas: tejido inflamatorio (73), nódulos linfáticos inflamatorios o reactivos (74), fracturas (75), adenopatías por sarcoidosis (76), parénquima pulmonar sarcoidótico (77), abscesos cerebrales (78), abscesos abdominales (79), eritema nodoso (76), médula ósea tras quimioterapia (80). Incluso Wahl et al. (81) llegan a propugnar la PET ^{18}F -FDG como un método rápido de detección de infecciones.

Otro aspecto a considerar es la influencia de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina sobre la captación tumoral de ^{18}F -FDG (33). Parece claro que las elevaciones de la glucemia se acompañan de inversas disminuciones de captación de ^{18}F -FDG, bien por la competencia entre la glucosa y la ^{18}F -FDG a nivel del transportador de membrana, bien por el incremento de la insulinemia (82). Por esta razón, en todos los protocolos de estudio oncológico con ^{18}F -FDG en pacientes, se recomienda un ayuno de al menos 4-6 horas antes de la inyección de ^{18}F -FDG. Sin embargo, los niveles de glucosa plasmática pueden afectar más a la captación de ^{18}F -FDG en los tejidos normales que en los tejidos tumorales (83). De este hecho se podría en algunos casos obtener beneficio al incrementar mediante sobrecarga de glucosa, oral o intravenosa, el cociente de captación tumor/tejido normal.

La terapia antineoplásica puede modificar la captación de ^{18}F -FDG (*¡Error! Marcador no definido.*). Así se ha demostrado experimentalmente para la quimioterapia (84–86) y la radioterapia (69,87,88). Se ha propugnado el interés de estas variaciones para predecir y controlar la respuesta a la terapia y para optimizar el esquema temporal y de dosis de los protocolos (86). Esto se ha comprobado en la clínica, en algunos casos de forma general (89), y en otros casos en determinados tipos tumorales.

1.2.2.2 Otros Radiofármacos Emisores de Positrones Utilizados en Oncología

En la actualidad se dispone de otros radiofármacos emisores de positrones que han demostrado su interés científico y clínico, aunque su utilización clínica es muy reducida (33). Los radiofármacos de mayor interés clínico se enumeran a continuación, clasificados en función de su mecanismo de captación por los tumores.

Captación de aminoácidos y síntesis proteica

Incluye la ^{11}C -metionina, que es el segundo radiofármaco más usado después de la ^{18}F -FDG, y otros como ^{11}C -leucina y ^{11}C -glutamato.

Perfusión

Se ha observado gran variabilidad en la perfusión de los tumores, tanto entre diferentes tumores, como dentro del mismo tumor. Por otra parte, frecuentemente cuando los tumores alcanzan tamaños importantes suelen presentar isquemia debido a que los vasos del estroma no se desarrollan al mismo ritmo que las células tumorales. Por todo ello, los trazadores de flujo no tienen gran interés para el estudio de los tumores, aunque sí se han aplicado con éxito en cardiología. Algunos de estos radiofármacos son: ^{13}N -Amonio, ^{15}O -agua, y ^{82}Rb .

Metabolismo de los ácidos nucleicos

Incluye la ^{11}C -timidina que es incorporada como precursor del DNA, cuya tasa de replicación está incrementada en los tumores (90,91); asimismo, puede medir la tasa de síntesis proteica (92).

Unión específica a receptores

El ^{18}F -fluoroestradiol es un radiofármaco cuya aplicación en el cáncer de mama podría ser muy atractiva debido a que podría permitir la detección del tejido tumoral y, además, suministrar información sobre la existencia o no de receptores de estrógenos en este tejido, dato de gran interés tanto para el pronóstico como para plantear una terapia antiestrogénica (93).

Trazadores de hipoxia

El ^{18}F -fluoromisonazol se ha aplicado en tumores humanos (94). El trazador se acumula fundamentalmente en las células hipóxicas que contienen la enzima nitrorreductasa. Su interés radica en predecir la radiorresistencia, que es consecuencia de la existencia de un compartimento celular hipóxico en los tumores.

Agentes quimioterápicos

Estos radiofármacos podrían permitir la detección del tumor y, además, cuantificar su afinidad por el mismo mediante la realización de estudios farmacocinéticos, lo que permitiría predecir la respuesta y optimizar el tratamiento. Algunos de estos radiofármacos son: ^{18}F -fluorodeoxyuridina, ^{18}F -tamoxifeno, y ^{13}N -cisplatino.

1.2.3 Aplicaciones Clínicas de la PET ^{18}F -FDG

1.2.3.1 Aplicaciones Clínicas Generales

Las principales aplicaciones clínicas de la PET con ^{18}F -FDG se encuentran dentro del campo de la cardiología, neurología, y, sobre todo, de la oncología, que es donde la PET con ^{18}F -FDG ha demostrado su mayor utilidad hasta el momento. Dentro de la oncología la ^{18}F -FDG PET ha demostrado su utilidad en una serie de situaciones generales que exponemos a continuación (33).

1.2.3.1.1 Diagnóstico Diferencial Benignidad–Malignidad

La determinación de la benignidad o malignidad de una lesión tumoral es muy importante ya que condiciona la actitud diagnóstica y terapéutica. Frecuentemente, la lesión tumoral es fácilmente accesible para la obtención de una muestra de tejido; pero, en ocasiones, la obtención de una muestra de tejido requiere procedimientos agresivos. Las técnicas de imagen convencional (radiología convencional, TAC, RM, ultrasonidos) aportan información estructural y morfológica que limita la capacidad para diferenciar lesiones benignas de malignas; esto lleva a un considerable porcentaje de estudios indeterminados para benignidad versus malignidad. La información metabólica y funcional de la ^{18}F -FDG PET permite diferenciar lesiones benignas de malignas con sensibilidad y especificidad muy altas (33,39).

1.2.3.1.2 Estadificación

La capacidad de la PET ^{18}F -FDG para detectar lesiones malignas en cualquier tejido, órgano, o localización, unido a que es un estudio de cuerpo completo, hace que esta técnica sea de gran utilidad en la estadificación de numerosos tumores. Por ello, podría convertirse en una alternativa a la realización de múltiples exploraciones, obteniendo una estadificación precisa en un solo estudio de cuerpo completo de forma no invasiva y en un tiempo reducido. Por otra parte, podría ser útil en la re-estadificación tumoral en ciertas fases de la evolución natural de la enfermedad (33).

1.2.3.1.3 Localización del Lugar Óptimo para Biopsia

Las lesiones tumorales, tanto primarias como secundarias, no son biológicamente homogéneas, ya que puede haber zonas de mayor densidad y vitalidad celular, y otras zonas de necrosis, quísticas, o de crecimiento limitado. La PET ^{18}F -FDG podría ayudar a definir el lugar idóneo para la toma de biopsia.

1.2.3.1.4 Predicción del Grado de Malignidad y Pronóstico

El grado de malignidad de los tumores en ocasiones es un dato que determina el tratamiento a aplicar y aporta información pronóstica. Se ha observado que la captación de ^{18}F -FDG está en relación con el grado de malignidad, por lo que la información suministrada por la PET ^{18}F -FDG podría permitir modular el tratamiento y conocer el pronóstico (33).

1.2.3.1.5 Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

La cirugía, radioterapia y quimioterapia son los tratamientos habitualmente empleados en oncología; estos tratamientos, especialmente los 2 últimos, en ocasiones son ineficaces debido a la radiorresistencia en el caso de la radioterapia, y a la resistencia o multirresistencia a drogas en el caso de la quimioterapia. Habitualmente se ha valorado la respuesta al tratamiento mediante técnicas morfológicas de imagen (TAC, RM), que tardan meses en demostrar variaciones en el tamaño de los tumores. En cambio, la información funcional y metabólica suministrada por la PET ^{18}F -FDG puede indicar la respuesta metabólica del tumor a la terapia tan precozmente como antes de una semana del inicio del tratamiento, prediciendo la eficacia o ineficacia del mismo; de esta forma se puede valorar la continuación del tratamiento o la búsqueda de un tratamiento alternativo (33).

1.2.3.1.6 Estudio de la Naturaleza de una Masa Residual

Tras el tratamiento, en el lecho tumoral pueden quedar masas residuales; desde el punto de vista morfológico es imposible diferenciar si se trata de tejido fibrótico o tumor residual. La PET ^{18}F -FDG puede detectar tumor viable, metabólicamente activo, y ser de gran utilidad clínica (33,39).

1.2.3.1.7 Diferenciación de Recurrencia y Necrosis

Al igual que en el apartado anterior de valoración de masa residual, la PET ^{18}F -FDG aporta información funcional y metabólica que es muy útil en la diferenciación de tumor recurrente de tejido fibrótico, situación que las técnicas morfológicas encuentran insalvable (33,39).

1.2.3.1.8 Detección de recurrencia

La sospecha de recurrencia se fundamenta habitualmente en hallazgos clínicos, bioquímicos, o en una elevación de marcadores tumorales; ante esta situación es esencial confirmar la recurrencia y detectar dónde se localiza. Esto no es fácil y puede requerir numerosas exploraciones; la PET ^{18}F -FDG puede aportar esta información de forma rápida y precisa (33).

1.2.3.2 Aplicaciones Clínicas Concretas y Aceptadas por los Organismos Aseguradores

La utilización clínica de la PET ^{18}F -FDG se ha incrementado considerablemente desde que ciertas indicaciones comenzaron a ser cubiertas por los organismos aseguradores y sistemas públicos en 1998 en Estados Unidos (EE.UU.) y en 2001 en España. Previamente a estas fechas, debido a que los estudios PET ^{18}F -FDG no estaban costeados o subvencionados por estos organismos, el número de exploraciones realizadas era muy bajo. En los años 90 se publicaron artículos importantes que demostraban la utilidad clínica de la PET ^{18}F -FDG y apoyaban que el coste estuviera cubierto por los principales organismos aseguradores y sistemas públicos.

La subvención o el reintegro de técnicas como la PET es un proceso complejo y en continua evolución. En EE.UU., primer país en el se aceptó la subvención de la PET, un aspecto limitante fue que dependía de la aceptación de los radiofármacos por la administración, denominada *Food and Drug Administration* (FDA). La aceptación se facilitó tras la aprobación por la FDA de la Normativa de Modernización en 1997, que exponía que los radiofármacos emisores de positrones tenían el equivalente de la aprobación de la FDA hasta que la FDA desarrollase un mecanismo para su aprobación y regulación. En la actualidad, los radiofármacos aprobados por la FDA de EEUU son el ^{82}Rb (Rubidio-82) para estudios de perfusión miocárdica, ^{18}F -FDG para la evaluación de neoplasias, viabilidad miocárdica, y epilepsia, ^{13}N -amonio para estudios de perfusión miocárdica, y ^{18}F -fluoruro para estudios óseos. La FDA está actualmente evaluando el ^{15}O para el

estudio del flujo sanguíneo, ^{18}F -fluorodopa para trastornos del movimiento, y ^{18}F -FDG para demencia.

En EE.UU., las indicaciones de PET subvencionadas o reintegradas por las compañías aseguradoras son definidas por los comités de valoración de las propias compañías aseguradoras. En este proceso destaca el Centro de Servicios de Medicare y Medicaid, que es el administrador de Medicare.

La primera cámara PET se instaló en España en octubre de 1995. Desde entonces, la introducción de la PET en España está siendo muy lenta, especialmente si se compara con lo que está ocurriendo en otros países con EE.UU. o Alemania (95); esto ha podido ser debido a la falsa fama de la PET de ser una técnica cara y, por otra parte, la coincidencia temporal de la llegada de la PET con tiempos de ahorro, control del gasto sanitario, y la creación de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). El reconocimiento oficial de la utilidad de la técnica comenzó a ponerse de manifiesto con la implantación de la primera cámara PET en el sistema público, que se inauguró en el Hospital Universitario Virgen de Rocío de Sevilla en marzo de 2001. Otro punto de inflexión en España fue la aprobación de la prestación de las exploraciones de PET en una serie de situaciones oncológicas bien definidas y dentro del denominado Uso Tutelado, que pretende evaluar los resultados y revisar las indicaciones de forma periódica (95).

Las indicaciones aprobadas en España coinciden en parte con las que reintegra Medicare en EE.UU., pero son mucho más restrictivas (Tabla 1); (95). Las indicaciones que están actualmente (noviembre de 2003) en fase de valoración tanto en España (Uso Tutelado) como en EE.UU. (Medicare) son demencia, cáncer de cérvix, cáncer de ovario, cáncer testicular, GIST (tumor carcinoide o *gastro-*

intestinal stromal tumors), cáncer pulmonar de células pequeñas o microcítico, tumores pediátricos, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer de próstata agresivo, y estudios óseos con ^{18}F .

Al comparar las indicaciones aprobadas en ambos países, el número de componentes de ambas listas es muy parecido; sin embargo, el número de pacientes o de estudios que representan es muy superior en la lista americana (95). Posiblemente las indicaciones en España se irán ampliando progresivamente al igual que ha ocurrido en EE.UU., donde actualmente muchos expertos piden una aprobación genérica para toda la oncología.

TABLA 1

Indicaciones de PET Aprobadas en España (Uso Tutelado) y EE.UU. (Medicare)*

Indicaciones	Aprobada en España	Aprobada en EE.UU.
Oncológicas		
Nódulo pulmonar solitario	< 4 cm, radiológicamente indeterminados	< 4 cm, radiológicamente indeterminados
Cáncer de pulmón no microcítico	Estadificación inicial solo si son operables por TC	Diagnóstico, estadificación inicial sin restricciones, reestadificación, y sospecha de recurrencia
Cáncer colorrectal	Sospecha clínica, radiológica o analítica de recurrencia	Diagnóstico, estadificación inicial, reestadificación, y sospecha de recurrencia
Linfoma	Estadificación inicial masa residual	Diagnóstico, estadificación inicial, reestadificación, y sospecha de recurrencia
Melanoma	Sospecha de recurrencia operable estadificación Breslow >4mm	Diagnóstico, estadificación inicial Breslow > 1mm, reestadificación, y sospecha de recurrencia sin restricciones
Cáncer de cabeza y cuello	Sospecha de recurrencia operable	Diagnóstico, estadificación inicial sin restricciones, reestadificación, y sospecha de recurrencia
Cáncer de esófago	No incluida	Diagnóstico, estadificación inicial, reestadificación, y sospecha de recurrencia
Cáncer de mama	No incluida	Estadificación, reestadificación, sospecha de recurrencia y monitorización del tratamiento
Cáncer diferenciado de tiroides	Elevación tiroglobulina y rastreo con ¹³¹ I negativo	Elevación tiroglobulina y rastreo con ¹³¹ I negativo
Carcinoma medular de tiroides	Elevación calcitonina y pruebas de imagen negativas	Incluida en cáncer de cabeza y cuello
Tumores cerebrales	Gliomas I y II tratados, con síntomas y RM indeterminada	No incluida
TOD	Susceptibles de tratamiento radical y sin evidencia de tumor primario	No incluida
No oncológicas		
Perfusión miocárdica con ⁸² Rb	No incluida	Incluida
Perfusión miocárdica con ¹³ N-amonio	No incluida	Incluida
Epilepsia con ¹⁸ F-FDG	No incluida	Epilepsia rebelde a tratamiento

*Adaptado de Carreras Delgado (95) y actualizado en noviembre de 2003.

1.3 Situación Actual de la PET ^{18}F -FDG en TOD: *Evidencia Disponible*

En la actualidad la aplicación de la PET con ^{18}F -FDG en el TOD es todavía discutida, como muestra la discrepancia entre España y EE.UU. en la aprobación de la subvención en pacientes con TOD. Para valorar la evidencia disponible hasta la actualidad se realizó una búsqueda de la literatura en MEDLINE y CANCERLIT, y se revisaron manualmente los resúmenes de abstracts de congresos recientes publicados en revistas. Se seleccionaron todos aquellos artículos y estudios presentados en congresos que analizaban la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD, o incluso con sospecha de patología maligna-neoplásica oculta sin biopsia confirmada. Se encontraron 54 artículos publicados o presentados en congresos (96–149), que se presentan en la Tabla 2.

TABLA 2

Artículos Publicados y Comunicaciones en Congresos sobre la PET con ¹⁸F-FDG en TOD hasta Octubre de 2003

Descripción del artículo o resumen				Material y métodos				Resultados (Detección primario) [‡]	Conclusión (¿PET fue útil?)	Desfasado por [§]	MA
Autor(es)	Año	Tipo	Información analizada	n* [NC]	Características TOD	Estudio PET ¹⁸ F-FDG [†]	Diseño del estudio				
Greven et al. (96)	1994	Estudio	Artículo publicado	2	T cabeza y cuello de TOD	Dedic.	PET solo	PET:2/2	Sí	Greven et al. 1999 (97)	No
Rege et al. (98)	1994	Estudio	Artículo publicado	4	T extracraneal cabeza y cuello de TOD	Dedic.	Compara PET vs RM (no ciego)	PET:2/4 RM:0/4	Sí	No	Sí
Braams et al. (99)	1995	Estudio	Abstract de MEDLINE	—	No TOD Ca. escamoso de cavidad oral	Dedic.	Compara PET vs RM (ciego)	—	—	—	No
Kole et al. (100)	1995	Estudio	Abstract de congreso	19	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:4/19	Sí	Kole et al. 1998 (101)	No
Lastoria et al. (102)	1995	Estudio	Abstract de congreso	7	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:6/7 pero no define resultados	Sí	No	No
Sengupta et al. (103)	1995	Estudio	Abstract de congreso	15	No TOD (T con primario conocido)	Dedic.	Compara PET vs PCI	No define VP, FP, etc.	Sí	No	No
Mukherji et al. (104)	1996	Estudio	Artículo publicado	18 [1]	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Coincid. SPET	Compara SPET vs TAC (TAC ciego de SPET)	SPET:9/17 TAC:4/17	Sí	No	No
Schipper et al. (105)	1996	Estudio	Abstract de MEDLINE	16	Adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:4/16	Sí	No	Sí
Braams et al. (106)	1997	Estudio	Artículo publicado	13	Adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	PET vs endoscopia (ciego)	PET:4/13 Endos:1/10	Sí	Kole et al. 1998 (101)	No
Jungehülsing et al. (107)	1997	Revisión	Referencia MEDLINE [#]	—	—	—	—	—	—	—	No

TABLA 2 (Continuada)

Descripción del artículo o resumen				Material y métodos				Resultados (Detección primaria) [‡]	Conclusión (¿PET fue útil?)	Desfasado por [§]	MA
Autor(es)	Año	Tipo	Información analizada	n* [NC]	Características TOD	Estudio PET ¹⁸ F-FDG [†]	Diseño del estudio				
Block and Meyer (108)	1998	Case Report	Artículo publicado	1	No TOD (no biopsia positiva para mtX)	Dedic.	—	PET:1/1	—	No	No
Daugaard et al. (109)	1998	Estudio	Abstract de congreso [¶]	20	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	8/20	Sí	Lassen et al. 1999 (110)	No
Kole et al. (101)	1998	Estudio	Artículo publicado	29	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:7/29	Limitada al final del algoritmo diagnóst.	No	Sí
Aassar et al. (111)	1999	Estudio	Artículo publicado	17	Adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	Compara PET vs TAC o RM	PET:9/17 TAC o RM:5/17	Sí	No	Sí
Bohuslavizki et al. (112)	1999	Estudio	Abstract de MEDLINE	27	Adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:9/27	Sí	Bohuslavizki et al. 2000 (113)	No
Greven et al. (97)	1999	Estudio	Artículo publicado	13	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	Compara PET vs TAC y/o RM (no ciego)	PET:1/13 TAC:0/13 RM:0/13 PDB:0/13	No	No	Sí
Gupta et al. (114)	1999	Estudio	Artículo publicado	31	Metástasis intracraneales de TOD	Dedic.	Compara PET vs TAC (doble ciego)	PET:20/31 TAC:6/31	Sí	No	Sí
Hanasono et al. (115)	1999	Estudio	Artículo publicado	20	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	Compara PET vs TAC y/o RM (no ciego)	PET:7/20 TAC:2/9 RM:4/11	Sí	No	Sí
Jungehülsing et al. (116)	1999	Case Report	Referencia MEDLINE [#]	—	TOD	—	—	—	—	—	No

TABLA 2 (Continuada)

Descripción del artículo o resumen				Material y métodos				Resultados (Detección primario) [‡]	Conclusión (¿PET fue útil?)	Desfasado por [§]	MA
Autor(es)	Año	Tipo	Información analizada	n* [NC]	Características TOD	Estudio PET ¹⁸ F-FDG [†]	Diseño del estudio				
Lassen et al. (110)	1999	Estudio	Artículo publicado	20	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:9/20	Sí	No	Sí
Safa et al. (117)	1999	Estudio	Abstract de MEDLINE	14	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:3/14	Sí	No	Sí
Scoggins et al. (118)	1999	Case Report	Artículo publicado	1	TOD	Dedic. y coincid.	—	PET:1/1	—	No	No
Shinohara et al. (119)	1999	Estudio	Abstract de MEDLINE	4	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:2/4	Limitada	No	Sí
Stokkel et al. (120)	1999	Estudio	Artículo publicado	10	Adenopatías cervicales de TOD	Coincid. SPET	SPET tras PCI negativos	SPET:6/10	Sí	No	No
Bohuslavizki et al. (113)	2000	Estudio	Artículo publicado	52 [1]	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:20/52	Sí	No	Sí
Cheng et al. (121)	2000	Estudio	Abstract de congreso	18	Adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	Compara PET vs TAC o RM	PET:9/18 TAC o RM:2/18	Sí	No	Sí
Dragoiescu et al. (122)	2000	Case Report	Artículo publicado	1	TOD	Dedic.	—	PET:0/1	—	No	No
Jungehülsing et al. (123)	2000	Estudio	Artículo publicado	27	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:7/27	Sí	No	Sí
Lonneux and Reffad (124)	2000	Estudio	Artículo publicado	24	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:13/24	Sí	No	Sí
Ortega et al. (125)	2000	Estudio	Abstract de congreso	23	No TOD (varios pac. no biopsia positiva para mtx)	Dedic.	PET tras PCI negativos	No define VP, FP, etc.	Sí	No	No

TABLA 2 (Continuada)

Descripción del artículo o resumen				Material y métodos				Resultados (Detección primaria) [‡]	Conclusión (¿PET fue útil?)	Desfasado por [§]	MA
Autor(es)	Año	Tipo	Información analizada	n* [NC]	Características TOD	Estudio PET ¹⁸ F-FDG [†]	Diseño del estudio				
Ortega et al. (126)	2000	Case Report	Artículo publicado	1	No TOD (no biopsia positiva para mtx)	Dedic.	—	PET:1/1	—	—	No
Périé et al. (127)	2000	Estudio	Artículo publicado	4	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Coincid. SPET	Compara SPET vs TAC vs PDB (no ciego)	SPET:3/4 TAC:0/4 PDB:2/4	Sí	No	No
Torre et al. (128)	2000	Case Report	Artículo publicado	1	TOD	Dedic.	—	PET:1/1	—	—	No
Trampal et al. (129)	2000	Estudio	Abstract de congreso	9 [3]	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:4/9	Sí	No	Sí
Basu et al. (130)	2001	Case Report	Artículo publicado	1	No TOD (es sospecha de neoplasia sin biopsia de mtx)	Dedic.	—	PET:1/1	—	—	No
Dede et al. (131)	2001	Case Report	Artículo publicado	2	TOD	Dedic.	—	PET:2/2	—	—	No
Delgado-Bolton et al. (132)	2001	Estudio	Abstract de congreso	—	TOD	—	Meta-análisis	—	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003 (133)	No
Delgado-Bolton et al. (134)	2001	Estudio	Abstract de congreso	21	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:12/21	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003 (135)	No
Delgado-Bolton et al. (136)	2001	Estudio	Abstract de congreso	21	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:12/21	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003 (135)	No
Eigtved et al. (137)	2001	Estudio	Abstract de congreso	34	Adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:7/34**	Sí	NO	No

TABLA 2 (Continuada)

Descripción del artículo o resumen				Material y métodos				Resultados (Detección primario) [‡]	Conclusión (¿PET fue útil?)	Desfasado por [§]	MA
Autor(es)	Año	Tipo	Información analizada	n* [NC]	Características TOD	Estudio PET ¹⁸ F-FDG [†]	Diseño del estudio				
Rades et al. (138)	2001	Estudio	Artículo publicado	42	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:18/42 ^{††}	Sí	No	No
Ruiz-Hernández et al. (139)	2001	Case Report	Artículo publicado	1	No TOD (antecedente neoplasia)	Dedic.	—	—	—	—	No
Berner et al. (140)	2002	Estudio	Abstract de congreso	30	No TOD (es sospecha de neoplasia sin biopsia de mtx)	Dedic.	PET como screening	PET:8/30	Sí	No	No
Delgado-Bolton et al. (141)	2002	Estudio	Abstract de congreso	21	No TOD (es sospecha de neoplasia sin biopsia de mtx)	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:12/21	Sí	No	No
Delgado-Bolton et al. (142)	2002	Estudio	Abstract de congreso	37	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:20/37	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003 (135)	No
Delgado-Bolton et al. (143)	2002	Estudio	Abstract de congreso	41	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:23/41	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003(135)	No
Delgado-Bolton et al. (144)	2002	Estudio	Abstract de congreso	42	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:23/42	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003 (135)	No
Jeong et al. (145)	2002	Estudio	Artículo publicado	77	Metástasis cerebrales de TOD	Dedic.	Compara PET vs TAC o RM (doble ciego)	PET:61/77 ^{††} TAC o RM:61/70	Sí	No	No
Nathan and Lowe (146)	2002	Estudio	Abstract de congreso	14	No TOD (es sospecha de neoplasia sin biopsia de mtx)	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:2/14	Sí	No	No

TABLA 2 (Continuada)

Descripción del artículo o resumen				Material y métodos				Resultados (Detección primaria) [‡]	Conclusión del estudio ¿PET fue útil?	Desfasado por [§]	MA
Autor(es)	Año	Tipo	Información analizada	n* [NC]	Características TOD	Estudio PET ¹⁸ F-FDG [†]	Diseño del estudio				
Richter et al. (147)	2002	Estudio	Abstract de congreso	9	No TOD (es sospecha de neoplasia sin biopsia de mtx)	Dedic.	PET como screening	No define VP, FP, etc.	Sí	No	No
Delgado-Bolton et al. (133)	2003	Estudio	Artículo publicado	—	TOD	—	Meta-análisis	—	Sí	No	—
Delgado-Bolton et al. (148)	2003	Estudio	Abstract de congreso	46	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:23/46	Sí	Delgado-Bolton et al. 2003 (135)	No
Delgado-Bolton et al. (135)	2003	Estudio	Abstract de congreso	48	TOD	Dedic.	PET tras PCI negativos	PET:21/48	Sí	No	No
Stoeckli et al. (149)	2003	Estudio	Artículo publicado	18	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Dedic.	Compara PET vs PDB (doble ciego)	PET:5/18 PDB:8/18	Limitada al final del algoritmo diagnóst.	No	No

*n = número de pacientes con TOD analizados en el estudio o case report, tras excluir los no confirmados (NC); NC = número de pacientes en los que no se presenta confirmación del resultado de la PET y, por lo tanto, no se incluyen en la columna de resultados.

[†]Tipo de estudio PET ¹⁸F-FDG, en función del tipo de cámara PET: Dedic.= cámara PET dedicada; Coinc. SPET = cámara de coincidencia (SPET) o *coincidence detection emission tomography (CDET)*.

[‡]Proporción de pacientes analizados en el estudio en los que se detectó correctamente el tumor primario mediante PET ¹⁸F-FDG, TAC, RM, u otras técnicas.

[§]Indica si el estudio está desfasado debido a que el mismo equipo investigador ha presentado un estudio más reciente que incluye los pacientes analizados previamente y otros pacientes añadidos. En los casos en los que se produce este supuesto se indica el estudio más reciente de ese equipo investigador.

^{||}Indica si los estudios fueron incluidos en el meta-análisis sobre PET ¹⁸F-FDG en TOD, que constituye la primera parte de esta tesis doctoral; se incluyeron estudios publicados o presentados hasta mayo de 2001, fecha en la que se realizó el análisis estadístico. MA = meta-análisis.

^{††}Este abstract de congreso fue encontrado mediante una búsqueda en la base de datos CANCELRIT.

[#]Los abstracts no estaban disponibles en MEDLINE en estos dos artículos (107,116).

^{**}Eigtved et al. (137) describen: VP = 7; FP = 6; negativos (sin especificar VN ó FN) = 21; %DP = 7/34 = 20,6%; modifica manejo = 17,6%.

^{††}Rades et al. (138) describen: VP = 18; FP = 8; negativos (sin especificar VN ó FN) = 16; %DP = 18/42 = 42,9%.

^{‡‡}Jeong et al. (145): VP= 61; FP= 0; VN= 7; FN= 9; S= 87,1%; E= 100%; Ex= 88,3%; %DP= 79,2%. PET y TAC/RM (n=70) obtuvieron igual resultado: 61/70.

^{§§}Stoeckli et al. (149) describen: VP = 5; FP = 1; VN = 9; FN = 3; S = 62,5%; E = 90%; Ex = 77,8%; %DP = 5/18 = 27,8%.

T = tumor; vs = versus; RM = resonancia magnética; PCI = procedimientos convencionales de imagen; VP = verdadero positivo; FP = falso positivo; Ca = carcinoma; SPET = tomografía por emisión de fotón único o *single photon emission tomography*; TAC = tomografía computarizada; Endos = endoscopia; mtx = metástasis; pac = pacientes; S = sensibilidad; E = especificidad; Ex = exactitud diagnóstica; %DP = Proporción detección tumor primario.

La Tabla 2 muestra los 54 artículos publicados o presentados en congresos sobre la PET ^{18}F -FDG en TOD hasta octubre de 2003 (96–149).

En 1994 se publicaron los primeros estudios que evaluaban la utilidad de la PET con ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en pacientes con TOD (96,98). La razón era la capacidad de la técnica para detectar diferentes tipos tumorales en todo el cuerpo de forma no invasiva y en una sola exploración (113). La mayoría de los estudios aseguran que la PET ^{18}F -FDG detecta el tumor primario en alrededor del 40% de los pacientes con resultados negativos en los procedimientos diagnósticos convencionales. Cuando la PET ^{18}F -FDG no localiza el tumor primario, tampoco es detectado durante el seguimiento clínico en la mayoría de los casos, dada la alta sensibilidad y especificidad de la técnica para la detección del tumor primario (110,113,124).

La Tabla 2 presenta las principales características de los 52 artículos publicados y estudios presentados sobre la PET ^{18}F -FDG en TOD. En primer lugar, se observó que 34 eran artículos publicados (96–99,101,104–108,110–120,122–124,126–128,130,131,133,138,139,145,149) y 20 eran presentaciones en congresos (100,102,103,109,121,125,129,132,134–137,140–144,146–148). Segundo, 42 trabajos eran estudios en pacientes (96–106,109–115,117,119–121,123–125,127,129,134–138,140–149), 9 trabajos eran case reports (108,116,118,122,126,128,130,131,139), 1 trabajo era una revisión (107), y 2 eran revisiones sistemáticas y meta-análisis (132,133). Tercero, 43 trabajos analizaban pacientes con TOD (96–98,100–102,104–107,109–114,116–124,127–129,131–

138,142–145,148,149), 8 analizaban pacientes con sospecha de patología maligna sin biopsia confirmada de malignidad (108,125,126,130,140,141,146,147), y 3 trabajos analizaban otras patologías (99,103,139). Cuarto, todos los trabajos analizaban la aportación de cámaras PET dedicadas excepto 3 trabajos que analizaban la aportación de cámaras PET de coincidencia (104,120,127), y otro trabajo analizaba la aportación de ambos tipos de cámaras (118). Por último, se observó que algunos artículos publicados o estudios presentados en congresos habían sido desfasados por estudios subsiguientes realizados por el mismo equipo investigador cuando los pacientes incluidos en los estudios más actuales incluían pacientes ya analizados en estudios anteriores. En la Tabla 2 se señala los casos en los que ocurre esto y se indica el estudio más actual realizado por ese equipo que desfasa al anterior.

NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2 NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La aportación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD ya ha sido evaluada previamente en los estudios descritos en el apartado anterior. No obstante, el número reducido de pacientes en la mayoría de los estudios (105,119,129), la inclusión de pacientes de poblaciones específicas en algunos casos (114,115,117), y la existencia de resultados conflictivos o no concluyentes (97,101,113) hacen imposible obtener conclusiones sobre la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en TOD. Por ello, era necesario realizar un meta-análisis para incrementar la potencia estadística y para valorar la exactitud global, para resolver incertidumbres cuando los estudios están en desacuerdo, y para examinar la variación en la exactitud debida a diferentes características de los estudios (150–154). El primero de los objetivos de este estudio es realizar un meta-análisis para: (a) evaluar el rendimiento diagnóstico y la exactitud de la PET ^{18}F -FDG en TOD en la detección del tumor primario; (b) valorar la calidad metodológica para determinar la influencia de la calidad metodológica sobre los resultados presentados en los trabajos disponibles en cuanto a la detección del tumor primario mediante PET ^{18}F -FDG en TOD; (c) analizar la homogeneidad entre los diferentes tipos de estudios detectados para integrar los resultados e incrementar la potencia estadística y la estimación de la exactitud; (d) realizar una valoración crítica de la metodología científica empleada en los estudios disponibles en el meta-análisis, estableciendo unas sugerencias para la realización de futuros estudios que puedan aportar evidencia científica de alta calidad y que valoren la influencia de la aplicación de la técnica no solo sobre la detección del

tumor primario, sino también sobre el juicio diagnóstico, la decisión terapéutica, y la supervivencia y calidad de vida de los pacientes; y (e) elaborar unas recomendaciones sobre la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en TOD.

Por otra parte, se planteó la necesidad de realizar un estudio que valorase la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en TOD en nuestro medio, ya que hasta ese momento no se había publicado ningún estudio basado en datos obtenidos en España. Además, en este estudio se tendrían en cuenta las conclusiones obtenidas en el meta-análisis sobre la metodología científica empleada en los estudios ya publicados sobre la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en TOD, para así intentar realizar un estudio que pudiera aportar evidencia científica de alta calidad. Se diseñó un estudio que analizase un número de pacientes con TOD superior al presentado en los estudios publicados, sin seleccionar un subgrupo específico de TOD. Además, en el estudio se analizaría la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en las decisiones diagnósticas, terapéuticas, y su influencia sobre los resultados obtenidos en esos pacientes y su supervivencia; la valoración de estos aspectos estaba justificada debido a que hasta el momento la mayoría de los estudios valoraban la exactitud diagnóstica de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario, únicamente 9 estudios (101,110,113,114, 123,124,129,137,138) analizaban la contribución al manejo o decisión terapéutica, y solo 2 estudios (101,138) analizaban la influencia sobre los resultados o supervivencia de los pacientes. Estos estudios incluyen un número reducido de pacientes ($n < 43$) excepto Bohuslavizki et al. (113) que analizan 52. Por ello, se planteó realizar un estudio que incluyese un número de pacientes superior a 65, para intentar obtener resultados significativos.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objetivo general de este trabajo fue valorar la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD, teniendo en cuenta la evidencia científica disponible y siguiendo criterios de medicina basada en la evidencia.

3.2 Objetivos específicos

El objetivo general de este trabajo se subdividió en 14 objetivos específicos que se agruparon en 3 secciones: (I) un meta-análisis de la literatura; (II) un estudio en nuestro medio; y (III) el análisis comparativo de los resultados en el meta-análisis y en el estudio en nuestro medio. A continuación se presentan los 14 objetivos específicos de este trabajo en sus respectivas secciones:

Sección I. Realizar un meta-análisis para analizar la evidencia disponible en la literatura sobre la PET ^{18}F -FDG en TOD.

Objetivo I.1. Evaluar la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

Objetivo I.2. Valorar la calidad metodológica de los estudios para determinar la influencia de la calidad metodológica sobre los resultados presentados en los trabajos disponibles en cuanto a la detección del tumor primario mediante PET ^{18}F -FDG en TOD.

Objetivo I.3. Analizar la homogeneidad entre los diferentes tipos de estudios detectados para integrar los resultados e incrementar la potencia estadística y la estimación de la exactitud, mediante el cálculo o estimación del efecto conjunto.

Objetivo I.4. Examinar la variación en la exactitud debida a diferentes características de los estudios.

Objetivo I.5. Realizar una valoración crítica de la metodología científica empleada en los estudios, y establecer sugerencias para la realización de futuros trabajos que puedan aportar evidencia científica de alta calidad para la evaluación de la eficacia diagnóstica, terapéutica, y en los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes.

Objetivo I.6. Elaborar unas recomendaciones sobre la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD, basadas en los resultados del meta-análisis. Valorar la inclusión de la PET ^{18}F -FDG en el algoritmo diagnóstico de estos pacientes.

Sección II. Realizar un estudio en nuestro medio sobre la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD para:

Objetivo II.7. Evaluar la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

Objetivo II.8. Valorar el impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD

Objetivo II.9. Evaluar la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD, analizando la opinión de los médicos remitentes en cuanto a la

utilidad de la PET ^{18}F -FDG en el juicio diagnóstico, en la decisión terapéutica, y en los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes.

Objetivo II.10. Analizar la información adicional suministrada por la PET ^{18}F -FDG, y valorar la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para diferenciar la benignidad o malignidad de lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG.

Objetivo II.11. Analizar la supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio y valorar la predicción de la supervivencia con PET ^{18}F -FDG.

Objetivo II.12. Analizar los factores asociados con la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG.

Sección III. Comparar los resultados obtenidos en el meta-análisis de la literatura y en el estudio en pacientes con TOD en nuestro medio.

Objetivo III.13. Comparar la metodología científica empleada en los estudios disponibles en el meta-análisis con la metodología científica empleada en el estudio en los pacientes en nuestro medio.

Objetivo III.14. Comparar los resultados en la evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en el meta-análisis y en el estudio en los pacientes en nuestro medio.

Las conclusiones del trabajo se derivaron finalmente de este objetivo general y de sus objetivos específicos.

HIPÓTESIS

4 HIPÓTESIS

La hipótesis general establecida en este trabajo fue que la PET ^{18}F -FDG sí es útil en pacientes con TOD; esta hipótesis se aceptará como cierta si se cumplen los requisitos que se exponen a continuación.

Sección I. Meta-análisis de la literatura.

Objetivo I.1. Evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

Se considerará que la PET ^{18}F -FDG: (a) presenta una sensibilidad y especificidad altas si sus valores son $>85\%$, y aceptables si son $>70\%$; (b) genera cambios amplios desde la probabilidad pretest a la post-test si presenta un cociente de probabilidad positivo >10 y un cociente de probabilidad negativo $<0,1$; (c) detecta el tumor primario en un porcentaje aceptable de pacientes si presenta una proporción de detección del tumor primario $>40\%$; y (d) contribuye de forma significativa al diagnóstico, debido a la existencia de una correlación positiva significativa entre la presencia de un tumor primario — alteración de interés— y un resultado positivo —que se sugiera un posible tumor primario— de la PET ^{18}F -FDG, si el intervalo de confianza del 95% del logaritmo neperiano de la Odds Ratio ($\ln \text{OR}$) de los datos puestos en común no incluye el valor 0, indicando que la PET ^{18}F -FDG produce cambios estadísticamente significativos.

Objetivo I.2. Valoración de la calidad metodológica para determinar la influencia de la calidad metodológica sobre los resultados presentados en los trabajos disponibles en cuanto a la detección del tumor primario mediante PET ^{18}F -FDG en TOD.

Se considerará que la calidad metodológica de cada uno de los estudios es: (a) alta, si cumplen de forma adecuada $>70\%$ de los aspectos valorados; (b) moderada, si cumplen de forma adecuada 50% – 70% de los aspectos valorados; y (c) baja, si cumplen de forma adecuada $<50\%$ de los aspectos valorados. Por otra parte, en la evaluación global en todos los estudios analizados, se considerará que los estudios presentan una calidad metodológica aceptable si el porcentaje medio de puntuaciones de cumplimiento adecuado de los aspectos valorados es $>70\%$.

Para valorar si la calidad metodológica afecta a resultados presentados en los trabajos disponibles, se analizará si ambos aspectos se correlacionaban estadísticamente.

Objetivo I.3. Análisis de la homogeneidad entre los diferentes tipos de estudios detectados para integrar los resultados e incrementar la potencia estadística y la estimación de la exactitud, mediante el cálculo o estimación del efecto conjunto.

Se considerará que hay homogeneidad entre los diferentes tipos de estudios si la sensibilidad y especificidad de los tipos de estudios detectados y sus intervalos de confianza del 95% presentan un test Q de heterogeneidad con un valor de P no

significativo, lo que indicaría que las diferencias —en el caso de que existiesen— no serían significativas. En ese caso, se podría estimar el efecto conjunto de sensibilidad y especificidad, y así incrementar la potencia estadística.

Objetivo I.4. Análisis de la variación en la exactitud debida a diferentes características de los estudios.

Se considerará que se produce una variación en la exactitud debida a diferentes características de los estudios, si la aplicación del modelo de regresión lineal múltiple, que incluye el cálculo del ln OR en función de las características del estudio, presenta un valor de P significativo. Si presenta un valor de P no significativo, indicará que no se produce una variación en la exactitud debida a diferentes características de los estudios.

Objetivo I.5. Valoración crítica de la metodología científica empleada en los estudios, y elaboración de sugerencias para la realización de futuros estudios que puedan aportar evidencia científica de alta calidad para la evaluación de la eficacia diagnóstica, terapéutica, y en los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes.

Se considerará que la evidencia científica disponible es de alta calidad si cumple los criterios establecidos por la medicina basada en la evidencia. Por otra parte, se analizará si los estudios disponibles valoran la aportación de la técnica a las decisiones

diagnósticas, terapéuticas, y a la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Objetivo I.6. Elaboración de unas recomendaciones sobre la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD.

En función de los resultados obtenidos se valorará la utilidad de esta técnica y su inclusión en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD, evaluando en qué momento la PET ^{18}F -FDG podría aportar un beneficio a estos pacientes.

Sección II. Estudio en nuestro medio sobre la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD:

Objetivo II.7. Evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

Se considerará que la PET ^{18}F -FDG: (a) presenta una sensibilidad, especificidad, y exactitud diagnóstica altas si sus valores son $>85\%$, y aceptables si son $>70\%$; (b) genera cambios amplios desde la probabilidad pretest a la post-test si presenta un cociente de probabilidad positivo >10 y un cociente de probabilidad negativo $<0,1$, o si hay diferencias importantes entre la probabilidad pretest y la probabilidad post-test; y (c) detecta el tumor primario en un porcentaje aceptable de pacientes si presenta una proporción de detección del tumor primario $>40\%$.

Objetivo II.8. Valoración del impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD.

Se considerará que la PET ^{18}F -FDG presenta un impacto elevado sobre el manejo de los pacientes con TOD si modifica la intención o modalidad de tratamiento en $>60\%$ de los pacientes.

Objetivo II.9. Evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD, analizando la opinión de los médicos remitentes en cuanto a la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en el juicio diagnóstico, la decisión terapéutica, y en los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes.

Se considerará que la PET ^{18}F -FDG es útil en cada uno de estos aspectos si un porcentaje $>55\%$ de los médicos remitentes opinan que fue útil para ellos en su caso.

Objetivo II.10. Análisis de la información adicional suministrada por la PET ^{18}F -FDG, y valoración de la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para diferenciar la benignidad o malignidad de lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG.

Se considerará que la PET ^{18}F -FDG aporta información adicional relevante si detecta correctamente lesiones no conocidas previamente en un porcentaje $>40\%$ de los pacientes, y se considerará que esta información modifica el manejo de forma significativa si se detectan cambios por este motivo en $>40\%$ de los pacientes.

En cuanto a la diferenciación de la benignidad o malignidad de lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG, se considerará que el criterio de la PET ^{18}F -FDG

fue relevante si define correctamente la naturaleza de dichas lesiones en >75% de aquellos pacientes en los que otros procedimientos de imagen habían detectado alteraciones sugerentes de malignidad previamente.

Objetivo II.11. Análisis de la supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio y valoración de la predicción de la supervivencia con PET ^{18}F -FDG.

Se considerará que la PET ^{18}F -FDG permite predecir la supervivencia de los pacientes con TOD si el análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan–Meier detecta algún subgrupo de pacientes en el que la supervivencia esté aumentada o disminuida de forma estadísticamente significativa.

Objetivo II.12. Análisis de los factores asociados con la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG.

Se considerará que la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG se asocia con alguna característica del paciente o de su enfermedad tumoral si el análisis estadístico aporta resultados estadísticamente significativos.

Sección III. Comparación de los resultados obtenidos en el meta-análisis y en el estudio en pacientes con TOD en nuestro medio.

Objetivo III.13. Comparación de la metodología científica empleada en los estudios disponibles en el meta-análisis con la metodología científica empleada en el estudio en los pacientes.

Se considerará que la metodología científica empleada en los estudios disponibles en la literatura y en el estudio realizado en nuestro medio son concordantes si el cumplimiento de los criterios de medicina basada en la evidencia es similar, lo que permitiría comparar los resultados de ambos.

Objetivo III.14. Comparación de los resultados en la evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en el meta-análisis y en el estudio en los pacientes.

Se considerará que los resultados del meta-análisis y del estudio realizado en nuestro medio son concordantes si presentan valores similares. Se valorarán las posibles causas de las diferencias en los resultados, en el caso de que existiesen.

MATERIAL Y MÉTODOS

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 *Material y Métodos del Meta-Análisis de la Literatura*

5.1.1 Identificación de los Estudios

Dos investigadores llevaron a cabo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios relevantes publicados entre enero de 1994, año en el que se publican los primaros estudios, y mayo de 2001, ambos inclusive, en las bases de datos MEDLINE y CANCERLIT (155). Las estrategias de búsqueda desarrolladas en MEDLINE se presentan en la Tabla 3. Un investigador también revisó manualmente las listas de referencias de los artículos encontrados y libros de resúmenes de comunicaciones de conferencias y congresos recientes. Se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma (155,156) así como abstracts presentados en congresos que hayan sido publicados como tales (157).

TABLA 3

Búsqueda Detallada de la Literatura

Estrategia de búsqueda n°	Estrategias de búsqueda de la literatura (combinaciones de términos)	Resultados (n° de referencias)	
		Identificadas*	Cumplían criterios de inclusión [†]
1	Unknown primary tumor and positron emission tomography	39	13
2	Unknown primary tumor and FDG	24	13
3	Occult primary tumor and positron emission tomography	39	9
4	Occult primary tumor and FDG	22	9
5	Unknown primary and positron emission tomography	80	16
6	Unknown primary and FDG	43	16
7	FDG and PET and metastatic tumors	5	1
8	Neoplasm and unknown primary and FDG and PET	9	3
9	Carcinoma of unknown primary and FDG and PET	1	1
10	Primary tumor and FDG PET and detection	28	9
N° total de referencias		290	90

*N° de referencias identificadas que habían sido publicadas entre enero de 1994 y mayo de 2001.

[†]N° de referencias que cumplían los criterios de inclusión. El siguiente paso fue aplicar los criterios de exclusión.

5.1.2 Selección de los Estudios

Dos investigadores evaluaron de forma independiente los títulos, abstracts y artículos completos —en el caso de que estuvieran disponibles— de más de 300 estudios identificados en la búsqueda para la inclusión. Las discrepancias se resolvieron por discusión con la participación de un tercer investigador. Los investigadores realizaron la revisión de forma no ciega respecto a la revista, autor, institución, o fecha de publicación. Se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma que (a) evaluaran la PET con ^{18}F -FDG en pacientes con TOD para la detección del tumor primario, (b) incluyeran al menos 4 pacientes con TOD, y (c) presentara datos primarios suficientes para permitir el cálculo de la sensibilidad y especificidad para la detección del tumor primario. Aquellos estudios que cumplieron estos criterios de inclusión fueron analizados para excluir aquellos estudios duplicados o desfasados por estudios subsiguientes, realizados por el mismo equipo, cuando los pacientes estudiados se solapaban. Los abstracts de MEDLINE o de congresos solo fueron incluidos cuando los objetivos, métodos y resultados de sensibilidad y especificidad del estudio estaban claros. Estos estudios fueron incluidos en el análisis de sensibilidad y especificidad, pero no en el análisis de la calidad metodológica. En estudios que incluyeron pacientes con diferentes patologías, únicamente se incluyeron los pacientes con TOD. Quince estudios fueron seleccionados de más de 300 estudios potencialmente relevantes (Tabla 4).

TABLA 4

Estudios Incluidos en el Meta-Análisis, Características de los Participantes, Tipos de estudios, y Resultados

Estudio	Año	Información analizada	Características de los pacientes con TOD				Tipos de estudios				Resultados detección tumor primario [¶]
			N* [NC]	M/F [†]	Edad media (DS) [rango] [‡]	Características TOD	Tipo I/II	Momento de la ¹⁸ F-FDG PET [§]	Tipo A/B	Región estudiada	
Rege et al. (98)	1994	Artículo publicado	4	3/1	51,2 (2,06) [49–53]	T extracraneales de cabeza y cuello de TOD	Tipo II	RM	Tipo B	PET: base de cerebelo a laringe	PET: 2/4 RM: 0/4
Schipper et al. (105)	1996	Abstract de MEDLINE	16	NS	NS	Adenopatías cervicales de TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 4/16
Kole et al. (101)	1998	Artículo publicado	29	20/9	56,4 (11,59) [37–77]	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 7/29
Shinohara et al. (119)	1999	Abstract de MEDLINE	4	NS	NS	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 2/4
Hanasono et al. (115)	1999	Artículo publicado	20	NS	NS	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Tipo II	PET+TC+RM: 2 PET+TAC: 7 Pt PET+RM: 9 Pt Sólo PET: 2 Pt	Tipo A	PET: WB	PET: 7/20 TAC: 2/9 RM: 4/11
Greven et al. (97)	1999	Artículo publicado	13	NS	NS	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Tipo II	PET+TAC: 8 Pt PET+RM: 5 Pt PDB: 13 Pt	Tipo B	PET: medio-cráneo a medio-tórax	PET: 1/13 TAC: 0/13 RM: 0/13 PDB: 0/13
Lassen et al. (110)	1999	Artículo publicado	20	9/11	52,7 (14,25) [18–75]	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 9/20
Safa et al. (117)	1999	Abstract de MEDLINE	14	NS	NS	Ca. escamoso adenopatías cervicales de TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 3/14
Gupta et al. (114)	1999	Artículo publicado	31	NS	67 (14,00) [45–81]	Enfermedad metastática intracraneal [#]	Tipo II	PET+TAC: 22 Pt (doble ciego)	Tipo A	PET: WB	PET: 20/31 TAC: 6/31

TABLA 4 (Continuada)

Estudio	Año	Información analizada	Características de los pacientes con TOD				Tipos de estudios				Resultados detección tumor primario [¶]
			N* [NC]	M/F [†]	Edad media (DS) [rango] [‡]	Características TOD	Tipo I/II	Momento de la ¹⁸ F-FDG PET [§]	Tipo A/B	Región estudiada	
Aassar et al. (111)	1999	Artículo publicado	17	13/2**	58,6 (15,40) [39–87]	Adenopatías cervicales de TOD	Tipo II	TAC o RM	Tipo B	PET: base de cráneo a entrante torácico	PET: 9/17 TAC o RM: 5/17
Lonneux and Reffad (124)	2000	Artículo publicado	24	15/9	59 (10,00) [35–79]	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 13/24
Trampal et al. (129)	2000	Abstract de congreso	9[3]	NS	NS	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 4/9
Bohuslavizki et al. (113)	2000	Artículo publicado	52[1]	33/19	59,5 (10,04) [38–82]	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo A	PET: WB	PET: 20/52
Jungehülsing et al. (123)	2000	Artículo publicado	27	22/5	60,1 (10,53) [36–74]	TOD	Tipo I	PCI negativas	Tipo B	PET: Cabeza a diafragma	PET: 7/27
Cheng et al. (121)	2000	Abstract de congreso	18	16/2	61 [31–88]	Adenopatías cervicales de TOD	Tipo II	TAC o RM	Tipo B	PET: Cabeza a tórax	PET: 9/18 TAC o RM: 2/18

*N: número de pacientes incluidos en el meta-análisis; NC: n° de pacientes con resultados de la ¹⁸F-FDG PET que no habían sido confirmados y que fueron excluidos del meta-análisis.

[†]Sexo de los pacientes incluidos en el meta-análisis.

[‡]Edad media ± desviación estándar (DS o *standard deviation*) y rango de edad (en años) de los pacientes incluidos en el meta-análisis.

[§]Momento del proceso de manejo en que se realiza la ¹⁸F-FDG PET. Tipo I = ¹⁸F-FDG PET realizada cuando todos los procedimientos diagnósticos realizados no habían detectado el tumor primario; Tipo II = ¹⁸F-FDG PET se compara con TAC o RM en un estudio doble ciego que incluye pacientes con TOD con resultados negativos en otras pruebas diagnósticas.

^{||}Región incluida en el estudio ¹⁸F-FDG PET. Tipo A = se realiza un estudio ¹⁸F-FDG PET de cuerpo completo; Tipo B = se realiza un estudio ¹⁸F-FDG PET que solo incluye cabeza, cuello, y región torácica (como se muestra en esta columna).

[¶]Proporción de pacientes analizados en el estudio en los que se identificó correctamente el tumor primario mediante ¹⁸F-FDG PET, TC, RM, u otros.

#Treinta-y-uno pacientes con enfermedad metastásica intracraneal sospechada con TAC o RM y confirmada en 22 de ellos (114).

**Dos pacientes en los que la ¹⁸F-FDG PET correctamente detectó un cáncer de pulmón fueron incluidos en el meta-análisis, aunque no habían sido incluidos en el estudio original debido a que estaba enfocado a la detección de tumores primarios de cabeza y cuello de TOD (111). La edad y el sexo de ambos pacientes no se especificaron en el artículo.

NS = no especificado; T = tumor; TAC o TC = tomografía axial computarizada; RM = resonancia magnética; PCI = pruebas convencionales de imagen; WB = estudio ¹⁸F-FDG PET de cuerpo completo o *whole-body* (WB); Pt = pacientes; PDB = panendoscopia directa con biopsia.

5.1.3 Calidad de los Estudios

Los criterios de selección fueron diseñados para identificar estudios que cumplieren los requisitos mínimos. Para asignar una puntuación de calidad a cada uno de los estudios se realizó una valoración de la calidad metodológica. En segundo lugar, se evaluaron el grado de evidencia y la contribución al manejo de los pacientes. Los investigadores realizaron la revisión de forma no ciega respecto al título del estudio, resultados, autores, institución, o revista en la que el estudio había sido publicado.

Para valorar la calidad metodológica modificamos criterios previamente desarrollados por Huebner et al. (158) y Gould et al. (159). La valoración de la calidad metodológica solo fue posible en aquellos estudios en los que se pudo acceder al artículo completo publicado. Un investigador evaluó el cumplimiento de los criterios de calidad metodológica, valorando la exhaustividad de la descripción y la adecuación o adherencia a las guías formuladas. Los criterios evaluados cubren 7 apartados o dimensiones: descripción del diseño del estudio, descripción de las características de la muestra, indicaciones para la realización de la PET con ^{18}F -FDG, aspectos técnicos y de interpretación de las imágenes, verificación del resultado del test, datos de sensibilidad y especificidad, e información sobre el cambio en el manejo. En la Tabla 5 se presentan y explican los aspectos analizados en cada guía de calidad. El cumplimiento o adherencia a los criterios de calidad se consideró “adecuado” (A), “parcial” (P), “no referido” (N), o “no aplicable” (N/A), en función del cumplimiento de los criterios establecidos y de la cantidad de información presentada. Se asignó A cuando un aspecto era descrito de forma exhaustiva y cumplía las guías metodológicas. Una puntuación de P significaba que

un aspecto no era descrito de forma suficientemente exhaustiva o cumplía solo parcialmente las guías metodológicas. Cuando un aspecto de nuestras guías no era descrito en absoluto en el artículo o no cumplía las guías, se asignaba una puntuación de N. Se asignaba una puntuación de N/A a todos los aspectos incluidos en aquellas guías que no eran aplicables al análisis realizado en el estudio. Las guías y el sistema de puntuación descritos están diseñados para valorar el rigor metodológico y la calidad científica de los artículos incluidos. Las guías publicadas por la Society of Nuclear Medicine (160) fueron tomadas como referencia para la valoración de la calidad técnica de la PET ^{18}F -FDG. El cumplimiento de los guías de calidad metodológica para cada artículo se consideró alto, aceptable, o bajo, cuando el porcentaje de puntuaciones A de adherencia para cada artículo era >70%, del 50%–70%, o <50%, respectivamente. Estos niveles de calidad de cada artículo fueron analizados estadísticamente para valorar si existía correlación con diferencias en los resultados de los estudios, es decir, si la calidad influía sobre la positividad de la prueba.

En segundo lugar, dos investigadores analizaron de forma independiente todos los estudios incluidos en el meta-análisis para valorar su validez, grado de evidencia, grado de generalizabilidad, y contribución al manejo de los pacientes (161,162). Se analizaron aspectos metodológicos como la selección de la población estudiada y aplicación de las pruebas de referencia (163), y su valoración conjunta permitió asignar un grado de evidencia y generalizabilidad (161). Se han definido 4 grados de evidencia: A, B, C y D, definiendo grado A y B como alta calidad de la evidencia y espectro amplio o moderado de generalizabilidad; grado C como evidencia débil en estudios con varios defectos metodológicos, muestras pequeñas o

descripción incompleta; y grado D como estudios no concluyentes con múltiples defectos metodológicos (161). Finalmente, se valoró la contribución de la PET con ^{18}F -FDG al manejo del paciente según el modelo descrito por Fryback y Thornbury (162). Se trata de un modelo jerárquico con 6 niveles de eficacia: eficacia técnica (nivel 1), eficacia en la exactitud diagnóstica (nivel 2), eficacia en el juicio o decisión diagnóstica (nivel 3), eficacia terapéutica (nivel 4), eficacia en resultados en los enfermos (nivel 5), y eficacia social (nivel 6); estos niveles se explican de forma detallada más adelante (Tabla 11 y Figura 2). Alcanzar un nivel más alto en la jerarquía significa que su eficacia está demostrada en los niveles inferiores, pero lo inverso no se cumple. Las discrepancias entre los 2 investigadores se resolvieron por discusión.

TABLA 5

Guías de Criterios de Calidad Metodológica*

Guía	Criterios para la evaluación de la adherencia
Guía 1: descripción del diseño del estudio y criterios de selección de los pacientes	
1. Diseño del estudio	El tipo de estudio realizado deberá presentarse claramente.
2. Criterios de selección de los pacientes	Los criterios de inclusión, especialmente si se establecen condiciones específicas, deberán explicarse.
3. Exclusión de pacientes del análisis final del estudio	La exclusión de pacientes del análisis final del estudio deberá explicarse, ya que puede afectar a los resultados del estudio.
Guía 2: características de la población de pacientes finalmente estudiada	
1. Edad media con rango y sexo	Idealmente, deberán presentarse la edad y sexo de todos los pacientes incluidos en el estudio, lo que permitirá comparar poblaciones de pacientes de diferentes estudios.
2. Condiciones comórbidas	La presencia o ausencia de condiciones comórbidas deberá explicarse debido a que puede afectar a la interpretación de las imágenes de PET ¹⁸ F-FDG.
3. Diabetes mellitus (DM)	La descripción de pacientes deberá incluir la presencia o ausencia de DM. [†]
4. Localización de las metástasis de TOD	La localización de las metástasis de TOD deberá presentarse claramente para cada paciente incluido en el estudio, junto a sus características anatómo-patológicas.
5. Características especiales de instituciones	Las características de la institución deberá explicarse o presentarse en el artículo publicado, pues puede ayudar a definir las características de la población.
Guía 3: indicaciones para la realización de la PET ¹⁸F-FDG en los pacientes	
1. Razones para el uso de la PET ¹⁸ F-FDG	Los procedimientos diagnósticos previos y situaciones clínicas que indican la realización de la PET ¹⁸ F-FDG deben presentarse claramente.
2. Razones para el uso de la PET ¹⁸ F-FDG correlacionado con los hallazgos específicos de la PET ¹⁸ F-FDG	Razones para la realización de la PET ¹⁸ F-FDG y los resultados y hallazgos de la PET ¹⁸ F-FDG deben presentarse claramente en todos los pacientes incluidos en el análisis del estudio.
3. Extensión de las lesiones metastásicas en todos los pacientes	Si los pacientes presentan más de una lesión metastásica de TOD, la localización y extensión de todas ellas deberán describirse claramente.
Guía 4: detalles de tecnologías empleadas en el estudio y aspectos de interpretación de las imágenes	
1. Técnicas de imagen empleadas y su resolución	Todas las técnicas de imagen empleadas y su resolución deberán presentarse.
2. Preparación del paciente.	La preparación del paciente deberá seguir las guías de la <i>Society of Nuclear Medicine (160)</i> .
3. Ayuno mínimo de 4 horas previo a inyección ¹⁸ F-FDG.	La realización de un ayuno mínimo de 4 horas previo a la administración de ¹⁸ F-FDG deberá realizarse en todos los pacientes y describirse claramente.
4. Medición de glucemia previo a inyección de ¹⁸ F-FDG	La medición de glucemia previa a la administración de ¹⁸ F-FDG deberá realizarse en todos los pacientes y describirse claramente.
5. Corrección de atenuación (CA)	Si se realiza CA, se puntúa A. Si no se realiza CA, pero se describe este hecho, se puntúa P. Se puntúa N cuando no se describe este aspecto.
6. Explicación características especiales de los intérpretes	El número de intérpretes y su experiencia en la interpretación de la PET ¹⁸ F-FDG debe explicarse claramente.
7. Definición de hallazgo positivo y negativo de la imagen PET ¹⁸ F-FDG	Las características que definen un hallazgo como positivo o negativo deben explicarse claramente, ya que representan el umbral de la prueba.
8. Estudios de imagen adicionales	Estudios de imagen adicionales realizados en pacientes deben describirse.

TABLA 5 (Continuada)

Guía	Criterios para la evaluación de la adherencia
Guía 5: confirmación diagnóstica final	
1. Confirmación final	Los procedimientos diagnósticos empleados como pruebas de referencia deben describirse.
2. Asociación entre los hallazgos específicos de la PET ¹⁸ F-FDG y la técnica de confirmación empleada	Si se emplean diferentes métodos de confirmación como prueba de referencia, la correspondencia entre cada hallazgo específico de la imagen y el método de confirmación específico empleado deberá describirse claramente.
3. Confirmación anatómo-patológica	Aunque la confirmación anatómo-patológica es considerada el patrón oro, la técnica empleada deberá describirse (cirugía, biopsia, PAAF) pues puede variar la exactitud diagnóstica entre las técnicas.
4. Confirmación no anatómo-patológica	Cuando no es posible la confirmación anatómo-patológica, otros procedimientos empleados como prueba de referencia deberán describirse, y el tiempo de seguimiento deberá presentarse.
5. Pacientes perdidos en la confirmación por seguimiento clínico.	Aquellos pacientes perdidos en la confirmación por seguimiento clínico deberán presentarse junto a una explicación de si fueron incluidos en el análisis final del estudio.
Guía 6: datos de sensibilidad y especificidad	
1. Descripción de VP, FP, VN, FN	El número de pacientes considerados verdadero positivo (VP), falso positivo (FP), verdadero negativo (VN) y falso negativo (FN) deberán describirse cuantitativamente para todos los procedimientos de imagen analizados.
2. Explicación cualitativa de FP y FN	Los errores cometidos por el procedimiento de imagen (FP, FN) deben ser explicados.
3. Región específica estudiada por PET ¹⁸ F-FDG	Cuando se realiza un estudio PET ¹⁸ F-FDG de cuerpo completo y se describe, se asigna A. Cuando el estudio PET ¹⁸ F-FDG se limita a una región del cuerpo y esto se describe, se asigna P. Cuando la región estudiada por PET ¹⁸ F-FDG no se describe claramente, se asigna N.
4. Localización y nº de T. primarios y otras metástasis detectadas por PET ¹⁸ F-FDG	Todas las lesiones detectadas por la PET ¹⁸ F-FDG deberán describirse por paciente. La localización de los tumores primarios y otras lesiones metastásicas detectadas por PET ¹⁸ F-FDG deberán presentarse claramente.
5. Intervalos de confianza	Deben incluirse los intervalos de confianza de los valores obtenidos.
6. Hallazgos equívocos de la PET ¹⁸ F-FDG	Cuando existen hallazgos equívocos de la PET ¹⁸ F-FDG, debe quedar claramente explicado como se consideraron las lesiones en el análisis final del estudio.
7. Datos descritos por paciente y lesiones correspondientes	Los estudios deben presentar los datos por paciente y por lesiones detectadas.

TABLA 5 (Continuada)

Guía	Criterios para la evaluación de la adherencia
Guía 7: información sobre el cambio en el manejo	
1. Cambio en el manejo dirigido por PET ¹⁸ F-FDG	Cambios en el manejo del paciente como consecuencia del resultado de la PET ¹⁸ F-FDG deben presentarse claramente. Cuando el estudio no analiza la información sobre el cambio en el manejo, se asigna una puntuación N/A (a la mayoría o todos los aspectos en la guía 7).
2. Herramienta diagnóstica empleada en la decisión inicial de tratamiento	La herramienta diagnóstica empleada en la decisión inicial de manejo deberá presentarse claramente junto a sus resultados, para así poder comparar con los resultados del estudio PET ¹⁸ F-FDG.
3. Herramienta diagnóstica empleada en la decisión final de tratamiento	La herramienta diagnóstica empleada en la decisión final de manejo deberá presentarse junto a sus resultados.
4. Tratamiento médico antes y después de la PET ¹⁸ F-FDG	Cambios en el tratamiento médico inducido por la PET ¹⁸ F-FDG deberán explicarse para permitir evaluar cambios en el manejo inducidos por la PET ¹⁸ F-FDG.
5. Cambio en el manejo dirigido por PET ¹⁸ F-FDG correcto o incorrecto	Deberá presentarse claramente si el cambio en el manejo inducido por la PET ¹⁸ F-FDG fue correcto o incorrecto.
6. Estadificación aumentada o disminuida	La extensión de la enfermedad conocida antes y después del estudio PET ¹⁸ F-FDG deberá explicarse.
7. PET ¹⁸ F-FDG en el algoritmo de manejo del paciente	Los datos sobre el cambio en el manejo presentados en el estudio deberán discutirse y deberá presentarse una conclusión sobre los beneficios de la introducción de la PET ¹⁸ F-FDG y momento del algoritmo diagnóstico en el que deberá realizarse la PET ¹⁸ F-FDG

* Guías de criterios de calidad metodológica para pruebas de diagnóstico por imagen formulados por Huebner et al. (158) y adaptados para la revisión de estudios de pacientes con TOD en los que la PET ¹⁸F-FDG se realiza para detectar el tumor primario.

† Los pacientes con diabetes mellitus (DM) pueden presentar niveles elevados de glucemia, especialmente cuando la DM está mal controlada a pesar del tratamiento. Durante los estados hiperglucémicos la captación de ¹⁸F-FDG puede estar reducida debido al efecto competitivo entre el exceso de glucosa plasmática y la ¹⁸F-FDG. Como consecuencia, la calidad de la imagen PET ¹⁸F-FDG se reduce y disminuye la sensibilidad. Los estudios deberán describir en todos los pacientes: la presencia o ausencia de DM y el nivel de glucemia durante la administración de la ¹⁸F-FDG.

A = adherencia adecuada; P = adherencia parcial; N = no referido; N/A = no aplicable; TOD = tumor de origen desconocido; VP = verdadero positivo; FP = falso positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo.

5.1.4 Abstracción de los Datos

Un investigador extrajo los siguientes datos de cada uno de los estudios: número, características demográficas y criterios de inclusión de los pacientes; diseño del estudio; y características del TOD. Aquellos pacientes en los que no se confirmó el resultado de la PET ^{18}F -FDG no fueron incluidos en el meta-análisis. En función de su diseño, se diferenciaron 2 tipos de estudios; en unos, la PET ^{18}F -FDG se realizó cuando todos los procedimientos diagnósticos realizados no habían detectado el tumor primario (tipo I); mientras que, en otros (tipo II), se comparaba la PET ^{18}F -FDG con la TAC o la RM en un estudio doble ciego que incluía pacientes con TOD que habían presentado resultados negativos para la detección del tumor primario en todos los procedimientos diagnósticos que a continuación se enumeran (en el caso de realizarse en cada paciente particular): (a) historia clínica detallada y exploración física completa; (b) análisis de laboratorio; (c) evaluaciones endoscópicas; (d) procedimientos radiológicos o isotópicos excepto PET ^{18}F -FDG, TAC, y RM; o incluso (e) exploración quirúrgica, biopsia, o punción aspiración con aguja fina (PAAF) de lesiones sospechosas. En función de la región estudiada mediante la PET ^{18}F -FDG, los estudios de cuerpo completo (tipo A) se diferenciaron de los estudios de cabeza-cuello-tórax (tipo B).

Para el cálculo de la sensibilidad y especificidad se consideró verdadero positivo (VP) cuando la PET ^{18}F -FDG sugería la localización del tumor primario y era confirmado posteriormente, mientras que se consideró falso positivo (FP) cuando no se confirmaba dicha localización. Las localizaciones sugeridas por la PET ^{18}F -FDG se confirmaron mediante análisis/estudio anatomopatológico de

tejido obtenido mediante biopsia o cirugía, considerado como el *gold standard* o patrón oro; de todas formas, los procedimientos de imagen o el seguimiento clínico eran aceptados como válidos en aquellos casos en los que no se podía obtener confirmación anatómo-patológica. Incluso si se detectaban otras lesiones, cuando la PET con ^{18}F -FDG no sugería la localización del tumor primario, se consideraba como verdadero negativo (VN) si el tumor primario permanecía desconocido en el seguimiento. Se consideraba falso negativo (FN) si el tumor primario era identificado posteriormente a una PET con ^{18}F -FDG negativa.

5.1.5 Análisis Estadístico

Para evaluar la concordancia entre observadores en la valoración del grado de evidencia y de la información sobre el cambio en el manejo, se calculó el índice kappa (κ) ponderado, considerando un peso ordinal discordante.

Para realizar un análisis de subgrupos se estimaron los intervalos de confianza (IC) del 95% de la sensibilidad y especificidad en los estudios tipo I, tipo II, tipo A, y tipo B. Se analizó la homogeneidad en los IC 95% de la sensibilidad y especificidad para valorar la posibilidad de obtener valores globales (164).

Se calculó el logaritmo neperiano de la odds ratio (ln OR) para cada estudio. El ln OR es una medida del rendimiento de un test diagnóstico, basado en la correlación positiva entre la presencia de enfermedad y un resultado positivo del test diagnóstico.

Para caracterizar el rendimiento de un test diagnóstico basado en los resultados de múltiples estudios, desarrollamos curvas *receiver-operating-characteristic* (ROC) resumen (*summary ROC curve*) de la forma descrita por Moses et al. (165). Las estimaciones de la sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos se combinaron para construir una curva ROC resumen, que ilustra la variación o compensación entre sensibilidad y especificidad a medida que se modifica el umbral para considerar un test positivo. En la curva ROC resumen cada estudio individual representa un punto de la curva, que caracteriza el rendimiento del test diagnóstico mostrando cómo la sensibilidad del test disminuye al aumentar su especificidad. La curva ROC resumen se caracteriza por el punto de sensibilidad y especificidad máxima conjunta. Este punto se define por la intersección de la curva ROC resumen con una línea recta diagonal trazada desde el ángulo superior izquierdo al ángulo inferior derecho del diagrama, a lo largo de la cual los valores de sensibilidad y especificidad son equivalentes. Este punto es el valor común máximo alcanzable de sensibilidad y especificidad del test y es una medida global de la exactitud del test. El valor común máximo conjunto de sensibilidad y especificidad de un test perfecto es 1,0, y el valor común máximo conjunto de sensibilidad y especificidad de un test que no tiene valor diagnóstico es 0,5 (159,165).

Para valorar la variación de la sensibilidad y especificidad debido a las características de cada estudio se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple (166). Este modelo permite la combinación de datos de estudios independientes sobre test diagnósticos y proporciona un método para valorar la asociación entre la exactitud del test y las características del estudio. La variación en la exactitud se

midió mediante el ln OR en función de las características del estudio, en función de si era tipo I o tipo II, tipo A o tipo B, aplicando la fórmula $\ln OR = \alpha + \beta_1$ (tipo I o tipo II) + β (tipo A o tipo B). Se calcularon los valores β ajustados y sus IC 95% (Tabla 6).

Se calcularon las razones de verosimilitud (RV) o *likelihood ratios* (LR) positiva y negativa para valorar cambios en la probabilidad pretest inducidos por el resultado del test diagnóstico.

TABLA 6

Variación en la Exactitud (ln OR) de la PET ¹⁸F-FDG Debido a las Características del Estudio

Características del Estudio		Betas ajustados		
		β^*	IC 95% [†]	<i>P</i>
Momento de PET ¹⁸ F-FDG [‡]	Tipo I	0,72	-0,73 a +2,17	0,30
Región estudiada por PET ¹⁸ F-FDG [§]	Tipo A	0,16	-1,62 a +1,93	0,85

* β = coeficientes de regresión parcial para el modelo de regression lineal múltiple.

[†]Intervalos de confianza del 95%.

[‡]Momento del proceso de manejo en el que se realiza el estudio PET ¹⁸F-FDG. Tipo I = La PET ¹⁸F-FDG se realizó cuando todos los procedimientos diagnósticos habían sido negativos para la detección del tumor primario. Tipo II = Se compara la PET ¹⁸F-FDG con la TAC o la RM en un estudio doble ciego, tras resultados negativos para la detección del tumor primario en otros procedimientos convencionales de imagen.

[§]Región incluida en el estudio PET ¹⁸F-FDG. Tipo A = se realizó un estudio PET ¹⁸F-FDG de cuerpo completo. Tipo B = el estudio PET ¹⁸F-FDG incluía solo la región de cabeza, cuello, y tórax.

ln OR = logaritmo neperiano de la Odds Ratio, que se calcula empleando la formula: ln OR = α + β_1 (Tipo I ó Tipo II) + β (Tipo A ó Tipo B).

Codificación: momento de la PET ¹⁸F-FDG —Tipo I = 1, Tipo II = 0; región estudiada por PET ¹⁸F-FDG —Tipo A = 1, Tipo B = 0.

IC = intervalo de confianza; TAC = tomografía axial computarizada; RM = resonancia magnética.

5.1.6 Análisis de la Sensibilidad

Para determinar si la calidad del estudio afectaba a la exactitud diagnóstica se compararon los estudios de calidad alta (puntuación A de adherencia global > 70%) con estudios de calidad aceptable o baja (puntuación A de adherencia global < 70%). Para valorar la influencia de la calidad de los estudios sobre los resultados de los mismos se correlacionaron ambos parámetros (154,159). La puntuación de calidad de los estudios se utilizó para ponderar los resultados de los estudios individuales cuando se pusieron en común los resultados (154).

Para valorar la presencia de sesgos de publicación se trazaron gráficos de embudo o *funnel plots* de sensibilidad y especificidad como función de tamaño muestral. Una distribución simétrica del trazado de puntos proporcionaría evidencia confirmatoria de que no se han dejado fuera estudios, mientras que una distribución asimétrica del trazado de puntos sugeriría la presencia de sesgos de publicación (159,164).

5.2 *Material y Métodos del Estudio*

en Nuestro Medio

5.2.1 Diseño del Estudio

El estudio fue transversal o de corte, porque los individuos incluidos fueron estudiados en un momento determinado, que fue aquel en el que se contactó con el médico remitente después del estudio PET ^{18}F -FDG; otra denominación es la de estudio de prevalencia. En cuanto a la recogida de datos, el estudio fue ambispectivo; esto se debió a que en unos casos fue retrospectiva, mientras que en otros fue prospectiva. Finalmente, el procedimiento fue observacional, y no experimental.

5.2.2 Elegibilidad de los Pacientes. Población a Estudio

Se incluyeron pacientes con TOD enviados a nuestro centro para la realización de una PET ^{18}F -FDG entre marzo de 1999 y marzo de 2003. Los criterios de inclusión fueron: (a) pacientes diagnosticados de TOD, es decir, presencia de una lesión tumoral metastásica, confirmada anatomo-patológicamente, sin tumor primario conocido tras la realización de procedimientos diagnósticos; (b) pacientes a los que se realizó una PET ^{18}F -FDG para localizar el tumor primario; (c) confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG mediante estudio anatomo-patológico o por un seguimiento clínico mayor de 6 meses; y (d) contestación de los

médicos remitentes a las preguntas relacionadas con el impacto de la PET ^{18}F -FDG sobre las decisiones del manejo de sus pacientes. Los criterios de exclusión fueron: (a) pacientes con antecedentes de neoplasia que pudiera ser la causa de la metástasis en estudio (misma anatomía patológica, pacientes no en remisión completa); (b) pacientes en los que no se obtuvo confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG. Sí fueron incluidos aquellos pacientes en los que se obtuvo confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG, aunque no se consiguieron las respuestas del médico remitente sobre las decisiones de manejo, y que por ello no pudieron ser incluidos en la valoración del impacto y eficacia.

5.2.3 Procedimiento PET ^{18}F -FDG

Se realizaron estudios PET ^{18}F -FDG de cuerpo completo en una cámara PET dedicada (ADAC C-PET™ 250, Philips Medical Systems, Amsterdam, Netherlands). La cámara PET utilizada consta de 6 cristales de centelleo de ioduro de sodio (NaI) de forma rectangular y ligeramente curvados, cada uno de los cuales está conectado a 48 fotomultiplicadores según un patrón hexagonal. El campo de visión axial es de 256 mm, y la apertura del detector es de 56 cm. La corrección de atenuación se realiza mediante una fuente puntual de cesio-137 (^{137}Cs), y se aplica a toda la longitud del rastreo. El software permite realizar la transmisión mientras se está realizando la adquisición de los datos de emisión.

Los estudios PET ^{18}F -FDG de cuerpo completo se realizaron siguiendo las guías descritas por la Society of Nuclear Medicine (160). Los pacientes ayunaron durante al menos 6 horas antes de la administración intravenosa de 1,5–2,5

MBq/Kg de ^{18}F -FDG. Adicionalmente, se administró de forma rutinaria 10 mg de diazepam (Valium; Roche, Seoul, Korea) vía oral para reducir la captación en la musculatura esquelética y se pidió a los pacientes que bebiesen al menos 0,5 litros de agua para reducir artefactos. Los niveles de glucemia estuvieron por debajo de 120 mg/dl en todos los pacientes. Se adquirieron las imágenes de cuerpo completo de emisión y transmisión entre 45 minutos y 90 minutos después de la administración de ^{18}F -FDG. Los datos se reconstruyeron con corrección de atenuación y reconstrucción iterativa, obteniendo secciones o cortes coronales, sagitales, y transaxiales, así como una imagen proyectada rotatoria tridimensional.

5.2.4 Análisis e Interpretación de la Imagen PET ^{18}F -FDG

Las imágenes fueron analizadas visualmente y también se realizó una valoración semicuantitativa en regiones de interés, midiendo el *standardized uptake value* (SUV). Todos los estudios fueron valorados de forma independiente por al menos 3 especialistas en medicina nuclear expertos en PET que no estaban ciegos a toda la información clínica disponible del paciente y resultados de todos los procedimientos diagnósticos realizados previamente; los médicos nucleares resolvieron los desacuerdos por discusión y realizaron un informe de consenso del estudio PET ^{18}F -FDG para cada paciente.

La interpretación de las imágenes PET ^{18}F -FDG se basó en considerar como lesiones malignas aquellos acúmulos focales de ^{18}F -FDG localizados en regiones que habitualmente no presentan una captación fisiológica aumentada, presentando por tanto una captación incrementada respecto al fondo y al tejido circundante a la

lesión. Los cúmulos dudosos de ^{18}F -FDG fueron analizados de forma semicuantitativa y fueron considerados como probablemente malignos cuando el SUV era superior a 2,5–3,0.

En cuanto a la localización de un posible tumor primario, se consideró que la PET ^{18}F -FDG presentaba un resultado positivo, es decir, sugería la localización del tumor primario, cuando el informe de la exploración lo indicaba bien de forma explícita (“descartar un posible tumor primario pulmonar”) o bien señalaba la probable malignidad de una lesión que por sus características y localización podría corresponder a un tumor primario, aunque no se hiciera referencia explícita en el informe de la exploración (“lesión pulmonar de alta probabilidad de malignidad”). Por otra parte, se consideró que la PET ^{18}F -FDG presentaba un resultado negativo para la detección del tumor primario cuando en el informe de la exploración no describía ninguna lesión sugerente de malignidad que pudiese corresponder al tumor primario, a pesar de que la PET ^{18}F -FDG detectase otras lesiones sugerentes de malignidad aunque posiblemente relacionadas con lesiones secundarias o metastásicas. Al igual que en el caso anterior, se consideraba un resultado negativo para la detección del tumor primario tanto cuando el informe de la exploración lo describía de forma explícita (“no se objetivan alteraciones sugerentes de corresponder a un tumor primario”) como cuando no era explícito pero era claro que no se sugería ningún posible tumor primario, ya fuera porque la PET ^{18}F -FDG era negativa para cualquier lesión maligna (“sin evidencia de alteraciones sugerentes de malignidad”) o porque ninguna de las lesiones sugeridas como malignas presentaba una localización o características por las que pudiese corresponder al tumor primario.

5.2.5 Confirmación del Resultado de la PET ^{18}F -FDG

Tras la realización del estudio PET ^{18}F -FDG, se obtuvieron datos sobre la evolución del paciente de su historia clínica, médico remitente al estudio PET ^{18}F -FDG, o médico responsable del tratamiento finalmente aplicado al paciente. En los casos en los que era relevante, se obtuvieron detalles de la fecha y causa del fallecimiento, así como de la progresión de la enfermedad neoplásica hasta el momento del fallecimiento.

Los métodos de confirmación aplicados en la verificación del resultado de la PET ^{18}F -FDG fueron dos, uno dependiente de la imagen, que fue la confirmación anatomopatológica, y el otro independiente de la imagen, que fue el seguimiento clínico. El primero de ellos, la confirmación anatomo-patológica, se realizó en aquellos casos en los que fue posible la obtención de la muestra mediante cirugía, biopsia, o PAAF. El segundo método, el seguimiento clínico, se realizó en todos los pacientes analizados durante un tiempo mínimo de 6 meses desde la realización de la PET ^{18}F -FDG, excepto en aquellos casos en los que fue imposible debido al fallecimiento o pérdida durante el seguimiento clínico del paciente.

Tras la confirmación se verificó la presencia o ausencia de enfermedad — tumor primario— y así se pudo determinar si los resultados positivos y negativos para la localización del tumor primario eran verdaderos o falsos. Los cúmulos focales de ^{18}F -FDG fueron considerados como un resultado verdadero positivo (VP) cuando el informe de la PET ^{18}F -FDG sugería que podría tratarse de una lesión maligna y del tumor primario, y ambos aspectos eran verificados con los hallazgos

anatomo-patológicos o mediante un seguimiento clínico mayor de 6 meses; sin embargo, si no se confirmaba la presencia de una lesión maligna que fuera el tumor primario en la localización sugerida se consideraba como falso positivo (FP). Cuando la PET ^{18}F -FDG no indicaba la presencia de lesiones malignas que fueran sugerentes de corresponder al tumor primario y esto era verificado —habitualmente por seguimiento clínico— se consideraba como verdadero negativo (VN), mientras que si durante el seguimiento clínico se detectaba el tumor primario se consideraba como falso negativo (FN).

5.2.6 Encuesta y Recogida de Datos

Para poder analizar la aportación de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario y en los demás aspectos evaluados en este estudio se formularon una serie de preguntas y se organizaron de forma sistemática en un cuaderno de recogida de datos (CRD), el cual se adjunta en el Apéndice I. Las cuestiones planteadas en el CRD estaban dirigidas a los médicos remitentes —los que solicitaron la PET ^{18}F -FDG— o a los médicos responsables del tratamiento finalmente aplicado tras la PET ^{18}F -FDG, en aquellos casos en los que el médico remitente desconocía la mayor parte de los datos del tratamiento y evolución de su paciente. La obtención de las respuestas a las cuestiones del CRD se obtuvieron de varias formas: (a) mediante contacto telefónico, la forma más frecuentemente empleada; (b) mediante contacto directo personal con el médico, cuando esto fue posible; (c) mediante contacto por carta o correo electrónico; (d) por último, mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes cuando fue posible y, a

veces, como complemento a la información aportada por el médico. Las contestaciones de los médicos a las cuestiones planteadas y demás datos aportados fueron anotados en los CRD, y posteriormente transferidos a una base de datos en Excel (Office 2000). La relación entre las cuestiones planteadas en el CRD y el aspecto que se pretendía valorar de la PET ^{18}F -FDG en los TOD se presenta en la Tabla 7.

TABLA 7

Relación entre las Cuestiones Planteadas en el CRD y los Aspectos a Valorar en el Estudio

Cuestión planteada	Aspecto que pretende valorar
¿Se ha confirmado como tumor primario el sugerido por PET ¹⁸ F-FDG o alguna de las lesiones malignas descritas en PET ¹⁸ F-FDG?	Análisis de la validez de criterio de la PET ¹⁸ F-FDG en la detección del tumor primario.
¿Se han confirmado como malignas las otras lesiones descritas como malignas en PET?	Eficacia en la exactitud diagnóstica o nivel 2.*
Localización del tumor primario.	Información adicional suministrada por la PET ¹⁸ F-FDG.
Método de confirmación.	Asociación entre la localización del tumor primario y otros factores del paciente con TOD.
Tratamiento (manejo) aplicado tras PET ¹⁸ F-FDG y, si estuviese disponible, tratamiento (manejo) previsto pre- PET ¹⁸ F-FDG.	Análisis del nivel de la evidencia científica.†
¿El resultado de la PET fue útil para realizar el diagnóstico (juicio diagnóstico, localización lesiones o caracterización B/M, estadificación de la enfermedad neoplásica)?	Eficacia terapéutica o nivel 4.*
¿El resultado de la PET modificó el manejo del paciente (procedimientos diagnósticos y terapéuticos aplicados, ayuda a decidir qué hacer con el paciente)?	Impacto de la PET ¹⁸ F-FDG sobre el manejo.
¿El resultado de la PET modificó los resultados en ese paciente (calidad de vida, contraindicó procedimientos diagnósticos o tratamientos innecesarios)?	Eficacia en el juicio o decisión diagnóstica o nivel 3.*
¿Cuál es la situación actual del paciente?	Eficacia terapéutica o nivel 4.*
Paciente en seguimiento (fecha última revisión)	Impacto de la PET ¹⁸ F-FDG sobre el manejo.
Paciente perdido en seguimiento (fecha último seguimiento).	Eficacia en los resultados en los pacientes o nivel 5.*
Paciente fallecido (fecha fallecimiento y causa).	Análisis de la supervivencia de Kaplan–Meier.

*Niveles del modelo de eficacia del diagnóstico por imagen de Fryback y Thornbury (162).

†La aplicación de las pruebas de referencia influye sobre el nivel de la evidencia científica y el grado de generalizabilidad, según Kent y Larson (161).

CRD = Cuaderno de recogida de datos

5.2.7 Análisis de la Validez de Criterio de la PET ¹⁸F-FDG en la Detección del Tumor Primario

La evaluación de la importancia de la evidencia sobre la PET ¹⁸F-FDG en el TOD se realizó siguiendo los criterios de medicina basada en la evidencia (MBE) descritos por Sacket et al. (167). La MBE tiene en cuenta 2 componentes: (a) la evaluación previa de las posibilidades diagnósticas antes de realizar la prueba, denominadas probabilidades previas o pretest; y (b) la capacidad de la prueba para distinguir pacientes con o sin la alteración de interés. Mediante la MBE se pueden combinar ambos componentes para así afinar las estimaciones de la alteración de interés, denominadas probabilidades posteriores o post-test, y así realizar el diagnóstico. Las pruebas diagnósticas que generan grandes cambios entre las probabilidades pretest y post-test son importantes y probablemente sean útiles en la práctica clínica.

Primero, la probabilidad pretest depende del entorno en que se trabaja, y puede variar sustancialmente entre diferentes regiones. Por ello, suele obtenerse de la experiencia acumulada específica del entorno y tipo de pacientes con los que se trabaja. La Tabla 8 muestra cómo se puede calcular la odds pretest a partir de la prevalencia de la alteración de interés en la población estudiada, relacionada con la probabilidad pretest.

Segundo, la capacidad de la prueba para distinguir pacientes con o sin la alteración de interés se determina mediante la sensibilidad, especificidad, y, sobre todo, mediante el cociente de probabilidad o razón de verosimilitud que es una combinación de la sensibilidad y especificidad; la Tabla 8 muestra cómo se calculan

estos valores. La sensibilidad es la proporción de pacientes con la alteración de interés que presenta resultados positivos en la prueba, mientras que la especificidad es la proporción de pacientes que no padecen la alteración de interés y que presentan resultados negativos o normales en la prueba. El cociente de probabilidad positivo se define como la probabilidad de que un resultado positivo en la prueba se presente en alguien con la alteración de interés, por oposición a alguien que no presenta la alteración de interés. El cociente de probabilidad negativo se define como la probabilidad de que un resultado negativo en la prueba se presente en alguien sin la alteración de interés, por oposición a alguien que sí presenta la alteración de interés. Otros parámetros utilizados para valorar la capacidad de la prueba para detectar la alteración de interés son la exactitud diagnóstica, el valor predictivo positivo, y el valor predictivo negativo, que también se muestran en la Tabla 8.

Finalmente, la MBE permite combinar la odds pretest —que representa la probabilidad pretest— con el cociente de probabilidad —que representa la capacidad de la prueba para distinguir la alteración de interés— para obtener la odds post-test y la probabilidad post-test, como se muestra en la Tabla 8, y así analizar los cambios generados por la prueba entre la probabilidad pretest y post-test.

Los valores muy elevados de sensibilidad y especificidad son valiosos para el diagnóstico. Cuando una prueba presenta una sensibilidad elevada, un resultado negativo en la prueba hace imposible el diagnóstico de presencia de la alteración en estudio. En este caso se ha sugerido la regla nemotécnica *SnNout*, donde se resume que en una prueba con alta *Sensibilidad*, un resultado *Negativo* hace que quede *out*

(fuera), es decir, sea imposible el diagnóstico. De igual forma, cuando una prueba presenta una especificidad muy alta, un resultado positivo en la prueba hace muy posible el diagnóstico de presencia de la alteración en estudio. En este caso se ha sugerido la regla nemotécnica *SpPin*, donde se resume que en una prueba con alta eSpecificidad, un resultado *Positivo* hace que quede *in* (dentro), es decir, sea posible el diagnóstico (167).

No obstante, la valoración aislada de la sensibilidad y especificidad tiene sus limitaciones debido a que se limita a analizar 2 niveles, es decir, resultado positivo y negativo. El análisis de los cocientes de probabilidad presenta una capacidad mayor ya que pueden diferenciarse varios niveles en función de los resultados de la prueba (167,168). En general, $CP > 1$ incrementan la probabilidad de que se encuentre presente la alteración de interés y cuanto mayor es el CP, mayor es este aumento. Al contrario, $CP < 1$ disminuyen la probabilidad de que se encuentre presente la alteración de interés y cuanto menor es el CP, mayor es la disminución de la probabilidad. Por lo tanto, los CP positivos > 1 refuerzan el diagnóstico de sospecha, mientras que los CP negativos que se aproximan a 0 descartan el diagnóstico. Una guía aproximada de los cambios que pueden generar los CP en la probabilidad pretest se presenta en la Tabla 9, aunque hay que resaltar que los cambios generados desde la probabilidad pretest a la probabilidad post-test dependerán del valor de la probabilidad pretest en cada situación particular.

Otros parámetros analizados son el valor predictivo positivo y negativo. La probabilidad de una enfermedad, dados los resultados de una prueba, se denomina valor predictivo de la prueba. El valor predictivo positivo es la probabilidad de la enfermedad en un paciente con un resultado positivo de la prueba. El valor

predictivo negativo es la probabilidad de no tener la enfermedad en un paciente con un resultado negativo de la prueba. El valor predictivo en ocasiones se denomina probabilidad posterior o postprueba, es decir, la probabilidad de la presencia de enfermedad después de conocer el resultado de la prueba. El valor predictivo está determinado por la sensibilidad, especificidad, y por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Cuanto más sensible sea una prueba, mejor será su valor predictivo negativo, ya que habrá una mayor probabilidad de que un resultado negativo de la prueba se relacione con la ausencia de enfermedad. Por el contrario, cuanto más específica sea una prueba, mejor será su valor predictivo positivo, ya que habrá una mayor probabilidad de que un resultado positivo de la prueba se relacione con la presencia de enfermedad (168).

Finalmente, la prevalencia de la enfermedad en la población es el porcentaje de individuos en una población definida en un punto dado de tiempo que sufre el proceso en cuestión. La prevalencia también recibe el nombre de probabilidad previa, pretest, o preprueba, y se define como la probabilidad de la enfermedad antes de que se conozca el resultado de la prueba (168).

TABLA 8

Análisis de la Validez de Criterio de la PET ¹⁸F-FDG en TOD según la MBE*

		Presencia de un tumor primario (tras prueba de confirmación)		Totales
		Presente	Ausente	
Resultado de la prueba diagnóstica PET ¹⁸ F-FDG	Positivo (sugiere un T. Primario)	a [†]	b [‡]	a + b
	Negativo (no sugiere un T. Primario)	c [§]	d	c + d
Totales		a + c	b + d	a + b + c + d

*Adaptado de Sacket et al. (167).

[†]Verdadero positivo (VP)

[‡]Falso positivo (FP)

[§]Falso negativo (FN)

^{||}Verdadero negativo (VN)

Sensibilidad = a/(a + c)

Especificidad = d/(b + d)

Cociente de probabilidad positivo (CP+), también llamado razón de verosimilitud positivo (RV+) o *likelihood ratio* + (LR+) se calcula: CP+ = sensibilidad/(1 – especificidad)

Cociente de probabilidad negativo (CP–), también denominado RV– o LR– se calcula: CP– = (1 – sensibilidad)/especificidad

Valor predictivo positivo (VPP) = a/(a + b)

Valor predicativo negativo (VPN) = d/(c + d)

Prevalencia = (a + c)/(a + b + c + d). Otras denominaciones de la prevalencia son probabilidad pretest, preprueba, o previa.

Odds pretest = prevalencia/(1 – prevalencia)

Odds post-test = odds pretest x CP

Probabilidad post-test = odds post-test/(odds post-test + 1)

MBE = medicina basada en la evidencia

TABLA 9

Interpretación de los Cocientes de Probabilidad (CP)

CP		Interpretación*	
CP positivo	CP negativo	Cambios generados desde la probabilidad pretest a la probabilidad post-test	Información concluyente
>10 [†]	<0.1 [‡]	Cambios amplios ^{†‡}	Sí
5 – 10	0,1 – 0,2	Cambios moderados [§]	Moderada
2 – 5	0,2 – 0,5	Cambios pequeños	Moderada
1 – 2	0,5 – 1	Cambios insignificantes [¶]	No

*La interpretación señalada en cada caso es orientativa, ya que los cambios generados desde la probabilidad pretest a la probabilidad post-test dependerán del valor de la probabilidad pretest en cada situación particular.

[†]Cuando se apliquen a probabilidades pretest del ≥33%, es decir, odds pretest 0,33/0,67 = 0,5

[‡]Cuando se apliquen a probabilidades pretest del ≤33%, es decir, odds pretest 0,33/0,67 = 0,5

[§]Cuando se apliquen a probabilidades pretest de alrededor del 50%.

^{||}Aunque, en ocasiones, los cambios pueden ser importantes.

[¶]Rara vez importante.

5.2.8 Valoración del Impacto sobre el Manejo de la PET ¹⁸F-FDG

La evaluación del impacto de la PET ¹⁸F-FDG sobre el manejo de los pacientes se realizó teniendo en cuenta las preguntas del cuestionario que estaban encaminadas a detectar cambios en el manejo de los pacientes, como se ha descrito en el apartado “Confirmación de la PET ¹⁸F-FDG y Recogida de Datos”. En función de las respuestas obtenidas, el impacto de la PET ¹⁸F-FDG sobre el manejo se clasificó siguiendo las categorías descritas por Hicks et al. (169,170) como impacto alto, moderado, bajo, o no impacto; la Tabla 10 presenta esta clasificación. Cuando el resultado de la PET ¹⁸F-FDG cambió la intención de tratamiento o modalidad (por ej. de tratamiento paliativo a curativo, o de quimioterapia a cirugía), el impacto se consideraba como alto. Aunque no modificase inmediatamente la administración del tratamiento, el cambio en un paciente de tratamiento paliativo expectante, debido a la sospecha de afectación metastásica múltiple por TOD, a observación, basado en los hallazgos negativos de la PET ¹⁸F-FDG, se clasificaba como impacto alto debido al potencial para tranquilizar psicológicamente al paciente del cambio realizado en su tratamiento. Cuando la intención y la modalidad de tratamiento no eran modificadas, pero se modificaba su método de aplicación (por ej. un cambio en la extensión de la enfermedad que debe ser tratada quirúrgicamente, o un cambio en el volumen a tratar mediante radioterapia), el impacto se consideraba como moderado. Se consideraba como impacto bajo aquellos casos en los que no era necesario ningún cambio en el manejo cuando se obtenían los resultados de la PET ¹⁸F-FDG. La aportación de la PET ¹⁸F-FDG se consideraba como no impacto cuando las decisiones de manejo elegidas estaban en

conflicto con la información suministrada por la PET ^{18}F -FDG y se opinaba que era inapropiado basándose en un resumen de toda la información disponible.

Los pacientes dentro de cualquiera de las categorías de extensión de enfermedad podrían tener un rango de resultados de impacto. Por ejemplo, los pacientes con una adenopatía metastásica de TOD en un territorio ganglionar y sin otras alteraciones conocidas tratables con intención curativa —quirúrgico asociando opcionalmente quimioterapia, por ejemplo— podrían ser reconvertidos en pacientes susceptibles de recibir un tratamiento paliativo —cirugía, radioterapia, y quimioterapia, por ejemplo— si la PET ^{18}F -FDG mostraba múltiples lesiones metastásicas con invasión de estructuras vitales dentro de ese territorio linfático, incluso cuando tanto la extensión pre-PET ^{18}F -FDG y post-PET ^{18}F -FDG podrían ser categorizadas como enfermedad metastásica en un solo territorio ganglionar. Alternativamente, la discordancia entre categorías de extensión de enfermedad no necesariamente afectaba al manejo. Por ejemplo, el tratamiento planificado con cirugía asociado opcionalmente a quimioterapia para pacientes con una adenopatía metastásica de TOD en un territorio ganglionar y sin otras alteraciones conocidas era considerada adecuada aún después de que la PET ^{18}F -FDG detectase el tumor primario, siempre que el tratamiento indicado frente a ese tumor primario fuera la quimioterapia.

TABLA 10

Clasificación del Impacto de la PET ¹⁸F-FDG Sobre el Manejo de los Pacientes*

Impacto alto

Cuando se cambió la intención de tratamiento (curativa a paliativa, o viceversa)
Cuando se cambió la modalidad de tratamiento (cirugía a radioterapia, por ejemplo)
Cuando un resultado negativo en la PET ¹⁸F-FDG induce un cambio de tratamiento paliativo expectante a observación, aunque no altere de forma inmediata la realización de un tratamiento, se considera que tiene un alto impacto por la tranquilidad psicológica que aporta al paciente respecto a dicho cambio.

Impacto moderado

Cuando se modifican dosis, extensión u otros parámetros de un tratamiento, pero no se cambia la modalidad ni la intención de tratamiento. Es decir, se modifica el método. (Por ejemplo: cambio en el volumen de tejido diana en el tratamiento radioterápico.)

Impacto bajo

Cuando los resultados de la PET ¹⁸F-FDG no indican la necesidad de realizar ningún cambio.

No impacto

Cuando la decisión de manejo estaba en conflicto con la estadificación por PET ¹⁸F-FDG (extensión post-PET ¹⁸F-FDG) y a pesar de ello no se modifica el manejo.
Cuando toda la información disponible lleva a descartar como inapropiada la información suministrada por la PET ¹⁸F-FDG.
Cuando la decisión de manejo no se cambió a pesar de que no se adecuaba a la estadificación por PET ¹⁸F-FDG.

*Clasificación del impacto descrita por Hicks et al. (169,170) y adaptada para pacientes con TOD.

5.2.9 Evaluación de la Eficacia de la PET ¹⁸F-FDG

La eficacia se ha definido como la probabilidad de que los individuos de una población definida obtengan un beneficio de una tecnología médica aplicada a un problema médico determinado bajo condiciones ideales de utilización; cuando las condiciones de utilización son habituales, y no ideales, se denomina efectividad (162). La valoración de la eficacia del diagnóstico por imagen ha evolucionado desde los años '70, habiéndose desarrollado varios planteamientos. El modelo conceptual descrito por Fryback y Thornbury (162) engloba estos planteamientos en un modelo jerárquico de eficacia del diagnóstico por imagen, el cual puede ser utilizado para la valoración crítica de estudios de diagnóstico por imagen. Este modelo de eficacia se planteó al observar diferencias en los objetivos del procedimiento de diagnóstico en función del punto de vista del análisis. A un nivel básico, el objetivo sería obtener la mejor calidad posible en las imágenes y el mayor número de diagnósticos exactos. Sin embargo, a un nivel más global, el diagnóstico por imagen forma parte de un sistema de salud cuyo objetivo es tratar a los pacientes de forma efectiva y eficiente. En este contexto más amplio, el diagnóstico por imagen de alta calidad puede no ser contributivo en algunas situaciones, mientras que en otras situaciones, imágenes de menor calidad pueden ser de mucho valor. Por ello, la valoración de la eficacia desde el punto de vista global hace necesario plantear puntos de referencia que van más allá de la calidad o exactitud de los procedimientos por imagen para poder valorar el valor o beneficio final derivados de esas exploraciones.

El modelo jerárquico de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (162) describe 6 niveles de eficacia que se presentan en la Tabla 11 y Figura 2 junto a las medidas típicas de la eficacia del diagnóstico por imagen en cada nivel. Los 6 niveles son: eficacia técnica o nivel 1, eficacia en la exactitud diagnóstica o nivel 2, eficacia en el juicio o decisión diagnóstica o nivel 3, eficacia terapéutica o nivel 4, eficacia en los resultados en los pacientes o nivel 5, y eficacia social o nivel 6. Se trata de un modelo jerárquico porque para que una técnica alcance un determinado nivel de eficacia al ser aplicada a un paciente, debe haber demostrado su eficacia en los niveles inferiores, aunque lo inverso no es verdad. Por ejemplo, para que la PET ^{18}F -FDG demuestre su eficacia terapéutica o nivel 4, deberá haber tenido un impacto sobre el manejo o tratamiento del paciente, pero además previamente deberá haber sido un resultado VP o VN (nivel 2) y deberá haber influenciado de forma útil el juicio diagnóstico del médico remitente (nivel 3).

En nuestro estudio hemos aplicado el modelo de eficacia de Fryback y Thornbury (162) para valorar la aportación de la PET ^{18}F -FDG en los niveles de eficacia descritos. En cada paciente se valoró el nivel de eficacia alcanzado en función de las respuestas de los médicos remitentes a las cuestiones planteadas; las preguntas encaminadas a la valoración de los diferentes niveles de eficacia se han descrito en el apartado “Confirmación de la PET ^{18}F -FDG y Recogida de Datos”. Por lo tanto, la valoración de la eficacia realizada tiene en cuenta, exclusivamente, la opinión de los médicos en cuanto a la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en los diferentes niveles mencionados.

El apartado anterior, donde se analiza el impacto de la PET ^{18}F -FDG sobre el manejo mediante la clasificación de Hicks et al. (169,170), podría considerarse

como la valoración de la eficacia terapéutica o nivel 4. Sin embargo, se han valorado aspectos diferentes con cada una de las clasificaciones; en la valoración del impacto se han analizado los cambios en la intención de tratamiento antes y después de la PET ^{18}F -FDG, mientras que con la evaluación de la eficacia se han analizado las opiniones de los médicos remitentes en cuanto a la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en los niveles de eficacia mencionados. Por otra parte, se ha optado por presentar ambos modelos o clasificaciones por separado, al considerar que son complementarios. Primero, la clasificación de Hicks et al. (169,170) aporta datos detallados sobre el impacto —como variable ordinal, por poseer cierto orden o rango inherente— que son de gran utilidad. Segundo, el modelo de Fryback y Thornbury (162) engloba al anterior y aporta una visión más amplia de la eficacia.

TABLA 11

Modelo Jerárquico de Eficacia del Diagnóstico por Imagen: Medidas Típicas de Análisis*

-
- Nivel 1. Eficacia técnica
- Resolución de pares de líneas
 - Cambio en la función de modulación de transferencia
 - Rango de escala de grises
 - Cantidad de ruido
 - Definición
- Nivel 2. Eficacia en la exactitud diagnóstica
- Obtención de diagnósticos normales o anormales en una serie de casos
 - Exactitud diagnóstica (porcentaje de diagnósticos correctos en una serie de casos)
 - Valor predictivo positivo o negativo (en una serie de casos)
 - Sensibilidad y especificidad en el contexto de un determinado problema clínico
 - Medidas de la altura de la curva ROC o del área bajo la curva
- Nivel 3. Eficacia en el juicio o decisión diagnóstica
- Número (porcentaje) de casos en una serie en los que la imagen fue considerada útil para realizar el diagnóstico
 - Cambio entrópico en la distribución de probabilidades del diagnóstico diferencial
 - Diferencias en las probabilidades de diagnóstico estimadas subjetivamente por los clínicos antes y después de la información de la prueba
 - Logaritmo del likelihood ratio subjetivo empírico para resultados positivo y negativo en una serie de casos
- Nivel 4. Eficacia terapéutica
- Número (porcentaje) de veces en las que la imagen fue considerada útil en la planificación del manejo del paciente en una serie de casos
 - Porcentaje de veces en que se evitó un procedimiento médico debido a la información de la imagen
 - Número o porcentaje de veces en que el tratamiento planificado pretest cambió tras la obtención de la información de la imagen (inferido retrospectivamente de los archivos médicos)
 - Número o porcentaje de veces en que los clínicos afirmaron, de una forma prospectiva, la existencia de cambios en las opciones terapéuticas tras la información del test
- Nivel 5. Eficacia en los resultados en los pacientes
- Porcentaje de pacientes que mejoraron con la prueba comparado con los que mejoraron sin la prueba
 - Morbilidad (o procedimientos) evitados tras obtener la información de la imagen
 - Cambio en la esperanza de vida ajustada por calidad
 - Valor esperado de la información del test en años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY)
 - Coste por AVAC o QALY salvado con la información de la imagen
- Nivel 6. Eficacia social
- Análisis coste–beneficio desde el punto de vista social
 - Análisis coste–efectividad desde el punto de vista social

*Modelo de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (162).

AVAC = Años de vida ajustados por calidad; QALY = *quality adjusted life in years*.

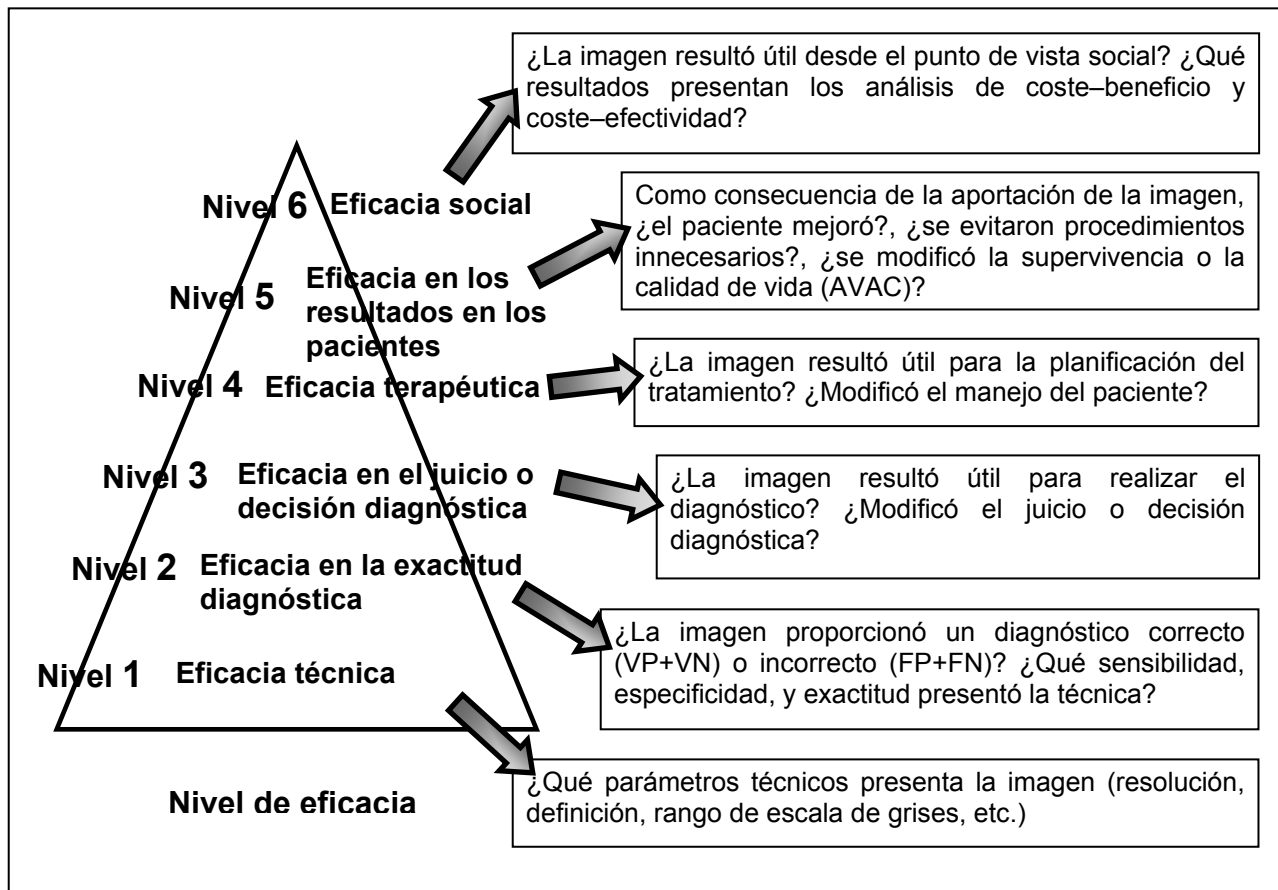


FIGURA 2. Evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en TOD según el modelo jerárquico de eficacia para pruebas de diagnósticas de imagen de Fryback y Thornbury (162). AVAC = años de vida ajustados por calidad o *QALY* (*quality adjusted life in years*); VP = verdadero positivo; VN = verdadero negativo; FP = falso positivo; FN = falso negativo.

5.2.10 Análisis de la Información Adicional y Diferenciación Benignidad/Malignidad

Se analizó la información adicional aportada por la PET ^{18}F -FDG y la diferenciación entre benignidad/malignidad de lesiones conocidas anteriormente a la realización de la PET ^{18}F -FDG. Para ello se recogieron datos relacionados con el número de lesiones nuevas detectadas mediante PET ^{18}F -FDG, y en qué casos estas lesiones se confirmaban como malignas o benignas, o incluso como tumor primario. Por otra parte, en aquellos casos en los que antes de realizar la PET ^{18}F -FDG se conocía la presencia de lesiones sugerentes de malignidad o lesiones no concluyentes de malignidad mediante otros procedimientos de imagen diferentes a la PET ^{18}F -FDG, se recogieron datos relacionados con la valoración realizada por la PET ^{18}F -FDG de dichas lesiones y con la confirmación de dicha valoración; de esta forma se evaluó la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para diferenciar la benignidad o malignidad de las lesiones.

5.2.11 Análisis de la Supervivencia. Predicción de Supervivencia con PET ^{18}F -FDG

La supervivencia se midió desde la fecha de la realización del estudio PET ^{18}F -FDG para la localización del tumor primario hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. Se obtuvieron estimaciones de la supervivencia empleando el

método de Kaplan–Meier. Se valoró la influencia de la aportación de la PET ^{18}F -FDG en la supervivencia de los pacientes. Por otra parte se valoró si alguna de las características de los pacientes se relacionaba con diferencias en la supervivencia.

5.2.12 Análisis Estadístico

Los datos recogidos en los CRD fueron transferidos a una base de datos en Excel (Office 2000). El análisis estadístico de la base de datos se realizó: (a) mediante las herramientas suministradas para el análisis estadístico en Excel para el cálculo de promedios, desviaciones estándar, y otros cálculos; (b) con el programa SPSS versión 11.5 para Windows para el análisis de asociación entre las variables y para el análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan–Meier; (c) con el programa Epidat versión 2.1 para el cálculo de los valores del análisis de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 *Resultados del Meta-Análisis de la Literatura*

6.1.1 Identificación y Elegibilidad de los Estudios

La estrategia de búsqueda empleada permitió identificar 290 estudios potencialmente relevantes en MEDLINE (Tabla 3). Entre ellos había 90 estudios elegibles que cumplían todos los criterios de inclusión. Se incluyeron 76 de los 90 estudios porque estaban duplicados o desfasados por otros más recientes cuando los pacientes presentados se solapaban. Aquellos estudios en los que sólo estaba disponible el abstract se incluyeron en el análisis de la sensibilidad pero no en el análisis de la calidad metodológica. Estrategias de búsqueda similares a las descritas arriba fueron aplicadas en CANCERLIT, identificando únicamente 1 estudio (109) que no había sido detectado en la búsqueda de MEDLINE. Este estudio fue excluido porque estaba desfasado por Lassen et al. (110). La búsqueda manual de las listas de referencias de los artículos encontrados y la revisión de los abstracts de conferencias recientes permitieron identificar varios estudios que no habían sido detectados previamente. Únicamente 2 abstracts de congresos (100,121) cumplieron todos los criterios de inclusión. Uno de ellos (100) estaba desfasado por Kole et al. (101), mientras que el otro fue incluido (121). Por ello, 15 estudios fueron finalmente incluidos en el meta-análisis.

6.1.2 Descripción de los Estudios

Los 15 estudios seleccionados para el meta-análisis se presentan resumidos en la Tabla 4 (97,98,101,105,110,111,113–115,117,119,121,123,124,129). Estos estudios analizan 302 pacientes con TOD, de los cuales 298 fueron incluidos en el meta-análisis, mientras que 4 pacientes, en los que no se presentaba la confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG, fueron excluidos. El artículo completo publicado estuvo disponible en 10 de los estudios (97,98,101,110,111,113–115,123,124), que incluían 237 pacientes (79,53%). Solo el abstract estuvo disponible en los 5 estudios restantes (105,117,119,121,129), que incluían los 61 pacientes restantes (20,47%). La edad media de los pacientes presentó un rango de 51,25 a 67 años, y la proporción de hombres a mujeres presentó un rango del 45% al 89%. La proporción media de hombres por estudio fue de 71%, y la proporción (*ratio*) hombre-a-mujer fue de 2,2. La localización de las lesiones metastásicas de TOD se describe en la Tabla 12. La anatomía-patológica de las lesiones metastásicas de TOD se muestra en la Figura 3. La localización de los tumores primarios detectados por PET ^{18}F -FDG o en el seguimiento clínico se muestra en la Figura 4.

Los 15 estudios analizados incluían pacientes con TOD. Aunque 7 estudios incluían pacientes que cumplían esta definición (101,110,113,119,123,124,129), 3 estudios sólo incluían aquellos con adenopatías cervicales (105,111,121), 3 estudios sólo incluían aquellos con carcinoma escamoso en adenopatías cervicales (97,115,117), 1 estudio incluía sólo aquellos con metástasis extracraneales de TOD (98), y 1 estudio incluía pacientes con enfermedad metastática intracraneal sospechada con TAC o RM (114). Con respecto a los tipos de estudios descritos en los métodos, 9 estudios (195/298 [65,44%] pacientes) eran tipo I

(101,105,110,113,117,119,123,124,129), 6 estudios (103/298 [34,56%] pacientes) eran tipo II (97,98,111,114,115,121), 10 estudios (219/298 [73,49%] pacientes) eran tipo A (101,105,110,113–115,117,119,124,129), y 5 estudios (79/298 [26,51%] pacientes) eran tipo B (97,98,111,121,123). La corrección de atenuación se había realizado en 9 estudios (97,98,111,114,115,117,121,123,124), en 3 estudios no se había realizado corrección de atenuación (101,110,113), y en los 3 estudios restantes el abstract no describía este detalle (105,119,129). La interpretación de la imagen de PET ¹⁸F-FDG se había realizado empleando métodos cualitativos en 14 estudios (97,98,101,105,110,111,113–115,117,119,123,124,129), y sólo 1 estudio había empleado métodos cualitativos y semicuantitativos (121).

TABLA 12

Localización de las metástasis de TOD

Localización	Pacientes	
	Nº	%
Adenopatías cervicales y supraclaviculares	199	66,78
Adenopatías axilares	9	3,02
Otras adenopatías	6	2,01
Hueso	11	3,69
Cerebro	42	14,09
Pulmón	6	2,01
Hígado	4	1,34
Piel	5	1,68
Otras localizaciones	11	3,69
Varias metástasis	5	1,68
Número total de pacientes descritos*	298	

*La localización de las metástasis de TOD estaba descrita en todos los pacientes incluidos en el meta-análisis.

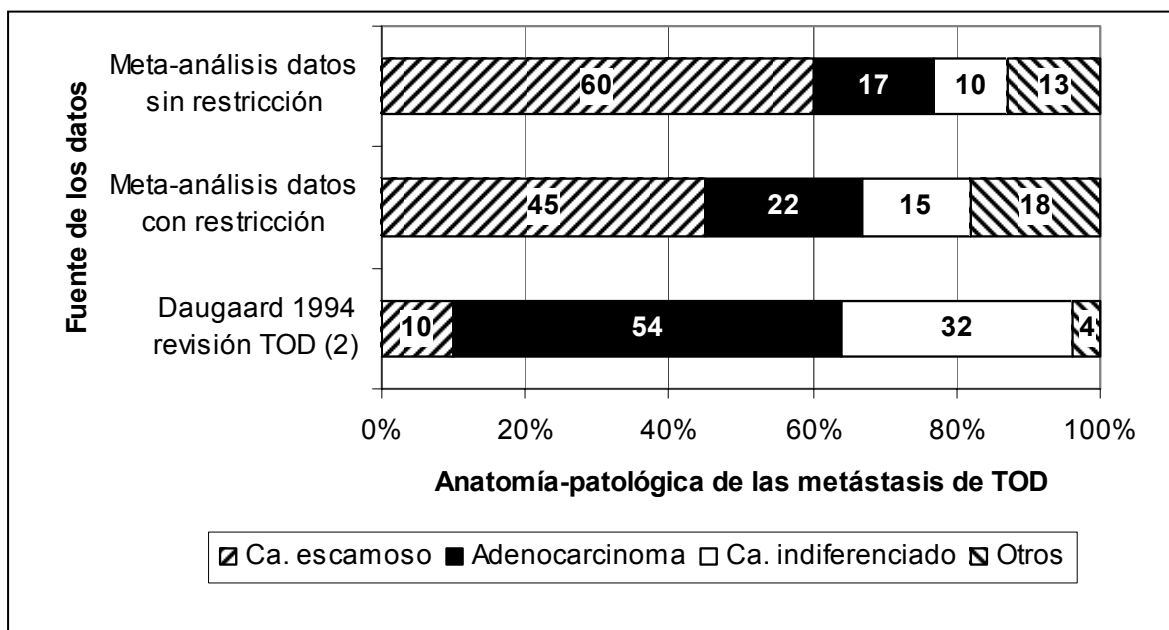


FIGURA 3. Anatomía-patológica de las metástasis de TOD según la descripción de Daugaard (2) comparado con los datos del meta-análisis sin y con restricción. Los datos del meta-análisis sin restricción son todos los datos puestos en común. Los datos del meta-análisis con restricción excluye estudios que únicamente incluyeron pacientes con adenopatías cervicales (105,111,121) y pacientes con adenopatías cervicales de carcinoma escamoso (97,115,117). Ca. Escamoso = carcinoma escamoso; Adenoca. = adenocarcinoma; Ca. Indiferenciado = carcinoma indiferenciado.

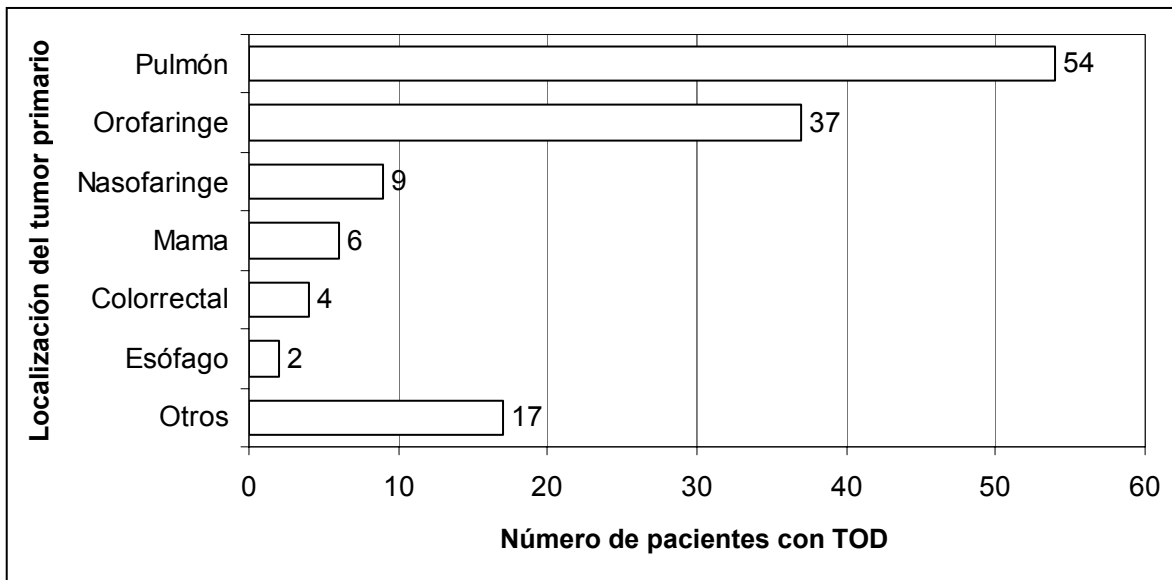


FIGURA 4. Localización de los tumores primarios detectados mediante PET ^{18}F -FDG o mediante seguimiento clínico en los pacientes con TOD incluidos en el meta-análisis.

6.1.3 Calidad de los Estudios

La Tabla 13 presenta las puntuaciones asignadas a cada uno de los aspectos de calidad en los 9 artículos completos publicados (97,98,101,110,111,113,114,115,123) que fueron incluidos en el análisis de la calidad metodológica. Se calcularon los porcentajes de puntuaciones A, P, y N asignadas a cada artículo. El rango de puntuaciones de adherencia A en cada artículo fue de 51,61% (16/31) (115) a 81,58% (31/38) (123), con una media de 68,44% y una desviación estándar (DS) de 10,73. El porcentaje medio de puntuaciones P en cada artículo fue 13,86%, con un rango de 5,26% (2/38) (123) a 28,95% (11/38) (114); la DS fue 7,10. Las puntuaciones de adherencia N en cada artículo presentaron una media de 17,7% y una DS de 8,62, con un rango de 7,89% (3/38) (110) a 32,26% (10/31) (98,115). Seis de los 9 artículos analizados (66,7%) recibieron un porcentaje de puntuaciones de adherencia A >70% (97,101,110,111,113,123), considerado como de alta calidad. Los 3 artículos restantes (98,114,115) presentaron un porcentaje de puntuaciones de adherencia A entre el 50% y el 70%, considerado como calidad aceptable. Cinco de los 9 artículos analizados (55,55%) tenían más aspectos con puntuación N que aspectos con puntuación P (97,98,101,115,123). El análisis de la heterogeneidad mostró que las diferencias en la calidad de los estudios no se correlacionaban con diferencias en los resultados de los estudios.

Además del resumen de las puntuaciones de adherencia asignadas a cada artículo en todos los aspectos de calidad, se calcularon las puntuaciones combinadas de todos los artículos para cada guía de calidad (Tabla 13). Las guías 1, 3, 5, y 7 recibieron una puntuación de adherencia global de >70%, indicando un cumplimiento adecuado de estas guías. Las guías restantes presentaron entre el 50%

y el 70% de aspectos con una puntuación A. Las guías 2, 4, y 5 presentaron más aspectos con puntuación N que aspectos con puntuación P.

La Tabla 14 presenta las puntuaciones de consenso de los 2 investigadores en la valoración de la validez de los estudios, grado de la evidencia, y contribución al manejo del paciente en todos los estudios incluidos en el meta-análisis. La concordancia interobservador no ponderada entre los 2 investigadores para la valoración de estos aspectos fue 0,80 (IC 95%, 0,66 – 0,94), indicando buena concordancia. Ningún estudio incluía un grupo control libre de la enfermedad analizada entre sus pacientes. En los 6 estudios tipo II, la PET ¹⁸F-FDG es comparada con otras técnicas (97,98,111,114,115,121), pero no hay un grupo control. Todos los estudios empleaban pruebas de referencia apropiadas y objetivas: confirmación anatomopatológica y seguimiento clínico. La PET ¹⁸F-FDG había sido realizada e interpretada de forma ciega a ambas pruebas de referencia en todos los estudios. No obstante, la confirmación anatomopatológica es una prueba de referencia no independiente porque se basa en parte en los resultados de la imagen con PET ¹⁸F-FDG. La información del seguimiento clínico es una prueba de referencia independiente que fue correctamente aplicada en todos los estudios, aunque los tiempos de seguimiento fueron demasiado breves. Solo 1 estudio presenta un seguimiento clínico de >12 meses (114), que es el mínimo requerido para considerar la prueba de referencia como no sesgada. Otros estudios describen la media o rango de los tiempos de seguimiento (97,101,111,113). Por ello, la aplicación de las pruebas de referencia se consideró como parcialmente inadecuada. Ocho estudios (53,33%) recogieron la información de forma prospectiva (97,98,101,105,110,114,117,123), mientras que 4 estudios son retrospectivos

(111,113,115,124); en los 3 estudios restantes, no se describe esta información (119,121,129). Todos los estudios incluyeron menos de 35 pacientes, excepto 1 estudio (113). La valoración de la validez y calidad de los métodos de investigación clasificaron-situaron a todos los estudios en el grado de evidencia C. El grado C es considerado como evidencia débil e incluye estudios con varios defectos en los métodos de investigación, tamaños muestrales pequeños, o descripción incompleta de la información; estos estudios presentan un espectro estrecho de generalización (161). En cuanto a la valoración de la contribución al manejo de los pacientes de acuerdo con el modelo de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (162), 8 estudios (53%) alcanzaron el nivel 2 (eficacia en la exactitud diagnóstica) (97,98,105,111,115,117,119,121), 6 estudios (40%) alcanzaron el nivel 4 (eficacia terapéutica) (110,113,114,123,124,129), y solo 1 estudio alcanzó el nivel 5 (eficacia en los resultados en los pacientes) (101).

TABLA 13

Valoración de la Calidad de los Estudios con las Guías de Criterios de Calidad Metodológica*

Guía	Estudio										Guía (%)
	Rege et al. (98)	Kole et al. (101)	Hanasono et al. (115)	Greven et al. (97)	Lassen et al. (110)	Gupta et al. (114)	Aassar et al. (111)	Bohuslavizki et al. (113)	Jungehülsing et al. (123)		
Guía 1: descripción del diseño del estudio y criterios de selección de los pacientes											
1. Diseño del estudio	A	A	A	A	A	P	A	A	A	} A = 70,37 P = 25,93 N = 3,85	
2. Criterios de selección de los pacientes	P	A	P	P	A	P	P	A	A		
3. Exclusión de pacientes del análisis final del estudio	A	A	A	A	A	N	P	A	A		
Guía 2: características de la población de pacientes finalmente estudiada											
1. Edad media con rango y sexo	A	A	N	N	A	P	A	A	A	} A = 55,55 P = 4,44 N = 40,00	
2. Condiciones comórbidas	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
3. Diabetes mellitus (DM)	N	N	N	N	N	N	N	P	N		
4. Localización de las metástasis de TOD	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
5. Características especiales de instituciones	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
Guía 3: indicaciones para la realización de la PET ¹⁸ F-FDG en los pacientes											
1. Razones para el uso de la PET ¹⁸ F-FDG	A	A	A	A	A	A	A	A	A	} A = 100,00	
2. Razones para el uso de la PET ¹⁸ F-FDG correlacionado con los hallazgos específicos de la PET ¹⁸ F-FDG	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
3. Extensión de las lesiones metastásicas en todos los pacientes	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
Guía 4: detalles de tecnologías empleadas en el estudio y aspectos de interpretación de las imágenes											
1. Técnicas de imagen empleadas y su resolución	A	A	P	A	P	A	A	A	A	} A = 62,50 P = 16,67 N = 20,83	
2. Preparación del paciente	N	A	N	A	A	A	A	A	A		
3. Ayuno mínimo de 4 horas previo a inyección ¹⁸ F-FDG	N	A	N	A	A	A	A	A	A		
4. Medición de glucemia previo a inyección de ¹⁸ F-FDG	N	N	N	N	P	N	N	N	A		
5. Corrección de atenuación (CA)	A	P	A	A	P	A	A	P	A		
6. Explicación características especiales de los intérpretes	A	N	A	A	A	P	A	N	N		
7. Definición de hallazgo positivo y negativo de la imagen PET ¹⁸ F-FDG	A	A	A	A	A	P	P	P	N		
8. Estudios de imagen adicionales	A	A	A	A	P	A	A	P	A		

TABLA 13 (Continuada)

Guía	Estudio										Guía (%)
	Rege et al. (98)	Kole et al. (101)	Hanasono et al. (115)	Greven et al. (97)	Lassen et al. (110)	Gupta et al. (114)	Aassar et al. (111)	Bohuslavizki et al. (113)	Jungehülsing et al. (123)		
Guía 5: confirmación diagnóstica final											A = 82,22 P = 6,67 N = 11,11
1. Confirmación final	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
2. Asociación entre los hallazgos específicos de la PET ¹⁸ F-FDG y técnica de confirmación empleada	A	A	P	A	A	A	A	A	A		
3. Confirmación anatomo-patológica	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
4. Confirmación no anatomo-patológica	N	A	A	A	P	A	A	A	A		
5. Pacientes perdidos en la confirmación por seguimiento clínico.	N	N	N	A	A	N	P	A	A		
Guía 6: datos de sensibilidad y especificidad											A = 57,14 P = 22,22 N = 20,63
1. Descripción de VP, FP, VN, FN	P	P	A	A	A	P	A	A	P		
2. Explicación cualitativa de FP y FN	N	A	N	A	P	P	A	P	A		
3. Región específica estudiada por PET ¹⁸ F-FDG	P	A	A	P	A	A	P	A	P		
4. Localización y nº de T. primarios y otras metástasis detectadas por PET ¹⁸ F-FDG	A	A	P	A	A	A	A	A	A		
5. Intervalos de confianza	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
6. Hallazgos equívocos de la PET ¹⁸ F-FDG	N	A	N	A	A	P	A	A	A		
7. Datos descritos por paciente y lesiones correspondientes	A	A	P	A	A	A	A	A	A		
Guía 7: información sobre el cambio en el manejo											A = 77,14 P = 17,14 N = 5,71
1. Cambio en el manejo dirigido por PET ¹⁸ F-FDG	N/A	A	N/A	N/A	A	P	N/A	A	A		
2. Herramienta diagnóstica empleada en la decisión inicial de tratamiento	N/A	P	N/A	N/A	A	P	N/A	P	A		
3. Herramienta diagnóstica empleada en la decisión final de tratamiento	N/A	A	N/A	N/A	A	P	N/A	A	A		
4. Tratamiento médico antes y después de PET FDG	N/A	P	N/A	N/A	A	N	N/A	N	A		
5. Cambio en el manejo dirigido por PET ¹⁸ F-FDG correcto o incorrecto	N/A	A	N/A	N/A	A	A	N/A	A	A		
6. Estadificación aumentada o disminuida	N/A	A	N/A	N/A	A	A	N/A	A	A		
7. PET FDG en el algoritmo de manejo del pacient	N/A	A	N/A	N/A	A	A	N/A	A	A		
Porcentaje de puntuaciones para cada artículo	A (%) 58,06	73,68	51,61	77,42	76,31	55,26	70,97	71,05	81,58		
	P (%) 9,68	10,53	16,13	6,45	15,79	28,95	16,13	15,79	5,26		
	N (%) 32,26	15,79	32,26	16,13	7,89	15,79	12,90	13,16	13,16		

*Guías de criterios de calidad metodológica para pruebas de diagnóstico por imagen formulados por Huebner et al. (158) y adaptados para la revisión de estudios de pacientes con TOD en los que la PET ¹⁸F-FDG se realiza para detectar el tumor primario.

A = adherencia adecuada; P = adherencia parcial; N = no referida; N/A = no aplicable; VP = verdadero positivo; FP = falso positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo.

TABLA 14

Análisis de la Validez de los Estudios, Grado de Evidencia, y Nivel de Eficacia

Estudio	Año	Criterios de validez de los estudios*							Grado de evidencia [†] de Kent and Larson (161)	Nivel de eficacia [‡] de Fryback and Thornbury (162)
		Grupo control claramente identificado y ≥1 libre de enfermedad	Prueba de referencia adecuada	Interpretación de la prueba diagnóstica ciego a los resultados de la prueba de referencia	Interpretación de prueba de referencia ciego a los resultados de la prueba diagnóstica	Prueba de referencia	Otros procedimientos diagnósticos que son directamente comparados con PET ¹⁸ F-FDG			
Rege et al. (98)	1994	No	Sí	Sí	No	Confirmación anatomo-patológica o seguimiento clínico	MRI	C	2	
Schipper et al. (105)	1996	No	Sí	Sí	No		—	C	2	
Kole et al. (101)	1998	No	Sí	Sí	No		—	C	5	
Shinohara et al. (119)	1999	No	Sí	Sí	No		—	C	2	
Hanasono et al. (115)	1999	No	Sí	Sí	No		TAC o RM	C	2	
Greven et al. (97)	1999	No	Sí	Sí	No		TAC, RM, o PDB	C	2	
Lassen et al. (110)	1999	No	Sí	Sí	No		—	C	4	
Safa et al. (117)	1999	No	Sí	Sí	No		—	C	2	
Gupta et al. (114)	1999	No	Sí	Sí	No		TAC o RM	C	4	
Aassar et al. (111)	1999	No	Sí	Sí	No		TAC o RM	C	2	
Lonneux and Reffad (124)	2000	No	Sí	Sí	No		—	C	4	
Trampal et al. (129)	2000	No	Sí	Sí	No		—	C	4	
Bohuslavizki et al.(113)	2000	No	Sí	Sí	No		—	C	4	
Jungehülsing et al(123)	2000	No	Sí	Sí	No		—	C	4	
Cheng et al. (121)	2000	No	Sí	Sí	No	TAC o RM	C	2		

*Los criterios de validez de los estudios fueron adaptados de Kent y Larson (161).

[†]Los cuatro grados de evidencia fueron descritos por Kent y Larson (161): grados A y B = evidencia de alta calidad; grado C = evidencia débil; grado D = evidencia no contributoria.

[‡]La eficacia se valora empleando el modelo jerárquico de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (162), donde se analiza la contribución al manejo de los pacientes: 1 = eficacia técnica; 2 = eficacia en la exactitud diagnóstica; 3 = eficacia en el juicio diagnóstico; 4 = eficacia terapéutica; 5 = eficacia en los resultados en los pacientes; 6 = eficacia social.

Las puntuaciones asignadas en la valoración aquí presentadas fueron obtenidas por discusión de 2 investigadores. PDB = panendoscopia directa con biopsia.

6.1.4 Exactitud Diagnóstica

De los 298 pacientes con TOD, la PET ^{18}F -FDG detectó el tumor primario en 43% de los pacientes (IC 95%, 0,35 – 0,49), con un rango de 7,69% (97) a 64,52% (114). La sensibilidad de la PET ^{18}F -FDG fue de 0,87 (IC 95%, 0,81–0,92), con un rango de 0,50 (97) a 1,00 (98,105,111,121,124,129). La especificidad fue de 0,71 (IC 95%, 0,64 – 0,78), con un rango de 0,45 (97,124) a 1,00 (98,101,114,119,123). La sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica, y proporción de detección del tumor primario de la PET ^{18}F -FDG en cada uno de los estudios se presenta en la Tabla 15.

El análisis de subgrupos se presenta en la Figura 5, donde se muestran los IC 95% y valores estimados de la sensibilidad y especificidad en los estudios tipo I, tipo II, tipo A, y tipo B. Los IC 95% presentaron un test Q de heterogeneidad con una $P = 0,65$ tanto para la sensibilidad como para la especificidad de los diferentes tipos de estudios. Esto indicó que había homogeneidad global entre los tipos de estudios, porque las diferencias no fueron significativas, y los resultados de los estudios podían ser puestos en común para obtener una estimación global de la sensibilidad y especificidad. La sensibilidad de los estudios tipo I fue de 0,87 (IC 95%, 0,78 – 0,93); tipo II, 0,89 (IC 95%, 0,77 – 0,95); tipo A, 0,87 (IC 95%, 0,80 – 0,92); y tipo B, 0,92 (IC 95%, 0,62 – 1,00). Los valores estimados de sensibilidad fueron similares entre los diferentes tipos de estudios y había poca dispersión en todos los IC 95%. La especificidad de los estudios tipo I fue 0,77 (IC 95%, 0,69 – 0,84); tipo II, 0,58 (IC 95%, 0,44 – 0,71); tipo A, 0,73 (IC 95%, 0,65 – 0,80); y tipo B, 0,57 (IC 95%, 0,34 – 0,77). Los valores estimados de la especificidad fueron más

bajos en los estudios tipo II y tipo B. Estos también presentaron una mayor dispersión de los IC 95% en comparación con los estudios tipo I y tipo A.

TABLA 15

Resultados Descritos de Sensibilidad, Especificidad, Exactitud, y Proporción de Detección del Tumor Primario

Estudio	Año	Tipo de estudio		n*	Resultados							
		Tipo I/II	Tipo A/B		VP	FP	VN	FN	S	E	Ex	% DP [†]
Rege et al. (98)	1994	II	B	4	2	0	2	0	1,00	1,00	1,00	50,00
Schipper et al. (105)	1996	I	A	16	4	3	9	0	1,00	0,75	0,81	25,00
Kole et al. (101)	1998	I	A	29	7	0	19	3	0,70	1,00	0,90	24,14
Shinohara et al. (119)	1999	I	A	4	2	0	1	1	0,67	1,00	0,75	50,00
Hanasono et al. (115)	1999	II	A	20	7	4	6	3	0,70	0,60	0,65	35,00
Greven et al. (97)	1999	II	B	13	1	6	5	1	0,50	0,45	0,46	7,69
Lassen et al. (110)	1999	I	A	20	9	4	5	2	0,82	0,56	0,70	45,00
Safa et al. (117)	1999	I	A	14	3	1	9	1	0,75	0,90	0,86	21,43
Gupta et al. (114)	1999	II	A	31	20	0	9	2	0,91	1,00	0,93	64,52
Aassar et al. (111)	1999	II	B	17	9	3	5	0	1,00	0,62	0,82	52,94
Lonneux and Reffad (124)	2000	I	A	24	13	6	5	0	1,00	0,45	0,75	54,17
Trampal et al. (129)	2000	I	A	9	4	1	4	0	1,00	0,80	0,89	44,44
Bohuslavizki et al. (113)	2000	I	A	52	20	6	22	4	0,83	0,79	0,81	38,46
Jungehülsing et al. (123)	2000	I	B	27	7	0	18	2	0,78	1,00	0,93	25,93
Cheng et al. (121)	2000	II	B	18	9	4	5	0	1,00	0,56	0,78	50,00

*Número de pacientes incluidos en el meta-análisis (tras excluir pacientes sin confirmación del estudio PET ¹⁸F-FDG).

[†]Proporción de pacientes con TOD en los que la PET ¹⁸F-FDG detectó correctamente el tumor primario, presentado en porcentaje.

Tipo I = la PET ¹⁸F-FDG se realizó cuando todos los procedimientos diagnósticos realizados no habían detectado el tumor primario; Tipo II = la PET ¹⁸F-FDG se comparó al TAC o RM tras resultados negativos para el tumor primario en otros procedimientos diagnósticos convencionales; Tipo A = se realizó un estudio PET ¹⁸F-FDG de cuerpo completo; Tipo B: El estudio PET ¹⁸F-FDG solo incluía la región de cabeza, cuello, y tórax; VP = verdadero positivo; FP: falso positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo; S = sensibilidad; E = especificidad; Ex = exactitud diagnóstica.

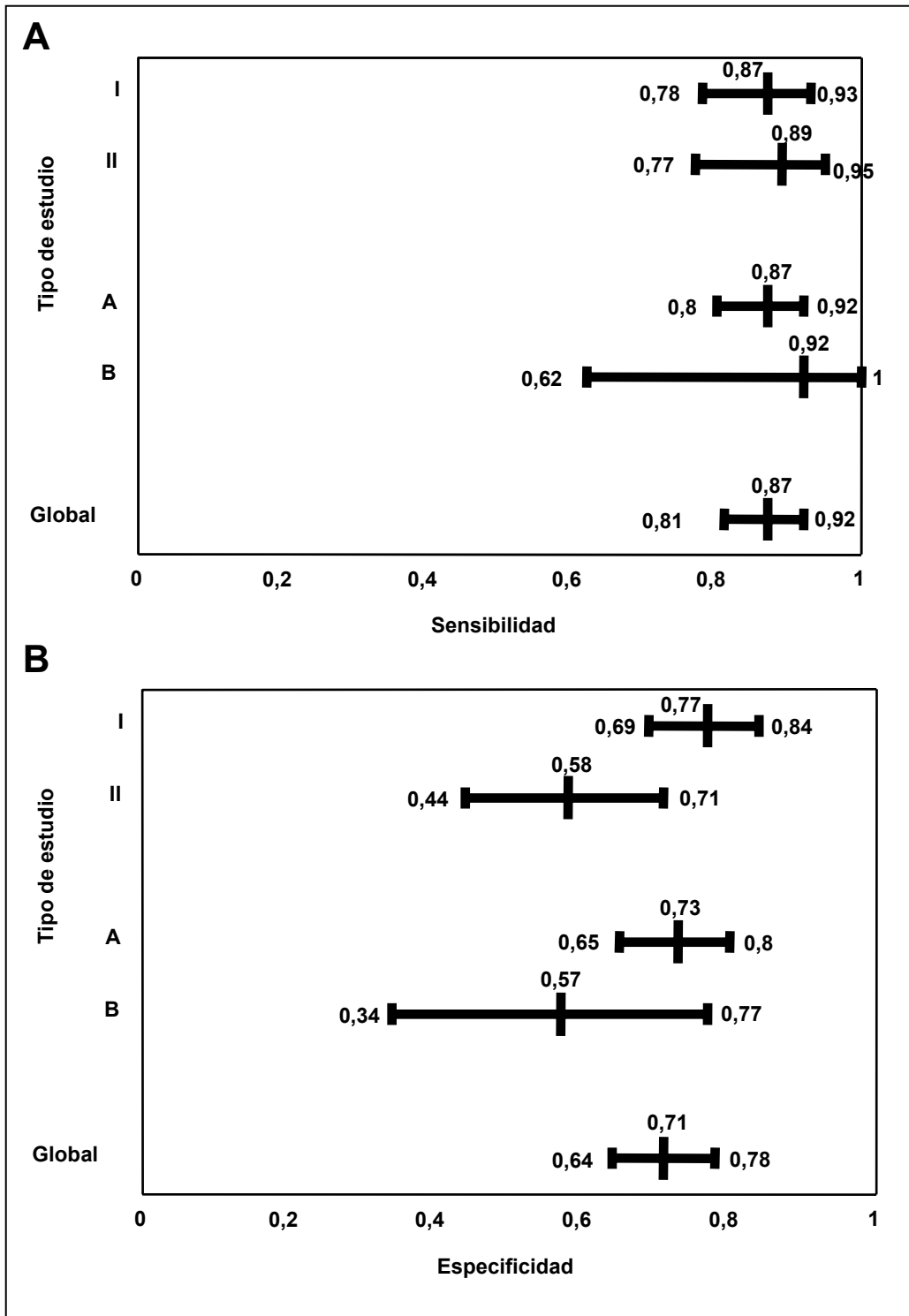


FIGURA 5. Valores estimados e IC 95% de la sensibilidad (A) y la especificidad (B) en los diferentes tipos de estudios (tipo I, tipo II, tipo A, y tipo B) y en los datos puestos en común (global). Global = datos puestos en común; tipo I = la PET ¹⁸F-FDG se realizó cuando todos los procedimientos diagnósticos habían sido negativos para la detección del tumor primario; tipo II = la PET ¹⁸F-FDG se comparó con TAC o RM en un estudio doble ciego tras resultados negativos para la detección del tumor primario en otras pruebas diagnósticas; tipo A = se realizó un estudio PET ¹⁸F-FDG de cuerpo completo; tipo B = la PET ¹⁸F-FDG únicamente analiza la región de cabeza, cuello, y tórax.

La Figura 6 muestra el ln OR y su IC 95% para cada uno de los estudios así como en los datos puestos en común (*pooled data*). El ln OR en los datos puestos en común fue 2,50 (IC 95%, 1,97 – 3,03), indicando que la PET ¹⁸F-FDG produjo cambios estadísticamente significativos porque el IC 95% del ln OR no incluyó el valor 0 (ln 1 = 0). Si el IC 95% del ln OR hubiera incluido ln OR = 0, entonces OR = 1 (el paso intermedio es $e^0 = 1$), hubiera indicado que la PET ¹⁸F-FDG no se había asociado con cambios estadísticamente significativos. Diez estudios (66,67%) también presentaron IC 95% del ln OR que no incluyeron el valor 0 (98,101,105,111,113,114,121,123,124,129); mientras que, en los 5 estudios restantes, el IC 95% del ln OR incluyó el valor 0, indicando que en estos estudios la prueba diagnóstica no produjo cambios estadísticamente significativos (97,110,115,117,119). Por lo tanto, el ln OR de los datos puestos en común y el de los 10 estudios que no incluyeron el valor 0 (98,101,105,111,113,114,121,123,124,129), indican que existe una correlación positiva significativa entre la presencia de un tumor primario —alteración de interés— y un resultado positivo —que se sugiera un posible tumor primario— de la PET ¹⁸F-FDG, por lo que su contribución al diagnóstico es significativa.

La variación en la exactitud de la PET ¹⁸F-FDG debido a las características de los estudios fue valorada empleando un modelo de regresión lineal múltiple (166), tal como se ha descrito previamente. El ln OR se calculó en función de las características del estudio (tipo I o tipo II y tipo A o tipo B) para evaluar la

variación en la exactitud. La fórmula empleada fue $\ln OR = \alpha + \beta_1$ (tipo I o tipo II) + β (tipo A o tipo B). Los coeficientes de regresión parcial (β) en el modelo de regresión múltiple fueron $\beta_1 = 0,72$ para tipo I o tipo II y $\beta = 0,16$ para tipo A o tipo B; tras reemplazar la β en la fórmula se obtuvo: $\ln OR = \alpha + 0,72$ (tipo I o tipo II) + $0,16$ (tipo A o tipo B). La codificación empleada para los tipos de estudios fue para tipo I = 1, tipo II = 0 y para tipo A = 1, tipo B = 0. Tras sustituir los valores de codificación en función del tipo de estudio, se obtuvieron los siguientes valores de β ajustados y sus IC 95%: $- 0,73$ a $+ 2,17$ con $P = 0,30$ para el momento de realización de la PET ^{18}F -FDG (tipo I o tipo II) y $- 1,62$ a $+ 1,93$ con $P = 0,85$ para la región estudiada mediante PET ^{18}F -FDG (tipo A o tipo B). Esto sugiere que la variación en la exactitud de la PET ^{18}F -FDG debido a las características de los estudios no es estadísticamente significativa en ninguna de las dos características.

El CP positivo (o LR positivo) fue 3,048 (IC 95%, 2,39 – 3,88), indicando que un resultado positivo de la PET ^{18}F -FDG induce pocos cambios en la probabilidad pretest (o preprueba). No obstante, el CP negativo (o LR negativo) fue 0,174 (IC 95%, 0,11 – 0,27), indicando que cuando la PET ^{18}F -FDG fue negativa, produjo cambios moderados en la probabilidad pretest (o preprueba).

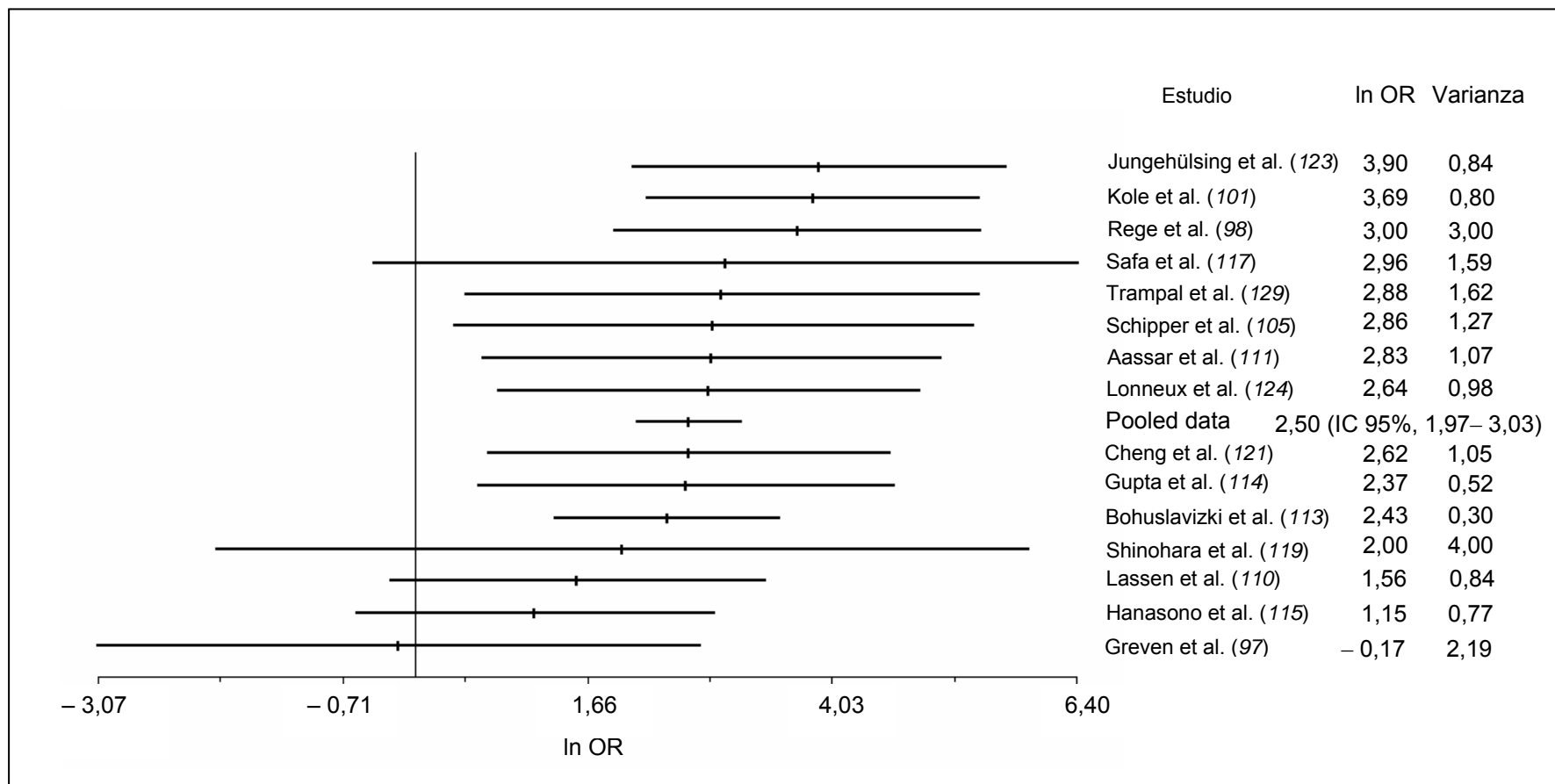


FIGURA 6. Logaritmo neperiano de la Odds Ratio (ln OR) en los estudios incluidos en el meta-análisis y en los datos puestos en común (*pooled data*). Se muestran los valores calculados del ln OR y de su varianza en todos los estudios así como el ln OR e IC 95% en los datos puestos en común (*pooled data*).

La Figura 7 muestra la curva ROC resumen que sugiere una buena relación entre la sensibilidad y la especificidad; es decir, la variación o compensación entre sensibilidad y especificidad a medida que se modifica el umbral de la prueba es adecuada. El umbral empleado en la mayoría de los estudios favorecía la sensibilidad frente a la especificidad, ya que la mayoría de los estudios están situados en la parte superior del diagrama.

La Figura 8 muestra los gráficos de embudo de la sensibilidad y especificidad. El gráfico de embudo de la sensibilidad no sugería la existencia de sesgos de publicación. Por otra parte, el gráfico de embudo de la especificidad muestra una distribución asimétrica de los estudios, sugiriendo la presencia de sesgos de publicación. Varios estudios presentan especificidades próximas a 1,00 porque describen muy pocos o ningún resultado FP. Además de sesgos de publicación, la aplicación incorrecta de las pruebas de referencia (sesgo de confirmación) y la inclusión de pacientes con alta probabilidad preprueba de enfermedad (sesgo de inclusión) podría ser la causa de la apariencia asimétrica descrita.

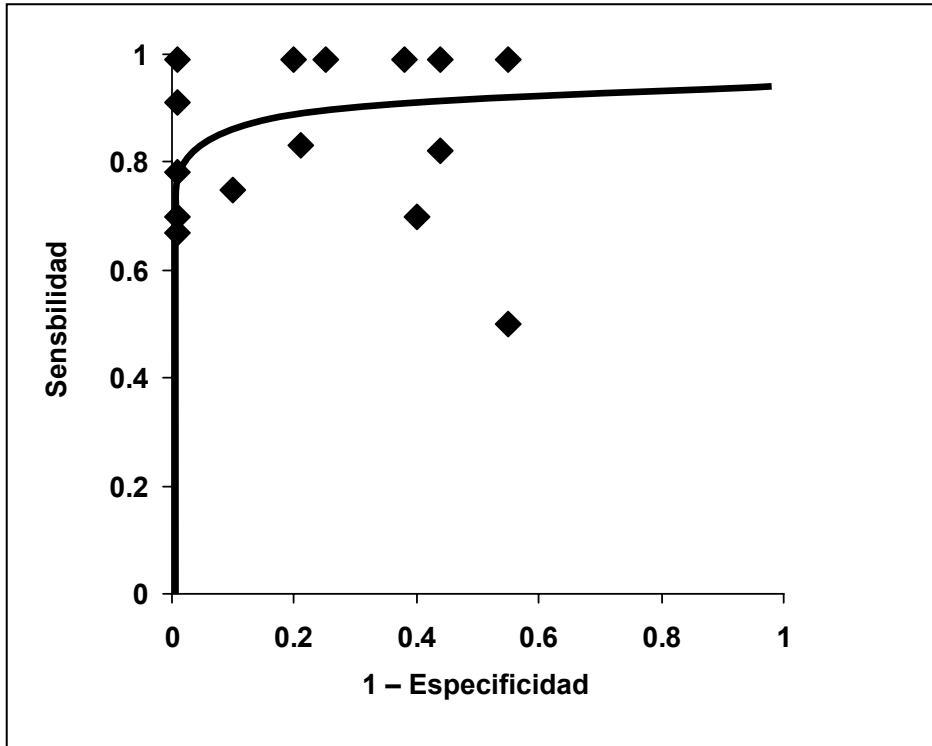


FIGURA 7. Curva ROC resumen para la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD basado en los 15 estudios incluidos en el meta-análisis.

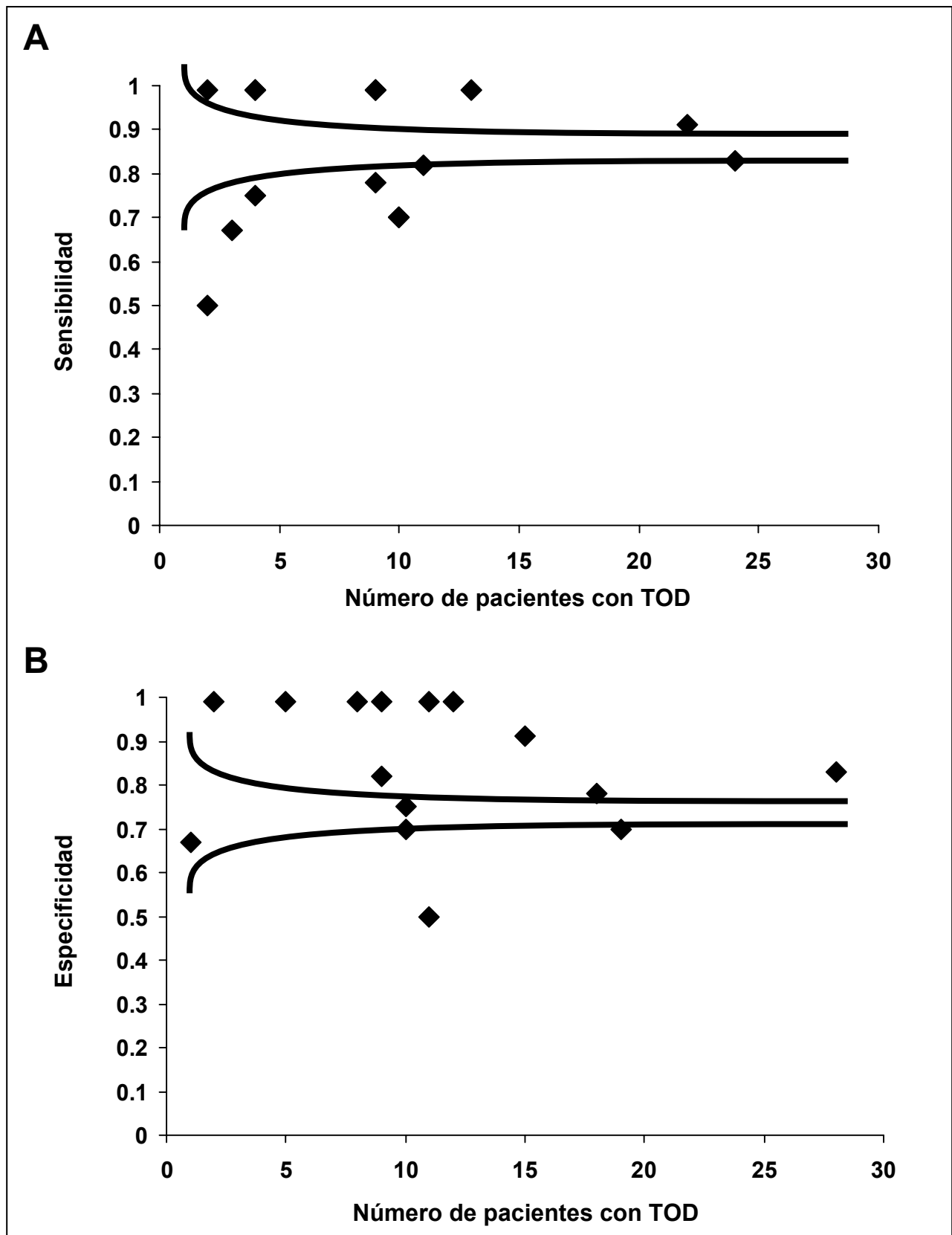


FIGURA 8. Gráficos de embudo de sensibilidad y especificidad. (A) El gráfico de embudo de la sensibilidad muestra la ausencia de sesgos de publicación. (B) El gráfico de embudo de especificidad sugiere la presencia de sesgos.

6.2 *Resultados del Estudio en Nuestro Medio*

6.2.1 Descripción de la Población a Estudio

Desde marzo de 1999 a marzo de 2003 se realizaron en el Instituto estudios PET ^{18}F -FDG en más de 4400 pacientes con patología oncológica o neurológica. De ellos, 110 (2,5%) eran pacientes con TOD y eran remitidos para intentar localizar el tumor primario. En el estudio se incluyeron sólo 68 pacientes que eran los que cumplían los criterios de inclusión, ya que se había obtenido la confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG.

De los 68 pacientes incluidos, 34 eran varones y 34 mujeres, con una edad media de 55,81 años, una desviación estándar de 11,24 años, y un rango de 33–76 años. Los pacientes incluidos habían sido remitidos desde hospitales de todo el país y de Portugal. La Tabla 16 muestra la comunidad o país de procedencia de los casos incluidos. En todos ellos se realizó al menos 1 estudio PET ^{18}F -FDG, aunque en algunos se realizaron estudios PET ^{18}F -FDG adicionales. El promedio de estudios PET ^{18}F -FDG realizados por paciente fue 1,5 estudios, con una desviación estándar de 1,15, y un rango de 1–6. El total de estudios PET ^{18}F -FDG realizados en los 68 pacientes incluidos fue 102, ya que a 50 pacientes se realizó un solo estudio, a 13 pacientes se realizaron 2 estudios, a 2 pacientes 4 estudios, y a 3 pacientes 6 estudios por paciente. No obstante, en nuestro trabajo analizamos únicamente la aportación del primer estudio PET ^{18}F -FDG.

La localización de la metástasis de TOD, confirmada anatómopatológicamente como metastásica previo a la realización de la PET ^{18}F -FDG, se muestra en la Tabla 17 y Figura 9. Las localizaciones más frecuentes fueron una adenopatía cervical (n = 8), axilar (n = 8), una metástasis hepática (n = 8), una metástasis ósea (n = 7), o una metástasis pleura-pulmonar (n = 7).

TABLA 16
Comunidades Autónomas de
Procedencia de los 68 Pacientes
Incluidos en el Estudio

Comunidad autónoma	PET ¹⁸ F-FDG	
	Nº de estudios	%
Andalucía	4	5,88
Aragón	2	2,94
Asturias	1	1,47
Canarias	1	1,47
Cantabria	1	1,47
Castilla León	1	1,47
Extremadura	2	2,94
Galicia	2	2,94
Madrid	46	67,65
Baleares	1	1,47
Navarra	1	1,47
Portugal*	3	4,41
Valencia	1	1,47
Otros	2	2,94

*Los 3 pacientes de Portugal procedían de Aveiro, Coimbra y Lisboa.

TABLA 17
Localización de las Metástasis de TOD

Localización	Pacientes	
	Número	%
Adenopatía cervical de TOD	8	11,8
Adenopatía supraclavicular de TOD	5	7,3
Adenopatía axilar	8	11,8
Adenopatía mediastínica	2	2,9
Otras adenopatías	4	5,9
Hígado	8	11,8
Pulmón-pleura	7	10,3
Cerebro	5	7,3
Hueso	7	10,3
Piel-subcutánea	1	1,5
Otras localizaciones	8	11,8
Varias localizaciones*	5	7,3

*Pacientes con metástasis de TOD en varias localizaciones simultáneas, no contabilizadas en las otras categorías.

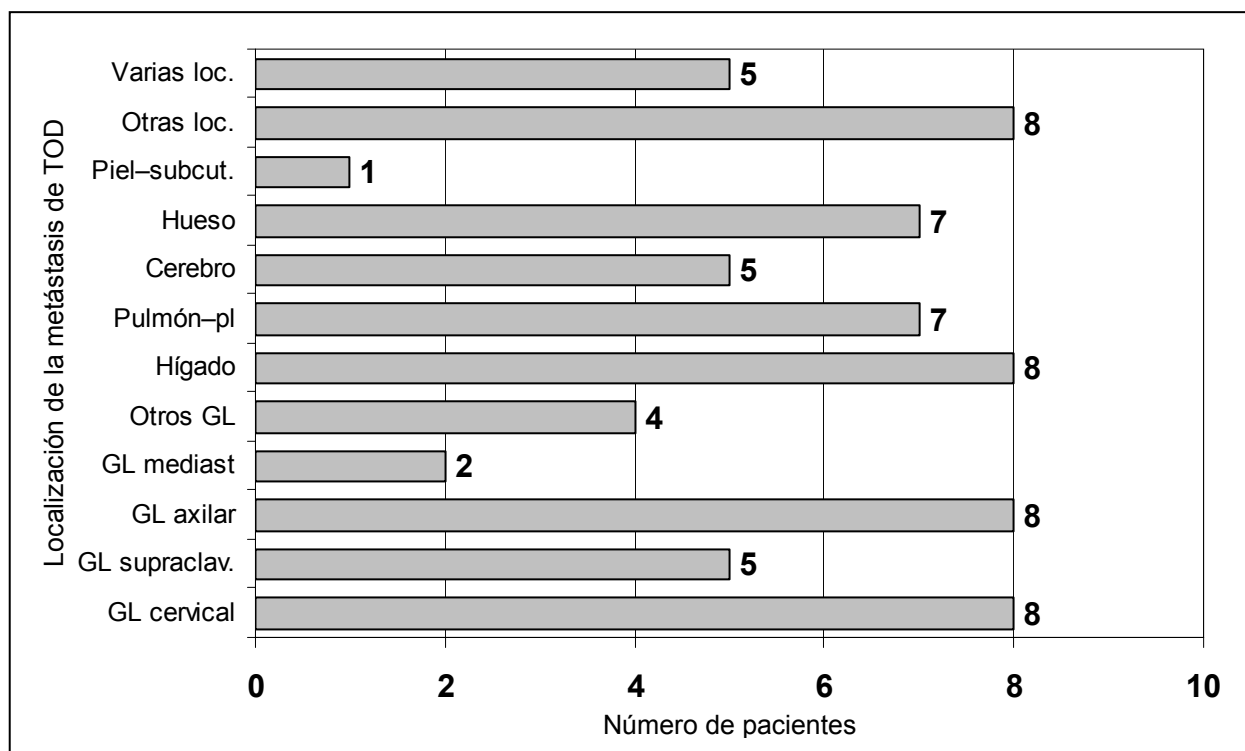


FIGURA 9. Localización de la metástasis de TOD. Loc. = localizaciones; subcut =subcutánea; pl = pleura; GL = ganglios linfáticos; supraclav = supraclaviculares.

Por otra parte, el número de territorios ganglionares u órganos afectados por la metástasis de TOD fue 1 en 62 pacientes (91,18%), 2 territorios ganglionares u órganos en 5 pacientes (7,35%), y 3 territorios afectados en el enfermo restante (1,47%).

En cuanto al número de metástasis de TOD —confirmadas anatomopatológicamente o aceptadas como malignas por sus características previamente a la realización de la PET ^{18}F -FDG— 32 pacientes (47,06%) presentaban 1 única metástasis, 6 pacientes (8,82%) presentaban 2 metástasis, 16 pacientes (23,53%) presentaban 3 o más metástasis, y 14 pacientes (20,59%) presentaban una masa o conglomerado adenopático.

La anatomía-patológica de la metástasis de TOD se describe en la Tabla 18 y Figura 10; la más frecuente fue adenocarcinoma (n = 39).

En cuanto a los antecedentes de neoplasia, 65 pacientes (95,6%) no tenían antecedentes de neoplasia. Sin embargo, los 3 pacientes restantes sí tenían antecedentes de neoplasia pero fueron incluidos porque en 1 paciente (1,5%) la anatomía patológica de la tumoración encontrada difería de la anatomía patológica de la neoplasia previa conocida, por lo que se había llegado al diagnóstico de TOD, y en los otros 2 pacientes (2,9%) el médico remitente consideraba que la neoplasia previa estaba en remisión completa y la metástasis encontrada era un TOD.

Los procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ¹⁸F-FDG se presentan en la Tabla 19; todos ellos habían resultado negativos para el tumor primario. En 50 pacientes (73,5%) se había realizado TAC o RM, asociado en 20 de ellos a panendoscopia; únicamente en 6 pacientes (8,8%) no se habían realizado otros procedimientos diagnósticos de cuerpo completo, habiendo realizado estudios de regiones determinadas.

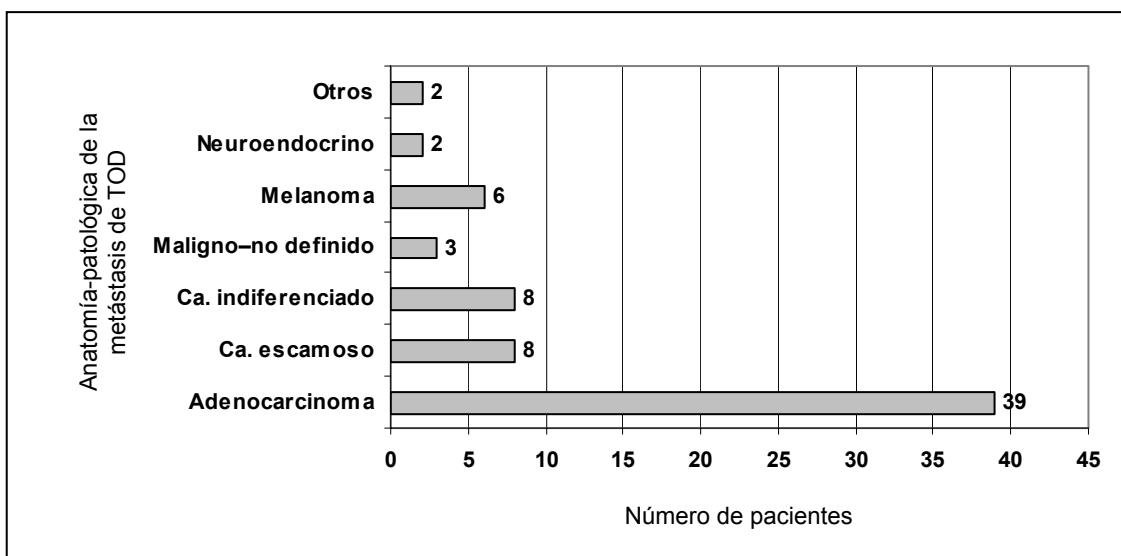


FIGURA 10. Anatomía-Patológica de las metástasis de TOD.

TABLA 18
Anatomía-Patológica de las Metástasis de TOD

Anatomía-Patológica	Pacientes	
	Número	%
Adenocarcinoma	39	57,3
Carcinoma escamoso	8	11,8
Carcinoma indiferenciado	8	11,8
Maligna-no definida*	3	4,4
Melanoma	6	8,8
Neuroendocrino	2	2,9
Otros	2	2,9

*Anatomía-patológica sugerente de malignidad pero sin poder determinar el tipo anatómo-patológico.

TABLA 19Pruebas de Imagen Realizadas Previamente a PET ¹⁸F-FDG

Prueba de Imagen	Pacientes	
	Número	%
TAC o RM tóraco-abdominal y PDB	30	44,1
TAC o RM tóraco-abdominal	20	29,4
Panendoscopia (PDB)	1	1,5
No otros procedimientos de cuerpo completo*	5	7,35
Desconocido	12	17,6

*Las pruebas de imagen se limitan a una determinada región.

TAC = Tomografía axial computarizada; RM = resonancia magnética; PDB = panendoscopia directa con toma de biopsia.

Aunque estos procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ¹⁸F-FDG habían sido en todos los pacientes negativos para el tumor primario, en ocasiones detectaban alteraciones sugerentes de malignidad o dudosas, exceptuando la metástasis de TOD ya conocida. En 15 pacientes (22,1%) los procedimientos realizados previamente a la PET ¹⁸F-FDG detectaron lesiones sugerentes de malignidad no relacionadas con el tumor primario, y en 6 casos (8,8%) detectaron lesiones que eran dudosas o no concluyentes para malignidad. Sin embargo, en 47 pacientes (69,1%), la pruebas de imagen previas a la PET ¹⁸F-FDG no detectaron ninguna otra lesión sugerente o dudosa para malignidad, representando la situación más frecuente. La Tabla 20 y Figura 11 muestran los resultados detallados de los procedimientos diagnósticos realizados previamente a la PET ¹⁸F-FDG.

En cuanto al tratamiento aplicado con anterioridad a la realización de la PET ¹⁸F-FDG, 27 pacientes (39,7%) no habían recibido ningún tratamiento, en 32 pacientes (47,1%) se habían aplicado tratamientos locales en la metástasis de TOD, y en 9 casos (13,2%) se habían aplicado tratamientos sistémicos; los tratamientos aplicados previamente a la PET ¹⁸F-FDG se presentan en la Tabla 21.

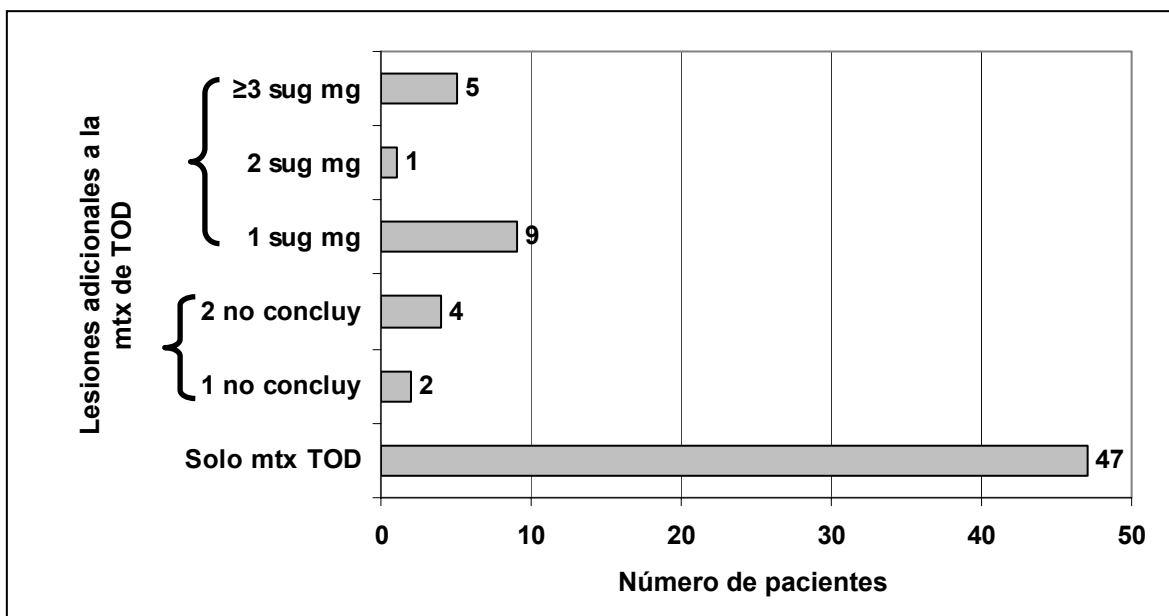


FIGURA 11. Resultados de los procedimientos de imagen realizados previamente a la PET ¹⁸F-FDG, analizando los hallazgos adicionales a la metástasis conocida. Mtx = metástasis; sug = sugerente; mg = malignidad; concluy = concluyente.

TABLA 20

Hallazgos Adicionales a la Metástasis Conocida en Pruebas de Imagen Previas a PET ¹⁸F-FDG*

Hallazgos adicionales	Pacientes	
	Número	%
No otras lesiones: solo metástasis de TOD	47	69,1
Lesiones adicionales pero no concluyentes para malignidad		
1 lesión	2	2,9
2 lesiones	4	5,9
Lesiones adicionales sugerentes de malignidad		
1 lesión	9	13,2
2 lesiones	1	1,5
≥3 lesiones	5	7,3

*Habitualmente en TAC, RM, ecografía, gammagrafía ósea.

TABLA 21Tratamientos Aplicados a los Pacientes con TOD Previamente a la PET ¹⁸F-FDG

Tratamiento	Pacientes	
	Nº	%
Ningún tratamiento	27	39,7
Tratamiento local		
Exéresis macroscópica completa de la metástasis	23	33,8
Radioterapia local o quimioterapia intracavitaria	2	2,9
Exéresis completa + RT local o QT intracavitaria	5	7,3
Otros (pleurodesis)	2	2,9
Tratamiento sistémico o muy extenso (QT o RT extensa)	9	13,2

} n = 32
47,1%

RT = radioterapia; QT = quimioterapia.

El resultado de la PET ¹⁸F-FDG se confirmó mediante estudio anatómopatológico en 25 pacientes (36,8%) y por seguimiento clínico en los 68 pacientes (100%) incluidos en el estudio. La Tabla 22 presenta de forma detallada los métodos de confirmación empleados, así como el método de confirmación aplicado en primer lugar —en el caso de que se aplicasen varios métodos de confirmación. En 8 pacientes (11,8%) la confirmación se realizó mediante biopsia —o PAAF— y seguimiento clínico. En 10 pacientes (14,7%) la confirmación se realizó mediante cirugía y seguimiento clínico, realizándose en primer lugar la cirugía en 9 de ellos, mientras que en el paciente restante se realizó el seguimiento clínico en primer lugar. En 7 pacientes (10,3%), los métodos empleados fueron biopsia, cirugía, y seguimiento clínico, realizándose en primer lugar la biopsia en 4 de ellos, en 2 pacientes la cirugía, mientras que en el paciente restante el primer método aplicado

fueron procedimientos de imagen diferentes de la PET ^{18}F -FDG. En 43 pacientes (63,2%) la confirmación se realizó mediante seguimiento clínico exclusivamente, realizándose en primer lugar procedimientos de imagen diferentes de la PET ^{18}F -FDG en 12 pacientes, mientras que en los 31 pacientes restantes el primer método aplicado fue el seguimiento clínico. En los 68 pacientes analizados, el primer método de confirmación aplicado para verificar el resultado de la PET ^{18}F -FDG fue la biopsia en 12 pacientes (17,6%), la cirugía en 11 casos (16,2%), procedimientos de imagen diferentes de la PET ^{18}F -FDG en 13 casos (19,1%), y seguimiento clínico en los 32 pacientes restantes (47,1%).

La confirmación mediante seguimiento clínico se llevó a cabo en los 68 pacientes (100%) incluidos en el estudio, ya que uno de los criterios de inclusión del estudio era un seguimiento clínico mínimo de 6 meses desde la realización de la PET ^{18}F -FDG. El seguimiento clínico mínimo exigido de 6 meses se cumplió en 59 pacientes (86,8%); los 9 pacientes restantes (13,2%) fueron incluidos —a pesar de no cumplir el seguimiento clínico mínimo de 6 meses— porque se obtuvo confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG, pero fallecieron antes de completar ese seguimiento. El tiempo de seguimiento clínico se consideró desde la realización de la PET ^{18}F -FDG hasta la última revisión médica del paciente o hasta su fallecimiento. El seguimiento clínico presentó un rango de 1 – 48 meses (0,08 – 4 años), con una media de 13,90 meses (IC 95%, 0 – 35,02 meses) ó 1,16 años (IC 95%, 0 – 2,92 años), y una mediana (percentil 50) de 9 meses (0,75 años); el percentil 25 fue de 6 meses y el percentil 75 fue de 21,25 meses. El análisis del seguimiento clínico se presenta de forma detallada en el apartado del “Análisis de la Supervivencia”.

TABLA 22

Métodos de Confirmación Aplicados para la Verificación del Tumor Primario Sugerido por la PET ¹⁸F-FDG*

Método de confirmación							Descripción			
Anatomo-patológico		No Anatomo-patológico Seguimiento clínico	Primer método aplicado [†]				Parcial [‡]		Global [§]	
Biopsia	Cirugía		Biopsia	Cirugía	Imagen [¶]	Seguimiento clínico	n [#]	%	n [#]	%
Sí	No	Sí	Sí	—	—	—	8	11,8	8	11,8
No	Sí	Sí	—	Sí	—	—	9	13,2	10	14,7
			—	—	—	Sí	1	1,5		
			Sí	—	—	—	4	5,9		
Sí	Sí	Sí	—	Sí	—	—	2	2,9	7	10,3
			—	—	Sí	—	1	1,5		
No	No	Sí	—	—	Sí	—	12	17,6	43	63,2
			—	—	—	Sí	31	45,6		
15 (22,1%)	17 (25,0%)	68 (100%)	12 (17,6%)	11 (16,2%)	13 (19,1%)	32 (47,1%)	(←Totales)**			

*En los 68 pacientes incluidos en el estudio.

[†]Método de confirmación aplicado inicialmente tras la PET ¹⁸F-FDG.

[‡]Se presentan los pacientes que coinciden en los métodos de confirmación aplicados, teniendo en cuenta también el método realizado en primer lugar.

[§]Se presentan los pacientes que coinciden en los métodos de confirmación aplicados, sin tener en cuenta el realizado en primer lugar.

^{||}Incluye biopsia y PAAF.

[¶]Métodos de diagnóstico por imagen diferentes de la PET ¹⁸F-FDG.

[#]Número de pacientes.

**Se presentan los totales de las columnas en número de pacientes y %.

6.2.2 Análisis de la Validez de Criterio de la PET ¹⁸F-FDG en la Detección del Tumor Primario

La Tabla 23 muestra las localizaciones del tumor primario sugeridas por PET ¹⁸F-FDG y las localizaciones confirmadas posteriormente, así como el número de VP, FP, VN, y FN por localización. La PET ¹⁸F-FDG indicó la posible localización de un tumor primario en 34 pacientes, siendo pulmón (n = 16) y páncreas (n = 5) las localizaciones más frecuentemente sugeridas. Tras la confirmación, el resultado de la PET ¹⁸F-FDG fue VP en 28 pacientes, mientras que en los 6 pacientes restantes fue FP. Los resultados en los que la PET ¹⁸F-FDG fue FP el tumor primario sugerido había sido pulmón (n = 2), páncreas (n = 2), ginecológico (n = 1), y otros (n = 1). No obstante, en uno de los pacientes en los que indicó un posible tumor primario pulmonar, aunque resultó FP para la detección del tumor primario, la PET ¹⁸F-FDG fue útil porque detectó lesiones metastásicas no conocidas previamente en dicha localización. En 34 pacientes la PET ¹⁸F-FDG no sugirió un tumor primario, siendo confirmado tras un seguimiento mínimo de 6 meses en 31 pacientes, con 3 FN en los que se detectó un tumor primario en pulmón (n = 1), páncreas (n = 1), y mama (n = 1), tras la PET ¹⁸F-FDG.

Los resultados VP, FP, VN, y FN para la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario se presentan en la Tabla 24. Estos resultados se utilizaron en el análisis de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en TOD que se muestra en la Tabla 25, donde se presentan los valores obtenidos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud diagnóstica, razón de verosimilitud (cociente de probabilidad o likelihood ratio) positiva y razón de verosimilitud negativa, con sus IC 95%. Asimismo, se presentan los valores de prevalencia, odds pre-test, odds post-test, y probabilidad post-test.

La sensibilidad presentó un valor elevado (90,32%), por lo que un resultado negativo en PET ^{18}F -FDG hace que sea muy poco probable la presencia de la alteración de interés —presencia de un tumor primario—, es decir, un resultado negativo de la PET ^{18}F -FDG muy probablemente será un verdadero negativo. La especificidad presentó un valor intermedio–alto (83,78%) por lo que un resultado positivo de la PET ^{18}F -FDG no permite asegurar que está presente la alteración de interés, es decir, un resultado positivo de la PET ^{18}F -FDG podría corresponder a un verdadero positivo o a un falso positivo.

El valor predictivo positivo presentó un valor intermedio–alto de 82,35%, debido a la especificidad no muy elevada observada. Por ello, ante un resultado positivo de la prueba no se puede asegurar la presencia de enfermedad. Sin

embargo, el valor predictivo negativo presentó un valor elevado de 91,18%, debido a la sensibilidad alta observada. Por ello, ante un resultado negativo de la prueba es probable la ausencia de enfermedad.

La exactitud diagnóstica de 86,76% es un valor intermedio–alto que se debe a que la prueba presenta una especificidad intermedia y una sensibilidad alta.

El cociente de probabilidad positivo fue de 5,57, por lo que genera cambios moderados desde la probabilidad pretest a la probabilidad post-test. No obstante, el cociente de probabilidad negativo fue de 0,116, muy cercano al valor 0,1, por lo que genera cambios moderados a amplios y a menudo concluyentes desde la probabilidad pretest a la probabilidad post-test. Por lo tanto, el cociente de probabilidad negativo genera cambios importantes entre la probabilidad pretest y post-test lo que indica que la prueba podría ser útil para el clínico en el TOD, especialmente cuando se obtiene un resultado negativo.

La prevalencia o probabilidad pretest fue del 45,59% y la odds pretest fue de 0,84. Combinando la odds pretest y los cocientes de probabilidad se obtuvo una odds post-test positiva de 4,67, lo que indica que es 4,67 veces más frecuente que un resultado positivo en la prueba se relacione con la alteración de interés comparado con que no lo haga, y una odds post-test negativa de 0,09, lo que indica que es 0,09 veces (o 11,11 veces) más frecuente que un resultado negativo en la prueba se relacione con la ausencia de la alteración de interés comparado con que no lo haga. Finalmente, se calculó la probabilidad post-test, obteniendo una probabilidad post-test positiva de 82,32% y una probabilidad post-test negativa de 8,86%. La probabilidad post-test positiva de 82,32% indica que el 82,32% de los positivos presentan la alteración de interés y, sobre todo, representa un cambio importante desde la probabilidad pretest de 45,59% a la probabilidad post-test positiva de 82,32%, es decir, un aumento de la probabilidad pretest a la post-test de prácticamente el 100% (el doble) lo que significa que la prueba aporta mucho, es muy útil. Por otra parte, la probabilidad post-test negativa de 8,86% indica que el 8,86% de los negativos no presentan la alteración de interés y representa, igualmente, un cambio importante desde la probabilidad pretest *negativa* de 54,41% (probabilidad pretest de no presentar la alteración de interés, es el complementario de la prevalencia o probabilidad pretest) a la probabilidad post-test negativa de 8,86%, es decir, una disminución de la probabilidad pretest a la post-test al 16,28% (1/6) de su valor inicial, lo que significa que la prueba aporta mucho, es muy útil.

En nuestro estudio la PET ^{18}F -FDG detectó el tumor primario en el 41,18% de los pacientes en los que todos los procedimientos diagnósticos convencionales habían resultado negativos y, además, en aquellos pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG fue negativa para la detección del tumor primario posteriormente no se localizó ningún tumor primario, como demuestra la elevada sensibilidad y el cociente de probabilidad negativo próximo a 0,1, por lo que la PET ^{18}F -FDG aporta información útil.

TABLA 23

Localización del Tumor Primario Sugerido por PET ¹⁸F-FDG y Confirmada Posteriormente

Localización tumor primario	Sugerido por PET ¹⁸ F-FDG (n*)	Confirmado tras PET ¹⁸ F-FDG (n*)	VP	FP	VN	FN
No primario	34	37	—	6	31	3
Pulmón	16	15	14	2	—	1
Páncreas	5	4	3	2	—	1
Mama	3	4	3	0	—	1
Ginecológico [†]	3	2	2	1	—	0
Colorrectal	1	1	1	0	—	0
Hepatobiliar	1	1	1	0	—	0
Orofaringe	1	1	1	0	—	0
Nasofaringe [‡]	1	1	1	0	—	0
Otros	3	2	2	1	—	0

*n: Número de pacientes

[†]Incluye carcinoma de ovario y útero

[‡]Carcinoma de cavum

TABLA 24

Resultados de la PET ¹⁸F-FDG en la Detección del Tumor Primario en TOD*

		Presencia de un tumor primario (tras prueba de confirmación)		
		Presente	Ausente	Totales
Resultado de la prueba diagnóstica PET ¹⁸ F-FDG	Positivo (sugiere un T. Primario)	28 [†]	6 [‡]	34
	Negativo (no sugiere un T. Primario)	3 [§]	31	34
	Totales	31	37	68

*Presentados en número de pacientes

[†]Verdadero positivo (VP)

[‡]Falso positivo (FP)

[§]Falso negativo (FN)

^{||}Verdadero negativo (VN)

TABLA 25

Análisis de la Validez de Criterio de la PET ¹⁸F-FDG en la Detección del Tumor Primario en TOD

Parámetro	Resultado con IC 95%*		
	Valor	IC 95%	
		IC inferior	IC superior
Sensibilidad	90,32	73,09	97,47
Especificidad	83,78	67,31	93,23
Valor predictivo positivo	82,35	64,83	92,62
Valor predictivo negativo	91,18	75,18	97,69
Exactitud diagnóstica [†]	86,76	75,85	93,40
Cociente de probabilidad positivo [‡]	5,570	2,653	11,692
Cociente de probabilidad negativo [‡]	0,116	0,039	0,342
Prevalencia o probabilidad pretest [§]	45,59	34,30	57,34
Odds pre-test	0,838	—	—
Odds post-test (positivo) [¶]	4,667	—	—
Odds post-test (negativo) [¶]	0,097	—	—
Probabilidad post-test (positivo) [#]	82,35	69,50	95,20
Probabilidad post-test (negativo) [#]	8,86	0	18,40
Proporción de detección del primario**	41,18	30,26	53,04

*Los resultados se presentan todos en tanto por ciento (%) excepto los cocientes de probabilidad, la odds pretest y las odds post-test que se presentan en tanto por 1.

[†]Otras denominaciones de la exactitud diagnóstica son valor global de la prueba, concordancia global o acuerdo global.

[‡]Otras denominaciones del cociente de probabilidad (CP) son razón de verosimilitud o *likelihood-ratio*. Se calcula: CP+ = sensibilidad / (1 - especificidad); CP- = (1 - sensibilidad) / especificidad. Estos valores se presentan con 3 decimales.

[§]Otras denominaciones de la prevalencia son probabilidad pretest o preprueba. Prevalencia = (VP + FN) / (VP + FP + FN + VN). La probabilidad pretest de *no presentar* la alteración de interés (o prevalencia de individuos *sanos*) es la complementaria de la prevalencia, es decir 54,41%.

^{||}Odds pre-test = prevalencia / (1 - prevalencia)

[¶]Odds post-test = odds pre-test x cociente de probabilidad

[#]Probabilidad post-test = odds post-test / (odds post-test + 1)

**Proporción de detección del tumor primario = VP / (VP + FP + FN + VN)

6.2.3 Impacto de la PET ¹⁸F-FDG sobre el Manejo

El impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸F-FDG pudo ser valorado en 61 pacientes (89,71%) de los 68 incluidos en el estudio. Los resultados se presentan en la Tabla 26 y en la Figura 12; la Tabla 26 también presenta los cambios en la intención de tratamiento antes y después de la PET ¹⁸F-FDG. Se consideró que los resultados de la PET ¹⁸F-FDG tuvieron un alto impacto en 37 pacientes (60,66%) de los 61 en los que se valoró este parámetro. Este grupo incluía: dieciséis (94,12%) de los 17 pacientes en los que la intención de tratamiento cambió de indecisión a tratamiento precoz paliativo; nueve pacientes en los que la intención cambió de indecisión a tratamiento precoz curativo; cuatro pacientes en los que cambió de indecisión a observación; cuatro pacientes en los que cambió de tratamiento curativo a paliativo; dos pacientes en los que cambió de tratamiento paliativo a curativo; y otros 2 pacientes en los que se produjeron otros cambios.

La PET ¹⁸F-FDG tuvo un impacto moderado en 2 pacientes (3,28%) de los 61 casos en los que se analizó el impacto; en ambos pacientes el resultado de la PET ¹⁸F-FDG indujo un cambio en la cronología o dosis del tratamiento aplicado, o bien en el territorio irradiado. La PET ¹⁸F-FDG tuvo un impacto bajo en 15 pacientes (24,59%) de los 61 pacientes analizados; este grupo incluía a 15 pacientes (75,00%) de los 20 en los que la PET ¹⁸F-FDG no indujo ningún cambio en la intención de tratamiento. Finalmente, se consideró que la PET ¹⁸F-FDG no tuvo

impacto en 6 pacientes (9,84%) de los 61 analizados, debido a que la información adicional suministrada por la PET ^{18}F -FDG no se utilizó en la planificación del tratamiento. En 3 de estos pacientes se confirmó el resultado de la PET ^{18}F -FDG tras el seguimiento clínico como verdaderos negativos, mientras que en los otros 3 casos el resultado fue falso negativo ($n = 2$) o falso positivo ($n = 1$).

TABLA 26

Valoración del Impacto sobre el Manejo y Análisis del Cambio en la Intención de Tratamiento*

Cambio en la intención de tratamiento [†]	Impacto de la PET ¹⁸ F-FDG [‡]				Total	
	Impacto alto	Impacto moderado	Impacto bajo	No impacto	n [§]	%
Indecisión a tratamiento precoz paliativo	16	0	0	1	17	27,87
Indecisión a tratamiento curativo	9	0	0	0	9	14,75
Indecisión a observación	4	0	0	0	4	6,56
Tratamiento curativo a paliativo	4	0	0	0	4	6,56
Tratamiento paliativo a curativo	2	0	0	0	2	3,28
Tratamiento a observación	1	0	0	0	1	1,64
Quimioterapia a hormonoterapia	1	0	0	0	1	1,64
Cambio en cronología, dosis, campo de irradiación	0	2	0	0	2	3,28
Ausencia de cambios	0	0	15	5	20	32,79
	n [§]	38	2	15	6	100
Total	%	62,29	3,28	24,59	9,84	100

*Valorado en 61 pacientes (89,71%) de los 68 incluidos en el estudio; en los pacientes restantes la información obtenida fue insuficiente para la valoración del impacto.

[†]Se ha denominado *indecisión* a aquellos casos en los que la intención de tratamiento previo a la PET ¹⁸F-FDG no está clara debido bien a casos con resultados dudosos o no concluyentes en las pruebas de imagen convencionales o bien en casos donde la información disponible se considera insuficiente para decidir dicha intención de tratamiento.

[‡]El impacto se ha clasificado según las categorías descritas por Hicks et al. (169,170)

[§]Número de pacientes con TOD en los que se pudo valorar el impacto.

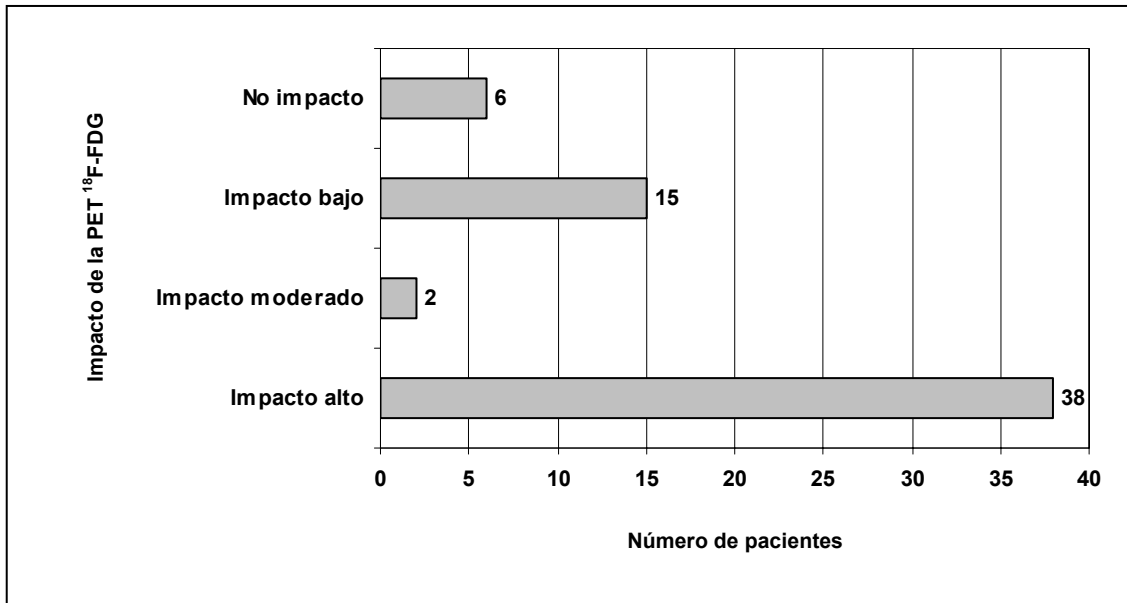


FIGURA 12. Valoración del impacto de la PET ¹⁸F-FDG sobre el manejo —actitud diagnóstica y terapéutica— de los pacientes con TOD. Se analizaron 61 pacientes (89,71%) de los 68 incluidos en el estudio.

La Figura 13 muestra uno de los pacientes incluidos en el estudio en el que la PET ^{18}F -FDG presentó un impacto elevado sobre el manejo, a pesar de que la PET ^{18}F -FDG fuera FP para la detección del tumor primario. Se trataba de una mujer de 40 años de edad, sin antecedentes neoplásicos, que debutó con una adenopatía cervical izquierda que fue biopsiada y extirpada con el resultado anatómico-patológico de melanoma amelanótico metastático de TOD; las pruebas de imagen realizadas —TAC tóraco-abdominal— fueron negativas para el tumor primario y para lesiones malignas. La PET ^{18}F -FDG detectó 2 cúmulos patológicos de ^{18}F -FDG, uno de ellos localizado en el lóbulo superior del pulmón derecho, y el otro en la cabeza del páncreas; el informe de la PET ^{18}F -FDG sugirió la presencia de 2 lesiones probablemente malignas en dichas localizaciones, pudiendo corresponder una de ellas al tumor primario. Tras la PET ^{18}F -FDG, se decidió verificar la presencia de dichas lesiones, no sospechadas previamente, mediante cirugía. Los resultados de dicha intervención confirmaron la presencia de 2 lesiones malignas en ambas localizaciones —pulmón y páncreas— pero ninguna de ellas correspondía al tumor primario, sino a lesiones metastáticas, por lo que la PET ^{18}F -FDG resultó FP para el tumor primario sugerido. No obstante, detectó correctamente 2 lesiones metastáticas que no se conocían, permitiendo reseca completamente ambas lesiones mediante cirugía. Por ello, la PET ^{18}F -FDG tuvo un impacto elevado sobre el manejo del paciente —cambió la intención de tratamiento de indecisión a tratamiento curativo e indicó la cirugía— y el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4) y en los resultados (eficacia en los resultados o nivel 5). Un segundo

estudio PET ^{18}F -FDG realizado 7 meses después del primero, mostró la ausencia de lesiones malignas macroscópicas y, por tanto, una situación de remisión completa desde el punto de vista de la PET ^{18}F -FDG.

Otro de los pacientes incluidos en el estudio en el que la PET ^{18}F -FDG presentó un impacto elevado sobre el manejo se presenta en la Figura 14. Corresponde a un varón de 48 años sin antecedentes neoplásicos que debutó con una adenopatía supraclavicular izquierda de adenocarcinoma de TOD; las pruebas de imagen realizadas —TAC tóraco-abdominal y panendoscopia— fueron negativas para el tumor primario y para lesiones malignas. La PET ^{18}F -FDG detectó 2 cúmulos patológicos de ^{18}F -FDG, uno de ellos localizado en la pared torácica o tejido pleuro-pulmonar subyacente, ligeramente a la izquierda de la línea media, y el otro en el esternón; el informe de la PET ^{18}F -FDG sugirió la presencia de 2 lesiones probablemente malignas en dichas localizaciones, pudiendo corresponder la lesión pleura-pulmonar al tumor primario. El resultado de la PET ^{18}F -FDG se verificó mediante seguimiento y otros procedimientos de imagen, confirmándose la presencia de un tumor primario pulmonar; por ello, la PET ^{18}F -FDG resultó VP para el tumor primario sugerido. Como consecuencia de los datos aportados por la PET ^{18}F -FDG se inició un tratamiento quimioterápico dirigido frente a un adenocarcinoma de pulmón, por lo que la PET ^{18}F -FDG tuvo un impacto elevado sobre el manejo. Tres meses después se repitió la PET ^{18}F -FDG, que mostró la ausencia de lesiones malignas macroscópicas y, por tanto, una situación de remisión completa desde el punto de vista de la PET ^{18}F -FDG.

Finalmente, la Figura 15 muestra otra paciente incluida en el estudio en la que la PET ^{18}F -FDG presentó un impacto elevado sobre el manejo. Se trata de una

mujer de 54 años sin antecedentes neoplásicos que debutó con una adenopatía supraclavicular y retroclavicular izquierda de adenocarcinoma con áreas de diferenciación papilar de TOD; las pruebas de imagen realizadas —TAC tóraco-abdominal y panendoscopia— fueron negativas para el tumor primario, aunque detectaron múltiples nódulos pulmonares sugerentes de corresponder a lesiones malignas. La PET ^{18}F -FDG detectó varios cúmulos patológicos de ^{18}F -FDG en ambos campos pulmonares, el de mayor tamaño localizado en la base del pulmón derecho; el informe de la PET ^{18}F -FDG sugirió la presencia de varias lesiones probablemente malignas en dichas localizaciones, pudiendo corresponder la lesión pulmonar situada en la base del pulmón derecho al tumor primario. El resultado de la PET ^{18}F -FDG se verificó mediante seguimiento y otros procedimientos de imagen, confirmándose la presencia de un tumor primario pulmonar en la localización indicada por la PET ^{18}F -FDG, por lo que fue VP para el tumor primario sugerido; además se confirmó la malignidad de los nódulos pulmonares como había indicado la PET ^{18}F -FDG. En este caso, las lesiones pulmonares ya habían sido sugeridas como malignas por TAC, no obstante, fue la PET ^{18}F -FDG la que detectó correctamente la localización del tumor primario. Como consecuencia de la información aportada por la PET ^{18}F -FDG, el impacto sobre el manejo fue elevado, ya que el tratamiento cambió de quimioterapia frente a TOD a quimioterapia frente a adenocarcinoma de pulmón. El médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido útil pero no imprescindible en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) y moderadamente útil en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4), mientras que desconocía su influencia sobre los resultados (eficacia en los resultados o nivel 5).

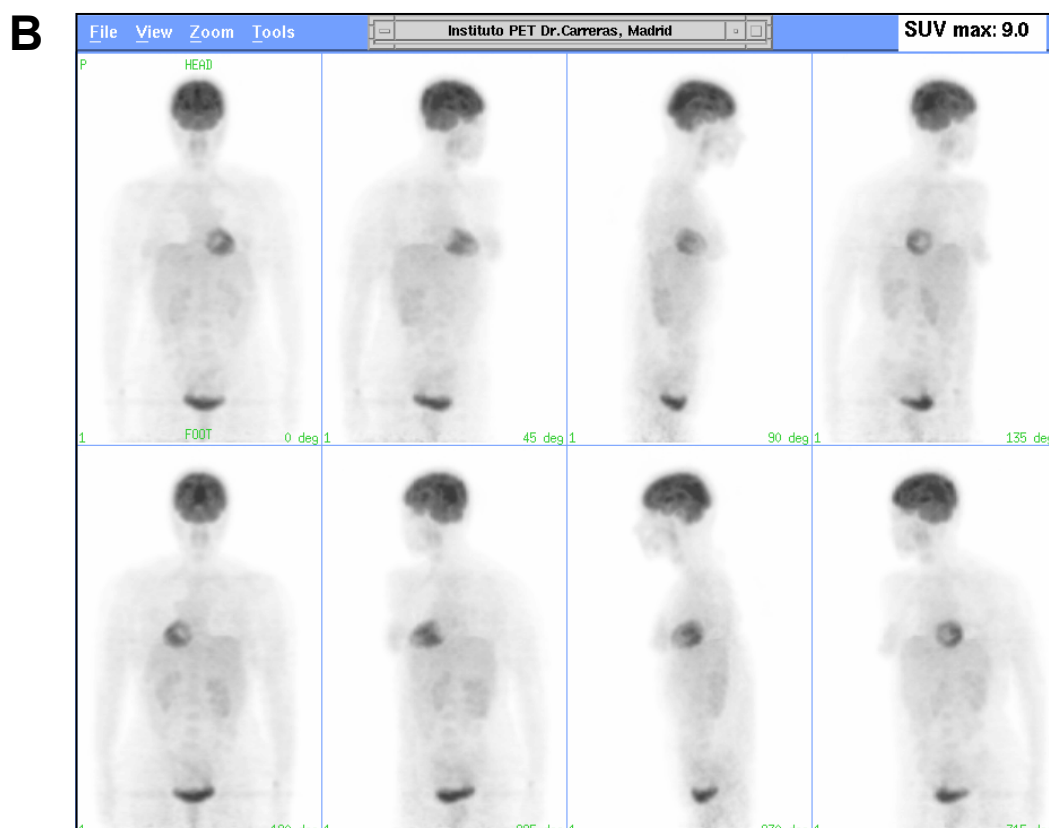
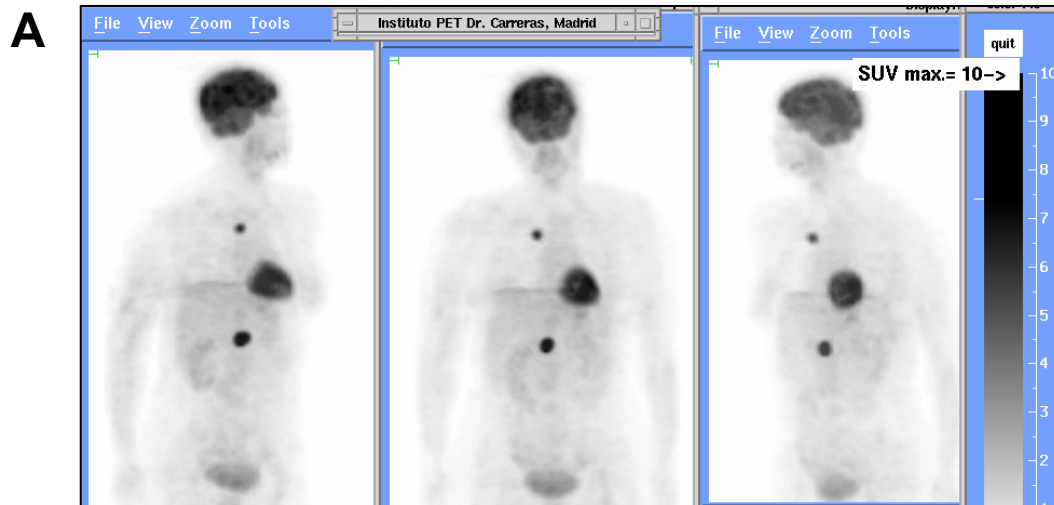


FIGURA 13. Paciente mujer de 40 años de edad con adenopatía cervical izquierda de melanoma amelanótico metastático de TOD. TAC toraco-abdominal negativo. La PET ^{18}F -FDG detectó 2 cúmulos patológicos de ^{18}F -FDG, uno en el lóbulo superior del pulmón derecho y el otro en la cabeza del páncreas (A), pudiendo corresponder una de ellas al tumor primario. La confirmación quirúrgica evidenció que se trataba de 2 lesiones metastáticas. Aunque la PET ^{18}F -FDG fue FP para el tumor primario, detectó 2 lesiones metastáticas no conocidas previamente y que pudieron ser tratadas quirúrgicamente. El impacto fue elevado y el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG fue muy útil en la decisión diagnóstica, terapéutica, y en los resultados. Un segundo estudio PET ^{18}F -FDG realizado 7 meses después del primero, mostró la ausencia de lesiones malignas macroscópicas (B) y, por tanto, una situación de remisión completa desde el punto de vista de la PET ^{18}F -FDG.

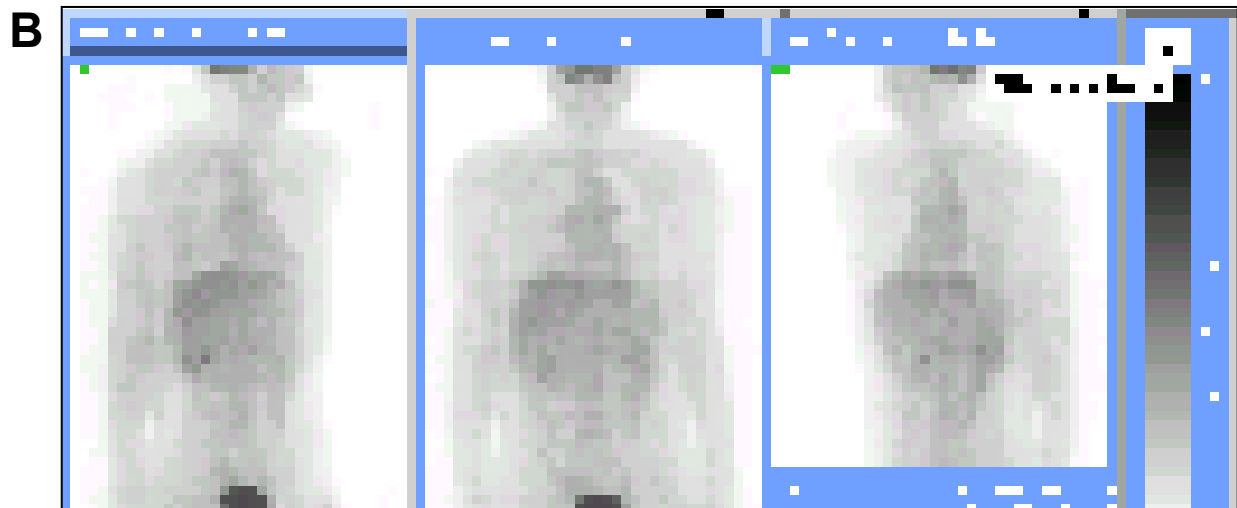
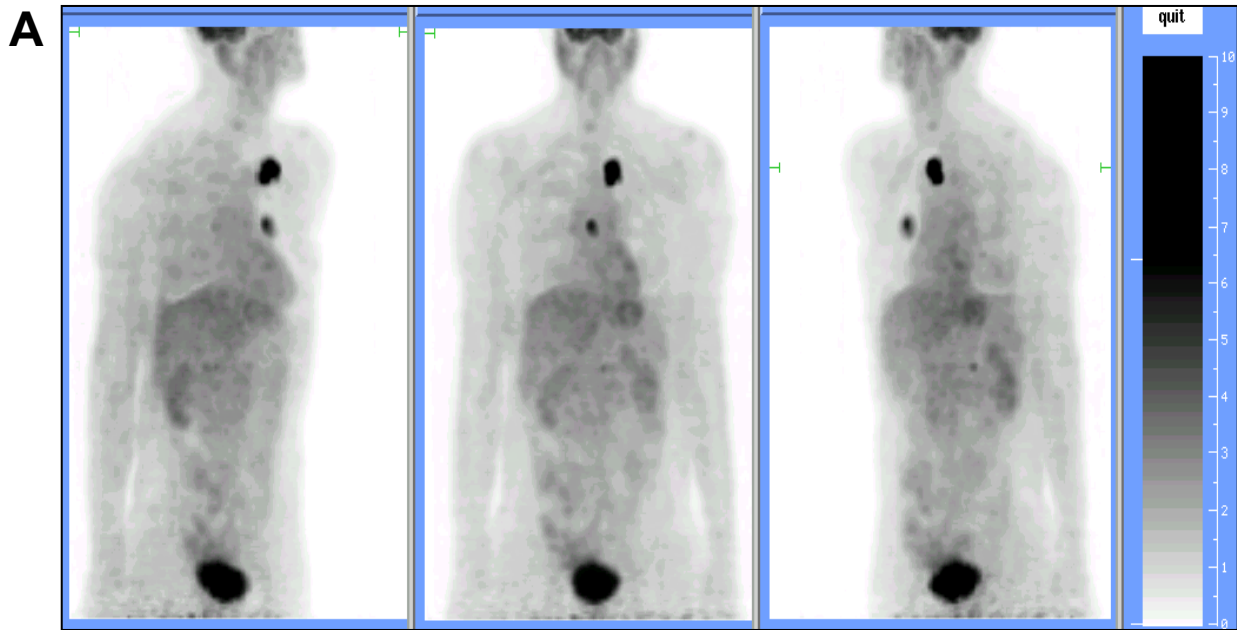


FIGURA 14. Paciente varón de 48 años de edad que debuta con una adenopatía supraclavicular izquierda de adenocarcinoma de TOD; TAC toraco-abdominal y panendoscopia negativos. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario pulmonar y una metástasis ósea en el esternón (A); la PET ^{18}F -FDG tuvo un elevado impacto sobre el manejo, ya que indicó el tratamiento quimioterápico frente a adenocarcinoma de pulmón. Un segundo estudio PET ^{18}F -FDG realizado 3 meses después mostró la ausencia de lesiones malignas macroscópicas (B) y, por tanto, una situación de remisión completa desde el punto de vista de la PET ^{18}F -FDG.

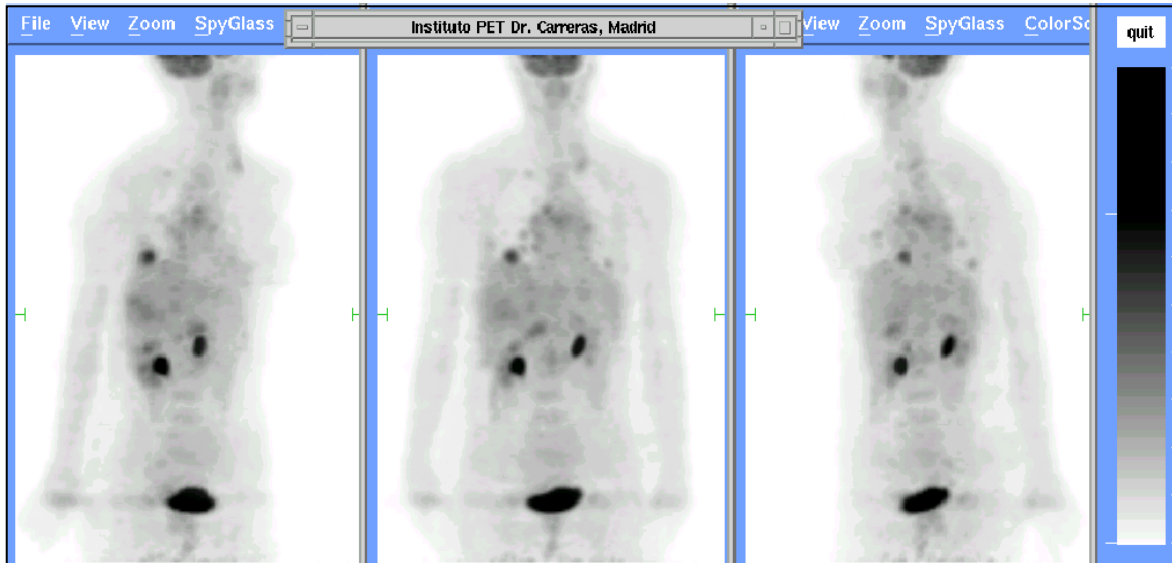


FIGURA 15. Paciente mujer de 54 años de edad que debutó con una adenopatía supraclavicular y retroclavicular izquierda de TOD de adenocarcinoma con áreas de diferenciación papilar de TOD. TAC toraco-abdominal y panendoscopia negativas para el tumor primario, aunque detectaron múltiples nódulos pulmonares sugerentes de malignidad. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario pulmonar situado en la base del pulmón derecho e indicó la probable malignidad de los nódulos pulmonares observados previamente en TAC. Por ello, se inició el tratamiento quimioterápico frente a adenocarcinoma de pulmón. La PET ^{18}F -FDG presentó un impacto elevado sobre el manejo o actitud diagnóstica-terapéutica.

6.2.4 Eficacia de la PET ^{18}F -FDG en TOD

La valoración de la eficacia se pudo realizar en 61 pacientes (89,71%) de los 68 incluidos en el estudio, debido a que en los restantes no se obtuvieron las respuestas de los médicos correspondientes. Los resultados de la valoración de la eficacia, teniendo en cuenta exclusivamente las opiniones de los médicos remitentes o responsables del tratamiento finalmente aplicado al paciente, se presentan en las Tablas 27–30, así como en la Figura 16.

En el nivel 2 o eficacia en la exactitud diagnóstica (Tabla 27), la PET ^{18}F -FDG presentó diagnósticos correctos (VP y VN) para la detección del tumor primario en 52 pacientes (85,25%) de los 61 casos analizados, mientras que en los 9 pacientes restantes (14,75%) el diagnóstico fue erróneo (FP y FN). Por lo tanto, la PET ^{18}F -FDG demostró su eficacia en este nivel.

En el nivel 3 o eficacia en el juicio o decisión diagnóstica (Tabla 28), los médicos consideraron que la PET ^{18}F -FDG fue muy útil para realizar el diagnóstico en 41 pacientes (67,21%) de los 61 casos analizados. De los 20 pacientes restantes (32,79%), en 8 casos (13,11%) los médicos consideraron que la PET ^{18}F -FDG fue moderadamente útil; en 9 pacientes (14,75%) consideraron que la PET ^{18}F -FDG no fue nada útil; y, finalmente, en 3 casos (4,92%) contestaron otras posibilidades. Por lo tanto, la PET ^{18}F -FDG demostró su eficacia en este nivel, al considerar los médicos que fue muy útil en más de 2/3 de los pacientes analizados.

En el nivel 4 o eficacia terapéutica (Tabla 29), los médicos consideraron que la PET ^{18}F -FDG fue muy útil para las decisiones de manejo o tratamiento en 34 pacientes (55,74%) de los 61 casos analizados. En 5 pacientes (8,20%), los médicos consideraron que la PET ^{18}F -FDG fue moderadamente útil; en 21 pacientes (34,43%) consideraron que la PET ^{18}F -FDG no fue nada útil; y, finalmente, en 1 caso (1,64%) contestaron que desconocían si la PET ^{18}F -FDG había modificado el manejo o actitud terapéutica. Por lo tanto, la PET ^{18}F -FDG demostró parcialmente su eficacia en este nivel, al considerar los médicos que fue muy útil en más de la mitad de los pacientes analizados.

En el nivel 5 o eficacia en los resultados en los pacientes (Tabla 30), los médicos consideraron que la PET ^{18}F -FDG modificó los resultados o evitó la morbilidad asociada a procedimientos diagnósticos o terapéuticos innecesarios en 15 pacientes (24,59%) de los 61 casos analizados. En 30 pacientes (49,18%), los médicos consideraron que la PET ^{18}F -FDG no fue nada útil. Finalmente, en los 16 casos restantes (26,23%) los médicos contestaron que desconocían si la PET ^{18}F -FDG había modificado los resultados en sus pacientes. Por lo tanto, la PET ^{18}F -FDG no demostró su eficacia en este nivel, al considerar los médicos que no fue útil ni modificó los resultados en casi la mitad de los pacientes analizados. No obstante, estos resultados deberán ser valorados en nuevos estudios debido a que una parte considerable de los médicos (26,2%) respondieron que desconocían la influencia de la PET ^{18}F -FDG sobre los resultados.

TABLA 27Eficacia en la Exactitud Diagnóstica (Nivel 2) de la PET ¹⁸F-FDG en TOD*

Parámetros analizados	Resultado	
	n [†]	%
Diagnósticos correctos (VP + VN) de la PET ¹⁸ F-FDG	52	85,25
Diagnósticos incorrectos (FP + FN) de la PET ¹⁸ F-FDG	9	14,75
Total [‡]	61	100

*Valoración de la eficacia en la exactitud diagnóstica en la detección del tumor primario; corresponde al nivel 2 del modelo de eficacia de Fryback y Thornbury (162). Las valoraciones presentadas corresponden al número de VP, VN, FP, y FN obtenidos tras la confirmación.

[†]Número de pacientes.

[‡]Se analizaron 61 pacientes en los que se pudo obtener las opiniones de los médicos.

VP = verdadero positivo; VN = verdadero negativo; FP = falso positivo; FN = falso negativo.

TABLA 28Eficacia en el Juicio o Decisión Diagnóstica (Nivel 3) de la PET ¹⁸F-FDG en TOD*

Parámetros analizados	Resultado	
	n [†]	%
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG fue muy útil para realizar el diagnóstico	41	67,21
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG fue útil pero no imprescindible para realizar el diagnóstico	8	13,11
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG no fue nada útil para realizar el diagnóstico	9	14,75
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG presentó razones para no ser útil en el momento de realizar el diagnóstico	2	3,28
Desconocido	1	1,64
Total [‡]	61	100

*Nivel 3 del modelo de eficacia de Fryback y Thornbury (162). Las valoraciones presentadas corresponden a las opiniones de los médicos remitentes o responsables de los pacientes.

[†]Número de pacientes.

[‡]Se analizaron 61 pacientes en los que se pudo obtener las opiniones de los médicos.

TABLA 29Eficacia Terapéutica (Nivel 4) de la PET ¹⁸F-FDG en TOD*

Parámetros analizados	Resultado	
	n [†]	%
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG fue muy útil para planificar el tratamiento y el manejo	34	55,74
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG fue moderadamente útil para planificar el tratamiento y el manejo	5	8,20
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG no fue nada útil para planificar el tratamiento y el manejo	21	34,43
Desconocido	1	1,64
Total [‡]	61	100

*Nivel 4 del modelo de eficacia de Fryback y Thornbury (162). Las valoraciones presentadas corresponden a las opiniones de los médicos remitentes o responsables de los pacientes.

[†]Número de pacientes.

[‡]Se analizaron 61 pacientes en los que se pudo obtener las opiniones de los médicos.

TABLA 30Eficacia en los Resultados en los Pacientes (Nivel 5) de la PET ¹⁸F-FDG en TOD*

Parámetros analizados	Resultado	
	n [†]	%
Número de casos en los que el médico consideró que gracias a la PET ¹⁸ F-FDG los pacientes mejoraron, o bien se evitaron procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales innecesarios (es decir, fue útil)	15	24,59
Número de casos en los que el médico consideró que la PET ¹⁸ F-FDG modificó moderadamente los resultados en los pacientes (mejoría parcial)	0	0
Número de casos en los que el médico consideró que gracias a la PET ¹⁸ F-FDG los pacientes no mejoraron nada, ni se evitaron procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales	30	49,18
Desconocido	16	26,23
Total [‡]	61	100

*Nivel 5 del modelo de eficacia de Fryback y Thornbury (162). Las valoraciones presentadas corresponden a las opiniones de los médicos remitentes o responsables de los pacientes.

[†]Número de pacientes.

[‡]Se analizaron 61 pacientes en los que se pudo obtener las opiniones de los médicos.

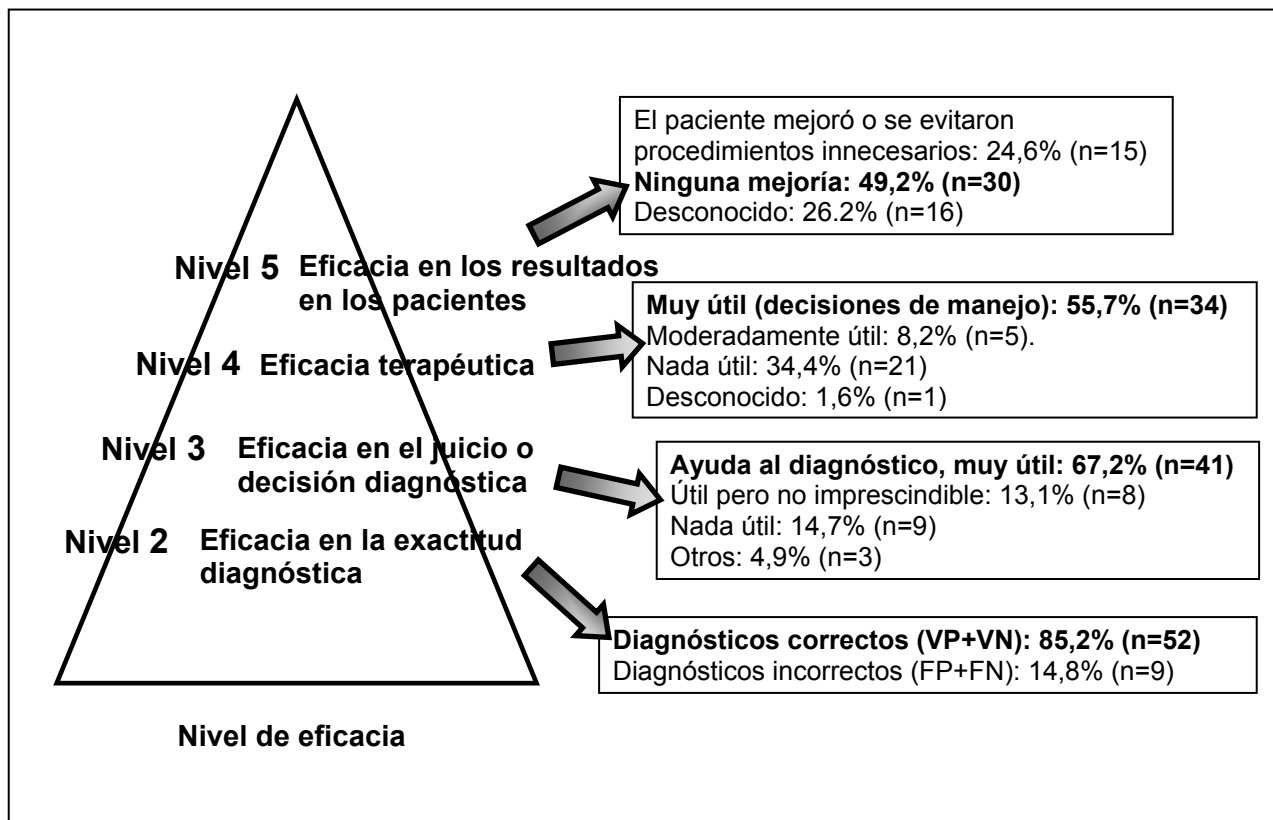


FIGURA 16. Evaluación de la eficacia de la PET ¹⁸F-FDG en TOD según el modelo jerárquico de eficacia para pruebas de diagnósticas de imagen de Fryback y Thornbury (162). VP = verdadero positivo; VN = verdadero negativo; FP = falso positivo; FN = falso negativo.

La Figura 17 muestra uno de los pacientes incluidos en el estudio en el que el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4). Corresponde a un varón de 50 años sin antecedentes neoplásicos que debutó con una masa en el músculo obturador interno derecho de carcinoma indiferenciado de TOD; las pruebas de imagen realizadas —TAC tóraco-abdominal y panendoscopia— fueron negativas para el tumor primario, aunque detectaron un nódulo pulmonar en lóbulo superior del pulmón derecho sugerente de malignidad. La PET ^{18}F -FDG detectó 2 cúmulos patológicos de ^{18}F -FDG, uno de ellos en la cadera derecha —en la zona de la metástasis de TOD— y el otro en el lóbulo superior del pulmón derecho; el informe de la PET ^{18}F -FDG sugirió que la lesión pulmonar podría corresponder al tumor primario. El resultado de la PET ^{18}F -FDG se verificó mediante cirugía, confirmándose la presencia de un tumor primario pulmonar en la localización indicada por la PET ^{18}F -FDG, por lo que fue VP para el tumor primario sugerido. En este caso, la lesión pulmonar ya había sido sugerida como maligna por TAC, no obstante, fue la PET ^{18}F -FDG la que sugirió correctamente que podría corresponder al tumor primario. Como consecuencia de la información aportada por la PET ^{18}F -FDG, el impacto sobre el manejo —actitud terapéutica— fue elevado, ya que el tratamiento cambió de quimioterapia frente a TOD a quimioterapia dirigida frente a carcinoma de pulmón. El médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como en la decisión

terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4), mientras que desconocía su influencia sobre los resultados (eficacia en los resultados o nivel 5).

Otro de los pacientes en el que el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4) se presenta en la Figura 18. Se trata de una mujer de 50 años sin antecedentes neoplásicos que debutó con una masa o conglomerado adenopático en región axilar y supraclavicular izquierda de adenocarcinoma de TOD; las pruebas de imagen realizadas habían sido negativas para el tumor primario. La PET ^{18}F -FDG detectó varias lesiones hipermetabólicas: la de mayor tamaño se localizaba en la axila y cola de la mama izquierdas; otro conglomerado adenopático se situaba en la región supra y retroclavicular izquierda; lesiones de menor tamaño se localizaban entre ambos conglomerados adenopáticos; y 2 acúmulos en esqueleto, situados en el cuerpo de la 5ª vértebra lumbar (L5) y arco posterior de la 4ª vértebra lumbar (L4). El informe de la PET ^{18}F -FDG sugirió que el tumor primario podría encontrarse englobado en la primera de las lesiones descritas —cola de la mama izquierda— con adenopatías perilesionales y axilares homolaterales afectadas, así como supraclaviculares, y metástasis óseas. Tras la PET ^{18}F -FDG, se decidió verificar la presencia de dichas lesiones mediante biopsia y cirugía, confirmándose la presencia de un tumor primario en la mama izquierda y lesiones malignas en las localizaciones descritas por la PET ^{18}F -FDG, por lo que la PET ^{18}F -FDG resultó VP para el tumor primario sugerido. Como consecuencia de los datos aportados por la PET ^{18}F -FDG se inició un tratamiento quimioterápico dirigido frente a un

adenocarcinoma de mama, modificando la intención curativa del tratamiento a paliativa. Por ello, la PET ^{18}F -FDG tuvo un impacto elevado sobre el manejo del paciente y el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4), sin embargo consideró que no fue nada útil en los resultados (eficacia en los resultados o nivel 5).

Finalmente, la Figura 19 muestra otro paciente en el que el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4). Se trata de un varón de 51 años sin antecedentes neoplásicos que debutó con 2 metástasis cerebrales —en región frontal posterior derecha y pre-frontal basal derecha— de adenocarcinoma de TOD; las pruebas de imagen realizadas —TAC tóraco-abdominal— fueron negativas para el tumor primario u otras lesiones malignas, exceptuando las lesiones cerebrales. En la PET ^{18}F -FDG se visualizaron las 2 lesiones cerebrales y, además, se detectaron varias lesiones hipermetabólicas intratorácicas y supraclaviculares derechas, la más grande situada por debajo y detrás del hilio derecho, posiblemente a nivel del bronquio intermediario, y otras localizadas en ganglios interlobares izquierdos, paratraqueales inferiores derechos, y supraclaviculares derechos. El informe de la PET ^{18}F -FDG sugirió la presencia de lesiones probablemente malignas en dichas localizaciones, sugiriendo que la lesión primitiva podría corresponder a un carcinoma broncopulmonar situado a la altura del bronquio intermediario del pulmón derecho. El resultado de la PET ^{18}F -FDG se verificó mediante seguimiento

y otros procedimientos de imagen, confirmándose la presencia de un tumor primario pulmonar en la localización descrita, por lo que la PET ^{18}F -FDG resultó VP para el tumor primario sugerido; además se confirmó la malignidad de las otras lesiones pulmonares como había indicado la PET ^{18}F -FDG. La PET ^{18}F -FDG tuvo un impacto elevado sobre el manejo del paciente —cambió la intención de tratamiento de indecisión a tratamiento precoz paliativo— y el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3), como en la decisión terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4), y en los resultados (eficacia en los resultados o nivel 5).

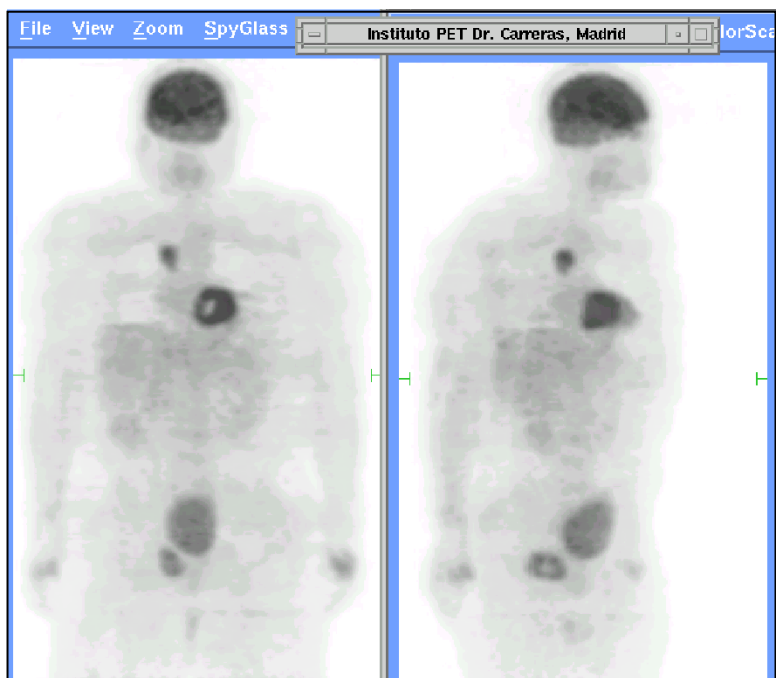


FIGURA 17. Paciente varón de 50 años que debutó con una masa en el músculo obturador interno derecho de carcinoma indiferenciado de TOD. La TAC toraco-abdominal y la panendoscopia fueron negativas para el tumor primario, aunque la TAC detectó un nódulo pulmonar en lóbulo superior derecho sugerente de malignidad. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario pulmonar en lóbulo superior derecho —donde la TAC había detectado el nódulo. Se inició tratamiento quimioterápico frente a carcinoma de pulmón, por lo que el impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG fue elevado. El médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4).

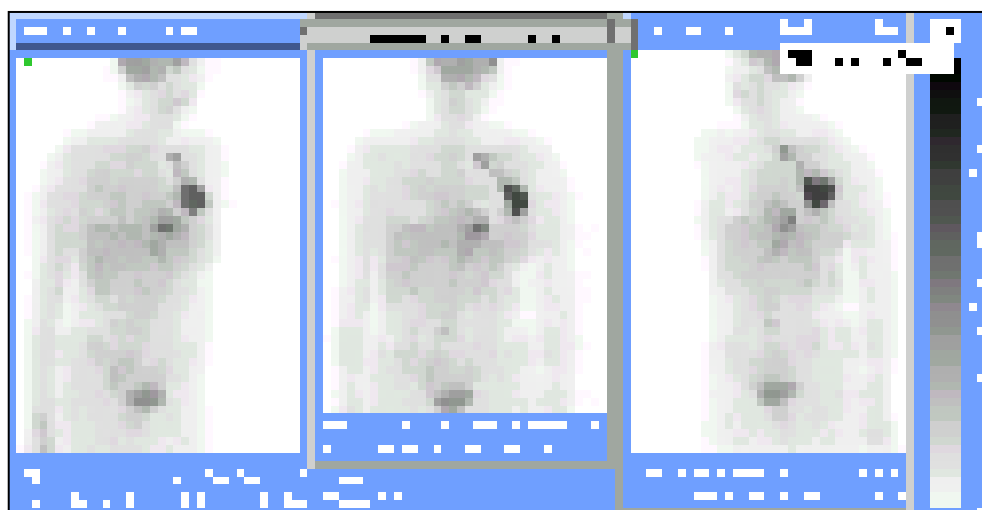


FIGURA 18. Paciente mujer de 50 años que debutó con una adenopatía axilar y supraclavicular izquierda de adenocarcinoma de TOD. Los procedimientos de imagen fueron negativos para el tumor primario. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario en mama izquierda, englobado dentro de un conglomerado adenopático situado en axila y cola de la mama izquierda. Además detectó otro conglomerado en región supra y retroclavicular izquierda, lesiones de menor tamaño entre ambos conglomerados, y lesiones óseas en L4 y L5. Se inició tratamiento quimioterápico frente a adenocarcinoma de mama, por lo que el impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG fue elevado. El médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3) como terapéutica (eficacia terapéutica o nivel 4).

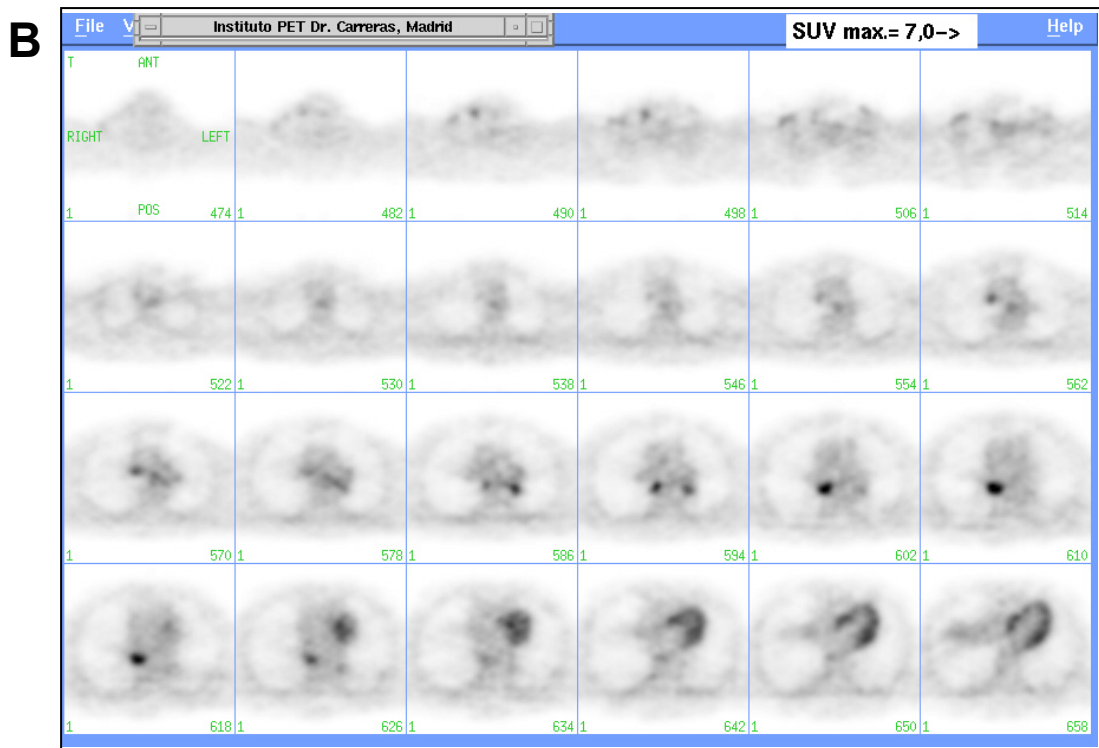
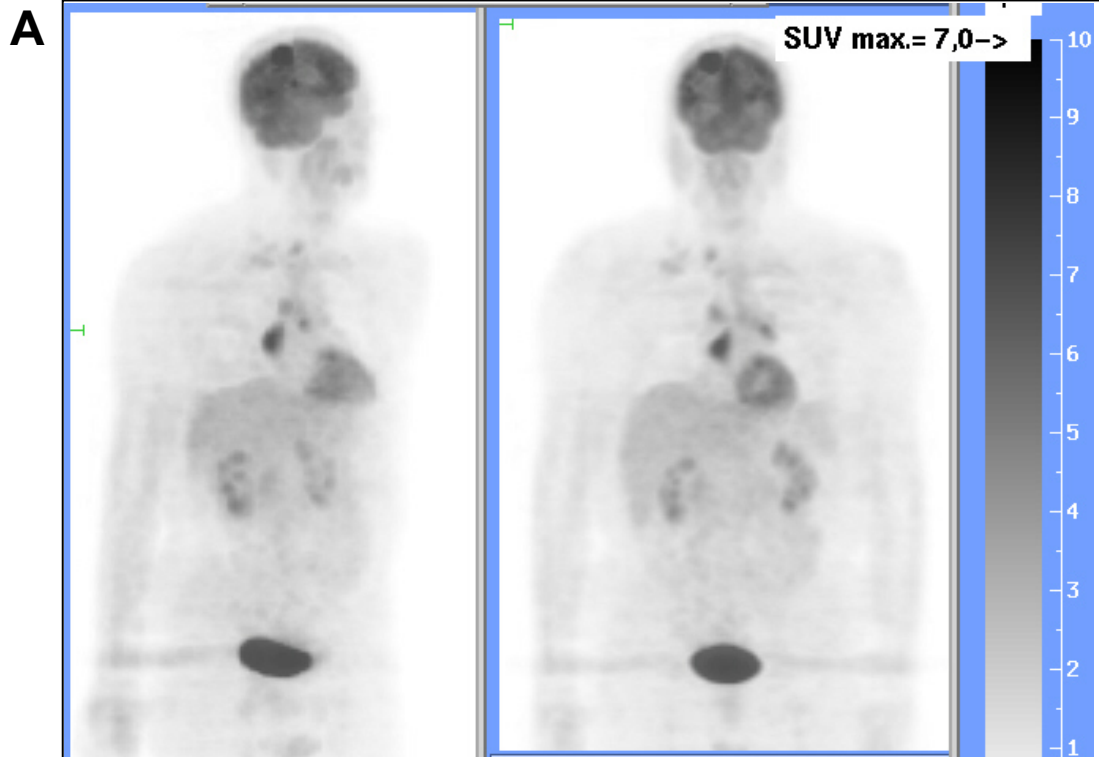


FIGURA 19. Paciente varón de 51 años que debutó con 2 metástasis cerebrales de adenocarcinoma de TOD. Los procedimientos de imagen fueron negativos para el tumor primario. La PET ^{18}F -FDG detectó correctamente un tumor primario en pulmón derecho, situado a nivel del bronquio intermedio de este pulmón. Además detectó otras lesiones en ganglios interlobares izquierdos, paratraqueales inferiores derechos, y supraclaviculares derechos. Se presentan las imágenes de la PET ^{18}F -FDG en proyección volumétrica (A) y los cortes transaxiales de la región torácica (B). Se inició tratamiento paliativo frente a adenocarcinoma de pulmón, por lo que el impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG fue elevado. El médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido muy útil tanto en la decisión diagnóstica (eficacia en el juicio diagnóstico), como terapéutica (eficacia terapéutica), y en los resultados (eficacia en los resultados).

6.2.5 Análisis Comparativo entre la Evaluación del Impacto y de la Eficacia

Aunque podría considerarse que la valoración del impacto de la PET ¹⁸F-FDG sobre el manejo, según la clasificación de Hicks et al. (169,170), equivale a la evaluación de la eficacia terapéutica o nivel 4, según el modelo de Fryback y Thornbury (162), en nuestro estudio se han aplicado ambas clasificaciones en la evaluación de aspectos diferentes, como se ha explicado en el apartado de Métodos. En la valoración del impacto se han analizado exclusivamente los cambios en la intención o modalidad de tratamiento antes y después de la PET ¹⁸F-FDG, mientras que con la evaluación de la eficacia se han analizado las opiniones de los médicos remitentes en cuanto a la utilidad de la PET ¹⁸F-FDG en las decisiones de manejo, es decir, su eficacia terapéutica o nivel 4. Los resultados obtenidos en la valoración mediante ambas clasificaciones son similares, aunque se observan leves diferencias atribuibles a que se valoran aspectos diferentes. La Tabla 31 presenta un análisis comparativo de los resultados de la valoración mediante ambas clasificaciones. El número total de pacientes en los que la PET ¹⁸F-FDG tuvo un impacto alto (n = 38) o moderado (n = 2) fue de 40 pacientes (65,57%) de los 61 analizados, mientras que los médicos remitentes consideraron que la PET ¹⁸F-FDG fue muy útil (n = 34) o moderadamente útil (n = 5) en sus decisiones respecto al manejo de sus pacientes en 39 casos (63,93%) de los 61 analizados. Para simplificar la valoración de las diferencias se consideró que las categorías “impacto alto” o “impacto moderado” eran equivalentes indistintamente a las categorías “muy útil” o “moderadamente útil” de la evaluación de la eficacia terapéutica, aunque esto no fuera cierto en

sentido estricto. Se encontró que en 7 pacientes (11,47%) de los 61 analizados hubo discrepancias entre ambas valoraciones: en 3 pacientes con impacto alto el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG no había sido útil; en 1 paciente con impacto moderado el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG no había sido útil; y, finalmente, en 3 pacientes con un impacto bajo el médico remitente consideró que la PET ^{18}F -FDG había sido moderadamente útil. No obstante, se consideró que estas discrepancias encontradas entre ambas valoraciones podrían estar en relación con los diferentes criterios aplicados en cada caso y no afectaba a la validez de los resultados, ya que en 54 pacientes (88,52%) de los 61 casos analizados las valoraciones fueron concordantes.

TABLA 31

Coincidencias y Discrepancias entre la Valoración del Impacto y la Evaluación de la Eficacia Terapéutica

criterio	Valoración del impacto	Evaluación de la eficacia terapéutica (nivel 4)
Clasificación o modelo	Clasificación de Hicks et al. (169, 170)	Modelo de Fryback y Thornbury (162)
Definición	Influencia de la PET ¹⁸ F-FDG sobre el manejo de los pacientes e intención de tratamiento, o la modalidad de tratamiento.	Número o porcentaje de pacientes en los que la imagen fue útil para planificar el manejo y tratamiento de los pacientes, evitó la realización de un procedimiento innecesario, o cambió el tratamiento planificado previo a la imagen.
Método de aplicación en este estudio	Se han valorado cambios en la intención o modalidad de tratamiento* antes y después de la PET ¹⁸ F-FDG	Se han analizado las opiniones de los médicos[†] remitentes o responsables del tratamiento finalmente aplicado en cuanto a la utilidad de la PET ¹⁸ F-FDG en las decisiones de manejo.
Categorías	Impacto alto, moderado, bajo, o no impacto.	Imagen fue muy útil, moderadamente útil, no útil, o desconocido.
Análisis comparativo entre ambas valoraciones	Resultados (valoración del impacto)	
	Nivel de impacto (cambio intención tratamiento)	n [‡]
		n n acumulado alto + mod. [§]
	Impacto alto	38 38
	Impac. moderado	2 40
	Impacto bajo	15 40
	6 40	
Total	61 40	
Resultados (evaluación eficacia terapéutica)		
Utilidad de la imagen (opinión del médico remitente)	n [‡]	
	n n acumulado muy útil + mod.	
Muy útil	34	
Moderadamente útil	1 35	
No útil	3 [¶]	
Moderadamente útil	1 36	
No útil	1 [#]	
Moderadamente útil	3 ^{**}	
No útil	11 39	
Desconocido	1	
No útil	6 39	
Total	61 39	

*Sin tener en cuenta la opinión del médico remitente o responsable del tratamiento finalmente aplicado.

†Sin tener en cuenta si hubo cambios en la intención o modalidad de tratamiento.

‡Número de pacientes

§Corresponde al número acumulado de pacientes que presentaron un impacto alto o moderado, comenzando desde la parte superior.

||Corresponde al número acumulado de pacientes en los que los médicos consideraron que la imagen fue muy útil o moderadamente útil para planificar el manejo del paciente, comenzando desde la parte superior.

¶Tres pacientes con un impacto alto pero en los que el médico consideraba que la imagen no fue útil en las decisiones de manejo.

#Un paciente con un impacto moderado pero en el que el médico consideraba que la imagen no fue útil.

**Tres pacientes con un impacto bajo pero en los que el médico consideraba que la imagen fue moderadamente útil en las decisiones de manejo.

6.2.6 Información Adicional Suministrada por la PET ^{18}F -FDG

La información adicional suministrada por la PET ^{18}F -FDG se analizó en 3 apartados: en primer lugar, en la detección de lesiones no conocidas ni sospechadas previamente; en segundo lugar, en aquellos casos en los que previamente a la PET ^{18}F -FDG se habían detectado lesiones sugerentes de malignidad, se valoró la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para confirmar o descartar la presencia de dichas lesiones malignas; en tercer y último lugar, en aquellos casos en los que previamente a la PET ^{18}F -FDG se habían detectado lesiones dudosas o no concluyentes para malignidad, se valoró la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para diferenciar lesiones benignas de malignas. En los 3 apartados se valoró si los hallazgos de la PET ^{18}F -FDG influyeron en el manejo de los pacientes. Adicionalmente, se analizó en cuántas ocasiones la PET ^{18}F -FDG sugirió que la metástasis de TOD, con biopsia positiva para malignidad, podría estar próximo a un tumor primario no detectado por otros procedimientos.

En primer lugar, la PET ^{18}F -FDG sugirió la presencia de lesiones adicionales en 36 pacientes (52,94%), como se muestra en la Tabla 32; en 27 pacientes (39,71%) no se detectaron lesiones adicionales sugerentes de malignidad, mientras que en los 5 pacientes restantes (7,35%) las lesiones adicionales detectadas fueron dudosas para malignidad. Tras la confirmación (Tabla 33), en 29 pacientes (42,6%) se consideró que las lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG eran VP para malignidad, en 4 pacientes (5,9%) eran FP, en 4 pacientes (5,9%) eran FN, en 25 pacientes (36,8%) VN, y otros resultados en 6 pacientes (6,8%). Por otra

parte, se analizó en cuántos pacientes una de las lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG resultó ser el tumor primario tras la confirmación, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 34. En 10 pacientes (14,71%) una de las lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG se confirmó como el tumor primario; en 2 pacientes (2,94%) una de las lesiones adicionales detectadas se sugirió como tumor primario, pero se confirmó como lesión metastásica, sin evidencia de tumor primario; en 9 pacientes (13,23%) las lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG se sugirieron como metastásicas y se confirmaron, igualmente sin evidencia de tumor primario; en 1 paciente (1,47%) las lesiones adicionales detectadas por PET ^{18}F -FDG se sugirieron como metastásicas, pero 1 de ellas se confirmó como tumor primario; y en 46 pacientes (67,65%) se produjeron otras situaciones. Finalmente, se observó que en 26 pacientes (38,23%) la detección de lesiones adicionales mediante PET ^{18}F -FDG modificó el manejo, como muestra la Tabla 35; en 36 pacientes (52,94%) el manejo no se modificó como consecuencia de este hecho; y en los 6 pacientes restantes (8,82%) se desconoce si el manejo se modificó de alguna manera por la detección de lesiones adicionales.

TABLA 32Lesiones Adicionales Sugerentes de Malignidad Detectadas mediante PET ¹⁸F-FDG*

Hallazgo de la PET ¹⁸ F-FDG	Resultados	
	n [†]	%
No se detectan lesiones adicionales	27	39,71
1 lesión adicional	12	17,65
Se detectan lesiones adicionales	7	36
2 lesiones adicionales	7	10,29
≥3 lesiones adicionales	17 [‡]	25,00
Se detectan lesiones dudosas para malignidad	5	7,35

*Lesiones no conocidas previamente a la PET ¹⁸F-FDG.

†Número de pacientes de los 68 incluidos en el estudio.

‡En estos 17 pacientes, el número total de lesiones adicionales detectadas por PET ¹⁸F-FDG fue: 3 lesiones en 6 pacientes; 4 lesiones en 1 paciente; 5 lesiones en 2 pacientes; 6 lesiones en 2 pacientes; 7 lesiones en 2 pacientes; 8 lesiones en 1 paciente; 11 lesiones en 1 paciente; y 20 lesiones en 2 pacientes.**TABLA 33**Confirmación de las Lesiones Adicionales Detectadas mediante PET ¹⁸F-FDG*

	Presencia de una lesión maligna primaria o metastásica (tras prueba de confirmación)			
	Presente	Ausente	Otros	Totales
Positivo (sugiere 1 lesión maligna)	29 [†] (42,6%)	4 [‡] (5,9%)	—	33 (48,5%)
Negativo (no sugiere lesiones malignas)	4 [§] (5,9%)	25 (36,8%)	—	29 (42,6%)
Mezcla VP y FP	—	—	1 (1,5%)	1 (1,5%)
No confirmados pero aceptados como VP	—	—	1 (1,5%)	1 (1,5%)
No confirmados	—	—	4 (5,9%)	4 (5,9%)
Totales	33 (48,5%)	29 (42,6%)	6 (8,8%)	68 (100%)

*Presentados en número de pacientes y % de los 68 incluidos en el estudio.

†Verdadero positivo (VP)

‡Falso positivo (FP)

§Falso negativo (FN)

||Verdadero negativo (VN)

TABLA 34Lesiones Adicionales Detectadas por PET ¹⁸F-FDG y Presencia de Tumor Primario*

Informe PET ¹⁸ F-FDG y confirmación del tumor primario	Resultados	
	n [†]	%
Una de las lesiones adicionales detectadas por PET ¹⁸ F-FDG se sugiere como tumor primario y se confirma	10	14,71
Una de las lesiones adicionales detectadas por PET ¹⁸ F-FDG se sugiere como tumor primario, pero se confirma como lesiones metastásicas, sin evidencia de tumor primario	2	2,94
Las lesiones adicionales detectadas por PET ¹⁸ F-FDG se sugiere que son metastásicas y se confirma, sin evidencia de tumor primario	9	13,23
Las lesiones adicionales detectadas por PET ¹⁸ F-FDG se sugieren como metastásicas, pero 1 de ellas se confirma como tumor primario	1	1,47
Otros	46	67,65

*Se analizan las lesiones no conocidas previamente a la PET ¹⁸F-FDG y aquellos casos en los que la PET ¹⁸F-FDG sugiere que podrían corresponder al tumor primario

TABLA 35Influencia sobre el Manejo de las Lesiones Adicionales Detectadas por PET ¹⁸F-FDG

Manejo modificado debido a lesiones adicionales detectadas*	Resultados	
	n [†]	%
Sí	26	38,23
No	36	52,94
Desconocido	6	8,82

*Sin tener en cuenta si la PET ¹⁸F-FDG detecta el tumor primario o no.

[†]Número de pacientes; en total se analizaron 68 pacientes.

En segundo lugar, se valoró la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para definir la naturaleza benigna o maligna de lesiones sugerentes de malignidad, conocidas previamente a la PET ^{18}F -FDG, y que se habían detectado mediante otros procedimientos de imagen. En 51 pacientes (75,00%) no se había detectado la presencia de lesiones sugerentes de malignidad con anterioridad a la PET ^{18}F -FDG. En los 15 pacientes (22,06%) en los que sí se conocía la presencia de lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG, el estudio PET ^{18}F -FDG sugirió que se trataba de lesiones malignas en 10 pacientes (14,71%), benignas en 4 pacientes (5,88%), y mezcla de benignas y malignas en 1 paciente (1,47%), como muestra la Tabla 36; otras situaciones se produjeron en los 2 pacientes restantes. La Tabla 37 muestra en cuántas ocasiones la PET ^{18}F -FDG acertó en su valoración de la malignidad o benignidad de estas lesiones. De los 10 pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG sugirió la probable malignidad de las lesiones, fue VP en 9; pero, sobre todo, hay que destacar que en 2 pacientes de los 4 en los que la PET ^{18}F -FDG sugirió la probable benignidad de las lesiones sugeridas como malignas previamente a la PET ^{18}F -FDG, el resultado de la PET ^{18}F -FDG fue VN, es decir, descartó adecuadamente la presencia de lesiones malignas. Finalmente, la Tabla 38 presenta un resumen de la aportación de la PET ^{18}F -FDG a la valoración de las lesiones sugeridas como malignas previamente a la PET ^{18}F -FDG. En 12 pacientes la PET ^{18}F -FDG ayudó a definir la benignidad o malignidad de estas lesiones; estos 12 pacientes representan sólo el 17,65% de los 68 casos incluidos en el estudio. Sin embargo, si se excluyen los 51 casos que no presentaban lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG, los 12 pacientes representan el 70,59% de los que tenían dichas alteraciones (12/17).

TABLA 36

Valoración de la PET ¹⁸F-FDG de las Lesiones Sugeridas como Malignas por Otros Procedimientos de Imagen Realizados Previamente a la PET ¹⁸F-FDG

Presencia de lesiones sugerentes de malignidad por otros procedimientos de imagen previo a PET ¹⁸ F-FDG	Según la PET ¹⁸ F-FDG la lesión es sugerente de	Resultado			
		n*	%	n*	%
No	—	51	75,00	51	75,00
	Malignidad	10	14,71		
Sí	Benignidad	4	5,88	15	22,06
	Unas como benignas y otras como malignas	1	1,47		
Desconocido	—	2	2,94	2	2,94

*Número de pacientes; se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 37

Confirmación de la Valoración de la PET ¹⁸F-FDG de las Lesiones Sugeridas como Malignas por Otros Procedimientos de Imagen Realizados Previamente a la PET ¹⁸F-FDG

Presencia de lesiones sugerentes de malignidad por otros procedimientos	Según la PET ¹⁸ F-FDG la lesión es sugerente de	Confirmación	Resultado	
			n*	%
No	—	—	51	75,00
	Malignidad	VP	9 [†]	13,23
		FP	0	0
		VN	2	2,94
Sí	Benignidad	FN	1	1,47
		Aciertos	1	1,47
	Unas como benignas y otras como malignas	Desaciertos	0	0
No confirmado [‡]	—	—	4 [‡]	5,88

*Número de pacientes; se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

[†]De estos 9 pacientes, en 6 casos la PET ¹⁸F-FDG sugiere además que podría corresponder al tumor primario y acierta.

[‡]Incluye 2 pacientes en los que no se confirmó la valoración de la PET ¹⁸F-FDG, y 2 pacientes en los que se desconoce si presentaban lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ¹⁸F-FDG.

VP = verdadero positivo; FP = falso positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo.

TABLA 38

Resumen de la Aportación de la PET ¹⁸F-FDG a la Valoración de Lesiones Sugerentes de Malignidad por Otros Procedimientos de Imagen Realizados Previamente a la PET ¹⁸F-FDG

Presencia de lesiones sugerentes de malignidad por otros procedimientos	PET ¹⁸ F-FDG ayudó a definir benignidad o malignidad de las lesiones	Resultados	
		n*	%
No	—	51	75,00
Sí	Sí	12 [†]	17,65
	No	1	1,47
Desconocido [‡]	—	4 [‡]	5,88

*Número de pacientes; se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

[†]En 12 pacientes la PET ¹⁸F-FDG ayudó a definir la benignidad o malignidad de las lesiones; estos 12 pacientes representan solo el 17,65% de los 68 casos incluidos en el estudio. Sin embargo, si se excluyen los 51 casos que no presentaban lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ¹⁸F-FDG, los 12 pacientes en cuestión representan el 70,59% de los que tenían dichas alteraciones (12/17).

[‡]Incluye 2 pacientes en los que no se confirmó la valoración de la PET ¹⁸F-FDG, y 2 pacientes en los que se desconoce si presentaban lesiones sugerentes de malignidad previamente a la PET ¹⁸F-FDG.

En tercer y último lugar, se valoró la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para diferenciar lesiones benignas de malignas, en aquellos casos en los que previamente a la PET ^{18}F -FDG se habían detectado lesiones dudosas o no concluyentes para malignidad. En 60 pacientes (88,23%) no se había detectado la presencia de lesiones dudosas para malignidad con anterioridad a la PET ^{18}F -FDG. En los 8 pacientes (11,76%) en los que sí se conocía la presencia de lesiones dudosas para malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG, el estudio PET ^{18}F -FDG sugirió que se trataba de lesiones malignas en 2 pacientes (2,94%), benignas en 5 pacientes (7,35%), e inespecíficas en 1 paciente (1,47%), como muestra la Tabla 39. La Tabla 40 muestra en cuántas ocasiones la PET ^{18}F -FDG acertó en su valoración de la malignidad o benignidad de estas lesiones. En los 2 pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG sugirió la probable malignidad de las lesiones fue VP; pero, sobre todo, hay que destacar que en los 5 pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG sugirió la probable benignidad de las lesiones dudosas para malignidad previamente a la PET ^{18}F -FDG, el resultado de la PET ^{18}F -FDG fue VN, es decir, descartó adecuadamente la presencia de lesiones malignas. Para terminar, se observó que la PET ^{18}F -FDG ayudó a definir la naturaleza benigna o maligna de las lesiones en 8 pacientes (11,76%), tal como muestra la Tabla 41.

TABLA 39

Valoración de la PET ¹⁸F-FDG de las Lesiones Dudosas para Malignidad por Otros Procedimientos de Imagen Realizados Previamente a la PET ¹⁸F-FDG

Presencia de lesiones dudosas para malignidad por otros procedimientos de imagen previo a PET ¹⁸ F-FDG	Según la PET ¹⁸ F-FDG la lesión es sugerente de	Resultado			
		<i>n</i> *	%	<i>n</i> *	%
No	—	60	88,23	60	88,23
	Malignidad	2	2,94		
Sí	Benignidad	5	7,35	8	11,76
	Inespecíficas	1	1,47		

*Número de pacientes, se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 40

Confirmación de la Valoración de la PET ¹⁸F-FDG de las Lesiones Dudosas para Malignidad por Otros Procedimientos de Imagen

Presencia de Lesiones dudosas para malignidad por otros procedimientos	Según la PET ¹⁸ F-FDG la lesión es sugerente de	Confirmación	Resultado	
			<i>n</i> *	%
No	—	—	60	88,23
	Malignidad	VP	2	2,94
Sí	Benignidad	FP	0	0
		VN	5	7,35
	Inespecíficas	FN	0	0
		VN	1	1,47

*Número de pacientes, se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

VP = verdadero positivo; FP = falso positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo.

TABLA 41

Resumen de la Aportación de la PET ¹⁸F-FDG a la Valoración de Lesiones Dudosas para Malignidad Previo a PET ¹⁸F-FDG

Presencia de lesiones dudosas para malignidad por otros procedimientos	PET ¹⁸ F-FDG ayudó a definir benignidad o malignidad de las lesiones	Resultados	
		<i>n</i> *	%
No	—	60	88,23
Sí	Sí [†]	8	11,76
	No	0	0

*Número de pacientes, se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

[†]En ningún paciente estas lesiones resultaron corresponder al tumor primario y la PET ¹⁸F-FDG acertó al no sugerir como primario ninguna de estas lesiones.

Adicionalmente, se analizó en cuántas ocasiones la PET ^{18}F -FDG sugirió que la metástasis de TOD, con biopsia positiva para malignidad, podría estar próximo a un tumor primario no detectado por otros procedimientos. La Tabla 42 muestra que en 8 pacientes (11,76%) la PET ^{18}F -FDG sugiere que la masa metastásica engloba a un posible tumor primario, mientras que en otros 3 pacientes (4,41%) la metástasis de TOD está en íntima relación con un posible tumor primario; en los 57 pacientes restantes (83,82%), la metástasis de TOD no presenta ninguna relación con el tumor primario desde el punto de vista de la PET ^{18}F -FDG. Tras la confirmación, se observa que en 9 pacientes (13,23%) la metástasis de TOD estaba englobada o en íntima relación con el tumor primario, que fue detectado correctamente por PET ^{18}F -FDG (Tabla 43). En un paciente la PET ^{18}F -FDG fue FP, y en otro paciente, en el que la PET ^{18}F -FDG sugería que la metástasis estaba en íntima relación con el tumor primario, no se pudo obtener la confirmación.

TABLA 42Valoración de la PET ¹⁸F-FDG de la Metástasis de TOD y Relación con el Tumor Primario

La PET ¹⁸ F-FDG sugiere la metástasis de TOD como T primario	Resultado				
	<i>n</i> *	%	<i>n</i> *	%	
No	57	83,82	57	83,82	
Sí	La masa metastásica engloba al tumor primario sugerido por PET ¹⁸ F-FDG	8	11,76	11	16,18
	Íntima relación entre la metástasis de TOD y el tumor primario sugerido por PET ¹⁸ F-FDG	3	4,41		

*Número de pacientes, se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.
T = tumor.

TABLA 43Confirmación de la Valoración de la PET ¹⁸F-FDG de las Metástasis de TOD y Relación con el Tumor Primario

La PET ¹⁸ F-FDG sugiere la metástasis de TOD como tumor primario	Confirmación	Resultado		
		<i>n</i> *	%	
No	VN	57	83,82	
Sí	La masa metastásica engloba al tumor primario sugerido por PET ¹⁸ F-FDG	VP [†]	7	10,29
		FP	1	1,47
	Íntima relación entre la metástasis de TOD y el tumor primario sugerido por PET ¹⁸ F-FDG	VP [†]	2	2,94
		FP	0	0
		No confirmado	1	1,47

*Número de pacientes, se presentan los resultados en los 68 pacientes incluidos en el estudio.

[†]En estos 9 pacientes (13,23%) la metástasis de TOD estaba englobada o en íntima relación con el tumor primario, que fue detectado correctamente por PET ¹⁸F-FDG.

VP = verdadero positivo; FP = falso positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo.

6.2.7 Análisis de la Supervivencia. Predicción de Supervivencia con PET ¹⁸F-FDG

Los datos de supervivencia fueron analizados con una fecha de cierre del 1 de noviembre del 2003. Por ello, el seguimiento clínico presentó un rango de 1 – 48 meses (0,08 – 4 años), con una media de 13,90 meses (IC 95%, 0 – 35,02 meses) ó 1,16 años (IC 95%, 0 – 2,92 años), y una mediana (percentil 50) de 9 meses (0,75 años). El seguimiento clínico mínimo exigido fue de 6 meses, exceptuando 9 pacientes en los que se obtuvo confirmación del resultado de la PET ¹⁸F-FDG pero que fallecieron antes de completar ese seguimiento.

La Figura 20 muestra la curva de supervivencia mediante el método de Kaplan–Meier en los 68 pacientes incluidos en el estudio. La supervivencia acumulada a los 6 meses fue de 88,23%, al año fue del 44,12%, a los 2 años fue del 19,12%, y a los 3 años del 4,41%. La mediana de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan–Meier fue de 29 meses; por ello, se estima que a los 29 meses sobreviven el 50% de los pacientes y se pueden inferir datos hasta la mediana (29 meses) con poder estadístico. La probabilidad de supervivencia o supervivencia acumulada a los 6, 12, 18, 24, 30, 36, y 42 meses presenta errores estándar <0,20, por lo que la estimación de la supervivencia es precisa.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia teniendo en cuenta los diferentes tipos anatómo-patológicos (Figura 21), el número de territorios linfáticos u órganos afectados por la metástasis de TOD previamente a la PET ^{18}F -FDG (Figura 22), el número de metástasis de TOD diagnosticadas con anterioridad a la PET ^{18}F -FDG (Figura 23–24), o las alteraciones adicionales en las pruebas de imagen conocidas previamente a la PET ^{18}F -FDG (Figura 25–26). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, se observó que la supervivencia fue menor en los pacientes con afectación por la metástasis de TOD en 2 territorios linfáticos u órganos con respecto a aquellos con afectación de un solo territorio (Figura 22). Asimismo, la supervivencia fue menor, aunque no significativa ($P = 0,161$), en los pacientes que presentaban 2 lesiones metastásicas de TOD con respecto a aquellos que presentaban una lesión o bien un conglomerado o masa metastásico (Figura 23). Al analizar este aspecto agrupando los valores en 2 categorías, las diferencias en la supervivencia seguían siendo no significativas ($P = 0,071$), presentando los pacientes que tenían ≥ 2 lesiones metastásicas o un conglomerado o masa metastásico de TOD una supervivencia menor que aquellos con 1 lesión metastásica; no obstante, el valor de P , próximo a 0,05, podría indicar una tendencia (Figura 24).

Por otra parte, se analizó si la aportación de la PET ^{18}F -FDG se asoció de forma significativa con cambios en la supervivencia. Ninguno de los aspectos analizados presentaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, incluyendo el resultado positivo o negativo de la PET ^{18}F -FDG para

el tumor primario sugerido (Figura 27), la presencia o ausencia de enfermedad — tumor primario— tras la confirmación (Figura 28), el resultado VP, FP, VN, o FN de la PET ^{18}F -FDG (Figura 29), y el resultado verdadero —VP y VN— o falso —FP y FN— de la PET ^{18}F -FDG tras la confirmación (Figura 30). Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($P = 0,648$), se observó que la supervivencia fue menor en los pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG presentó un resultado positivo, es decir, sugirió un tumor primario, con respecto a aquellos en los que presentó un resultado negativo; esto podría deberse a que un resultado positivo frecuentemente se relaciona con la presencia de un tumor primario y, posiblemente, con un peor pronóstico (Figura 27). Igualmente, la supervivencia fue menor en los pacientes en los que se confirmó la presencia de un tumor primario con respecto a aquellos en los que no se confirmó ningún tumor primario (Figura 28), con diferencias que tampoco fueron significativas ($P = 0,465$). Al comparar la supervivencia según los resultados VP, FP, VN, o FN de la PET ^{18}F -FDG, se observó una menor supervivencia en los pacientes con resultados FP y FN con respecto a aquellos con resultados VP y VN (Figura 29); aunque las diferencias no fueron significativas ($P = 0,854$), este resultado podría indicar un pronóstico peor en los casos en los que la PET ^{18}F -FDG no acierta en la presencia o ausencia de tumor primario. Los mismos resultados se observan al agrupar estas 4 categorías (VP, FP, VN, FN) en 2, verdadero (VP + VN) o falso (FP + FN), como muestra la Figura 30.

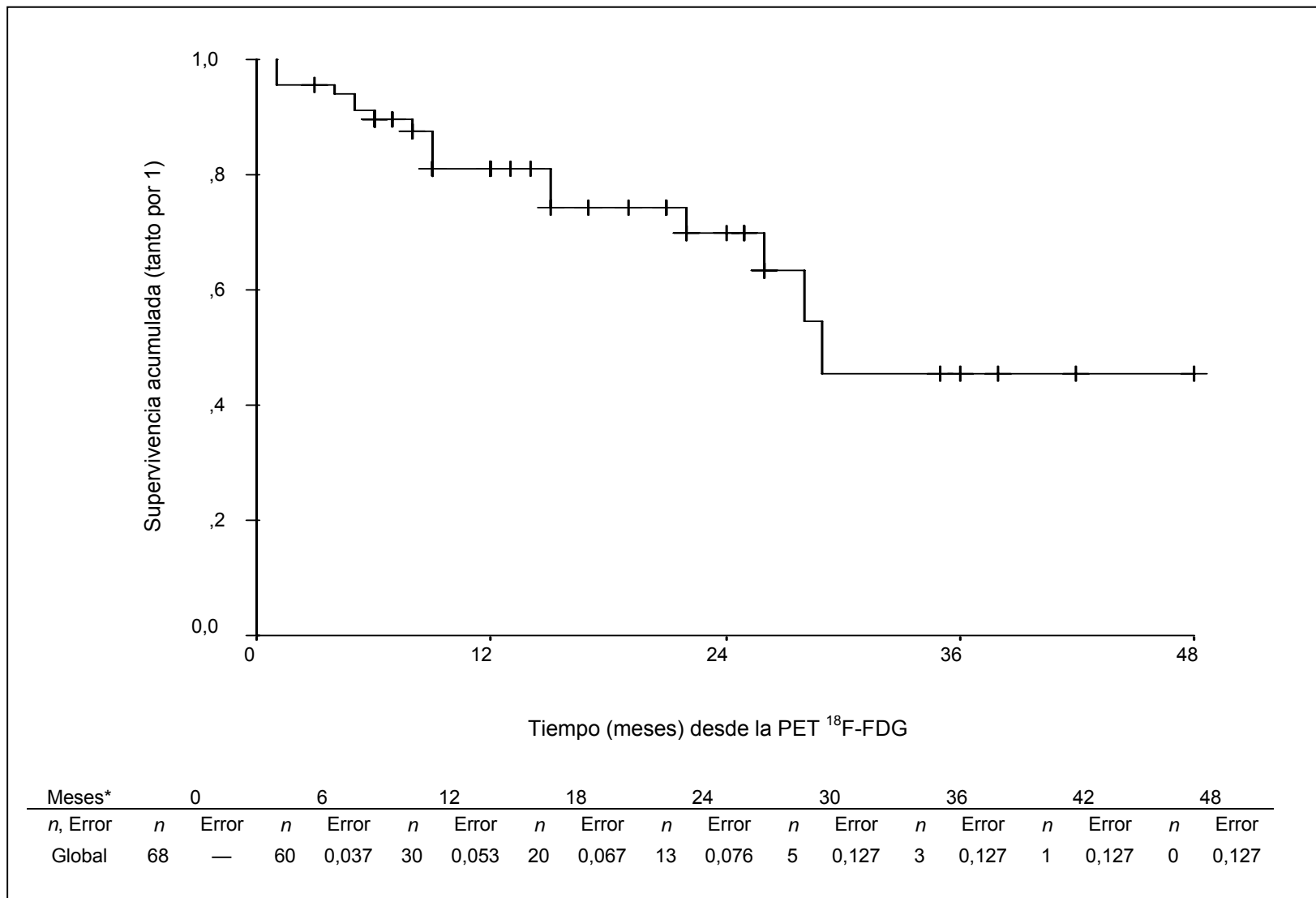
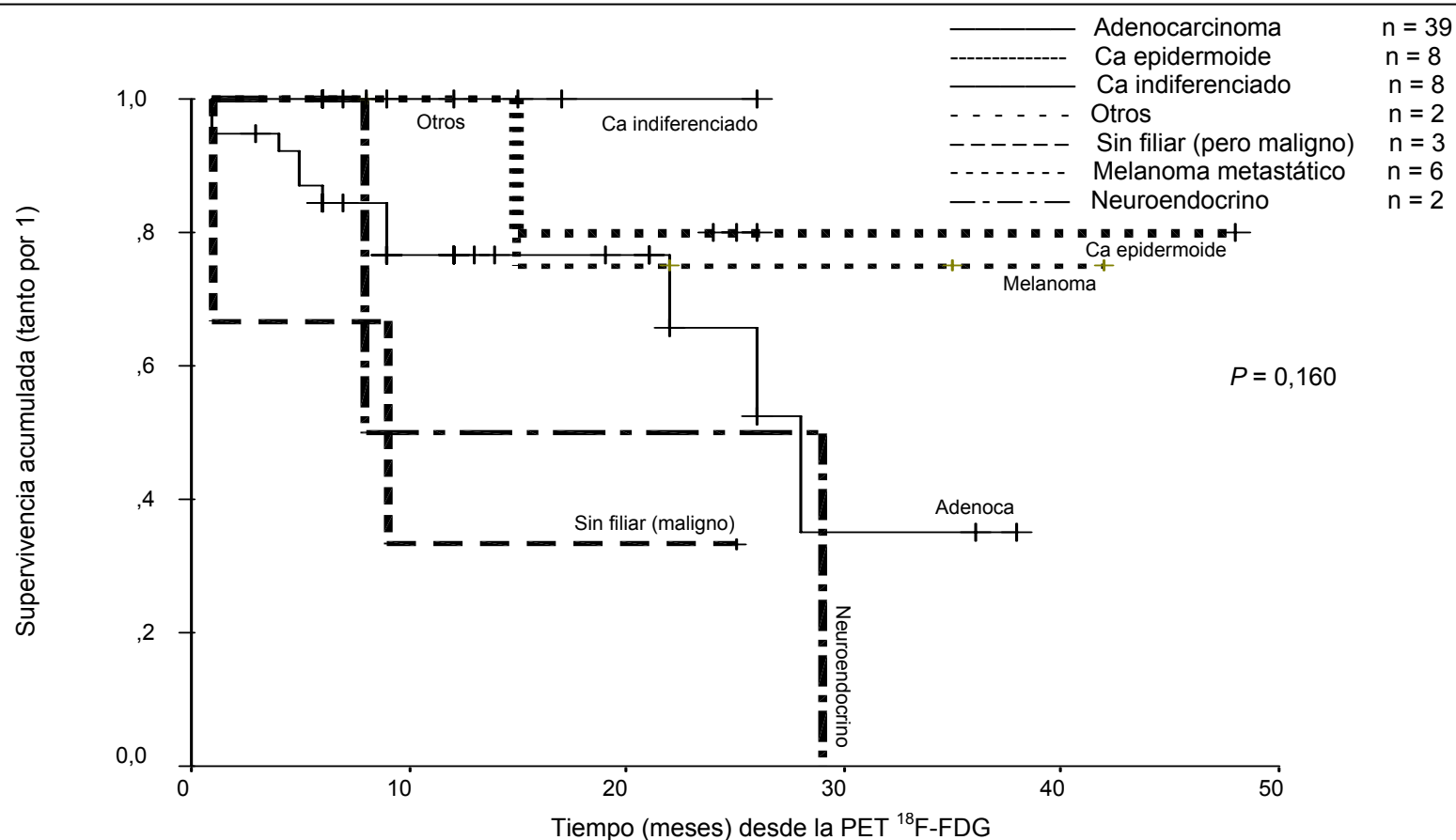


FIGURA 20. Análisis de la supervivencia mediante la curva de Kaplan–Meier en los 68 pacientes incluidos en el estudio. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar (en tanto por 1); Global = Análisis en los 68 pacientes incluidos en el estudio.



Meses*	0	6	12	18	24	30	36	42	48									
<i>n</i> , Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error	<i>n</i>	Error
Adenoca.	39	—	32	0,059	14	0,074	10	0,074	5	0,120	2	0,175	1	0,175	0	0,175	0	—
Ca. epider.	8	—	7	—	5	—	4	0,179	3	0,179	1	0,179	1	0,179	1	0,179	0	0,179
Ca. indifer.	8	—	7	—	3	—	1	—	1	—	0	—	0	—	0	—	0	—
Otros	2	—	1	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
Sin filiar†	3	—	2	0,272	1	0,272	1	0,272	1	0,272	0	0,272	0	—	0	—	0	—
Melanoma	6	—	5	—	4	—	3	0,216	2	0,216	2	0,216	1	0,216	0	0,216	0	—
Neuroendocr.	2	—	2	—	1	0,354	1	0,354	1	0,354	0	—	0	—	0	—	0	—

FIGURA 21. Comparación de la supervivencia entre los pacientes que presentaban diferente anatomía-patológica en la metástasis de TOD. No se observaron diferencias significativas. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; †Sin filiar pero maligno; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar; Adenoca. = adenocarcinoma; Ca. epider. = carcinoma epidermoide; Ca. indifer. = carcinoma indiferenciado; Neuroendocr. = neuroendocrino metastático.

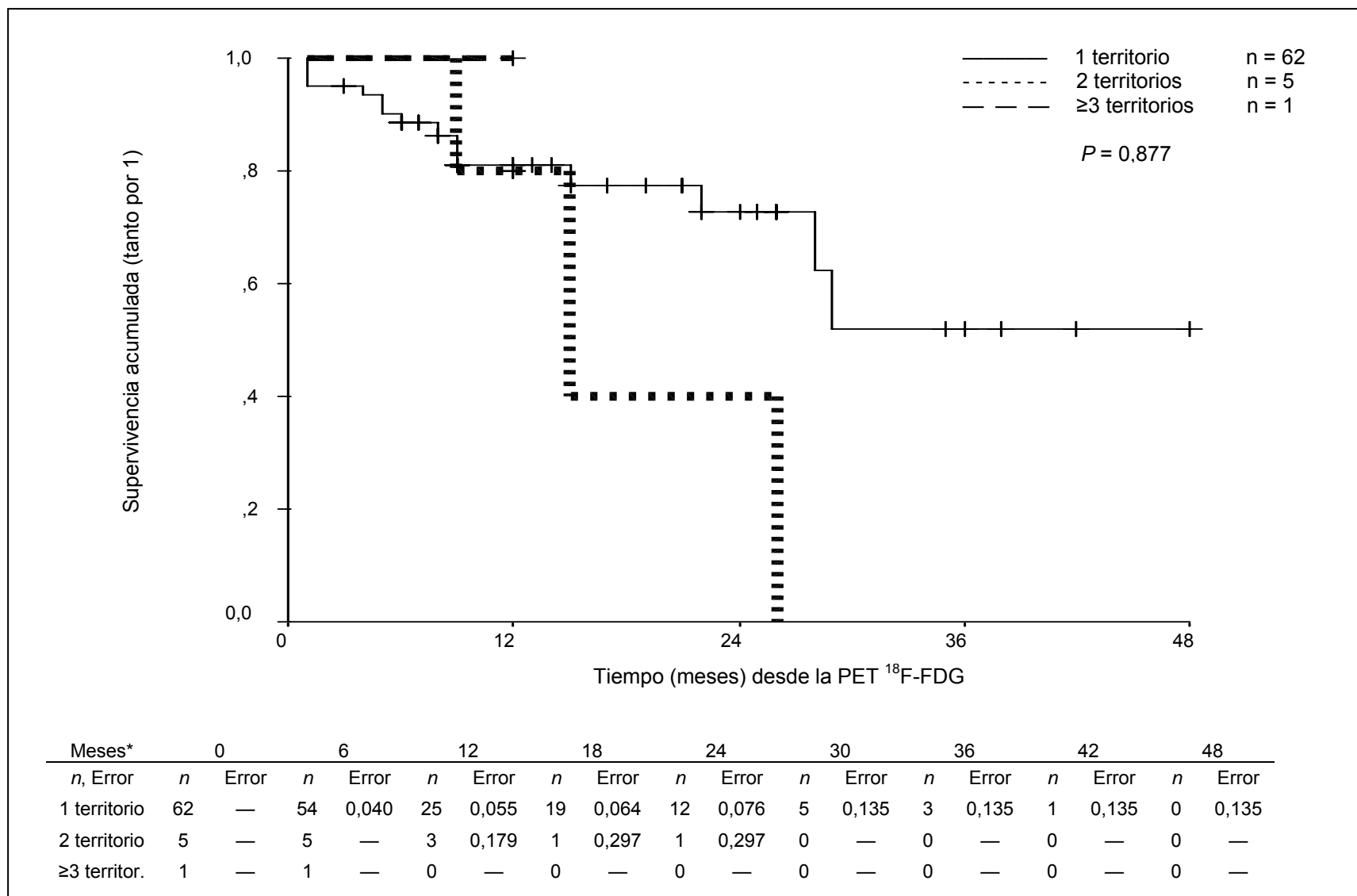


FIGURA 22. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que las metástasis de TOD se localizaban en 1, 2, ó ≥3 territorios linfáticos u órganos. No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el grupo en el que las metástasis estaban localizadas en 2 territorios u órganos. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar (en tanto por 1).

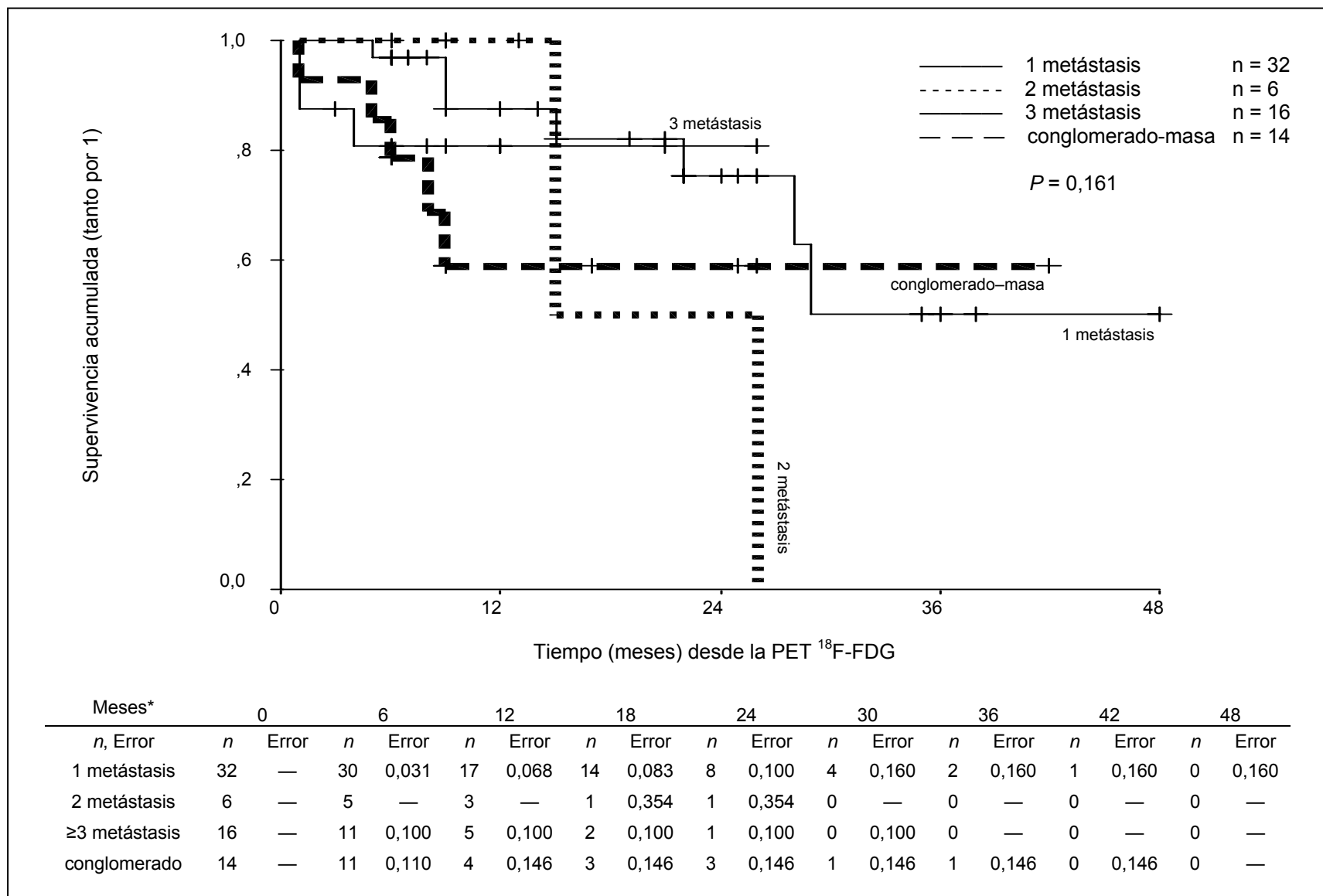


FIGURA 23. Comparación de la supervivencia entre los pacientes que presentaban 1, 2, ≥3 metástasis, o un conglomerado-masa metastático de TOD en los procedimientos diagnósticos previos a la PET ¹⁸F-FDG. No se observaron diferencias significativas. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

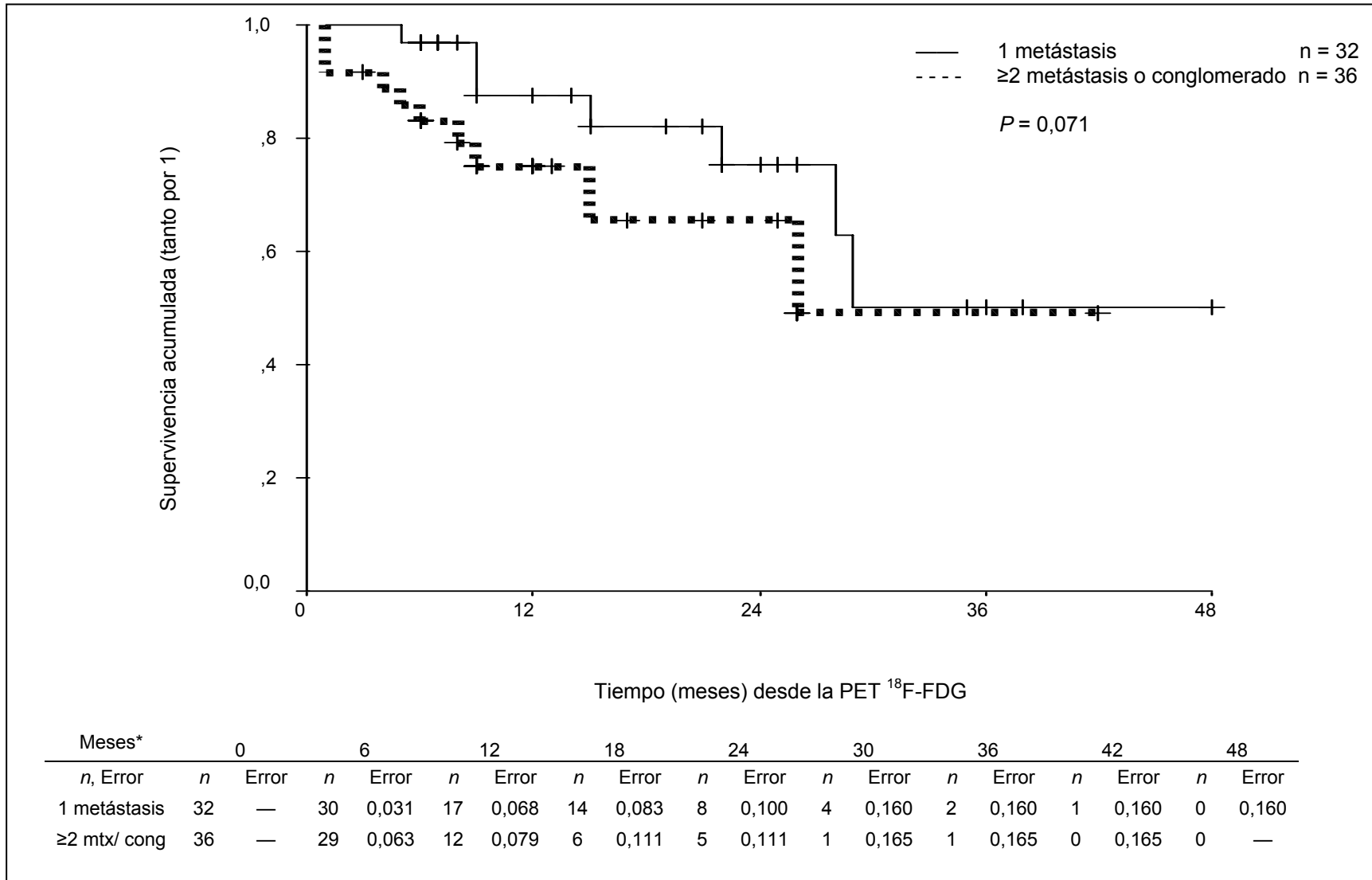


FIGURA 24. Comparación de la supervivencia entre los pacientes que presentaban 1 metástasis, y el grupo de pacientes que incluía a aquellos con ≥ 2 metástasis o un conglomerado-masa metastático de TOD en los procedimientos diagnósticos previos a la PET ^{18}F -FDG. No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el segundo grupo con un valor de P próximo a 0,05. *Meses desde la PET ^{18}F -FDG; n = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

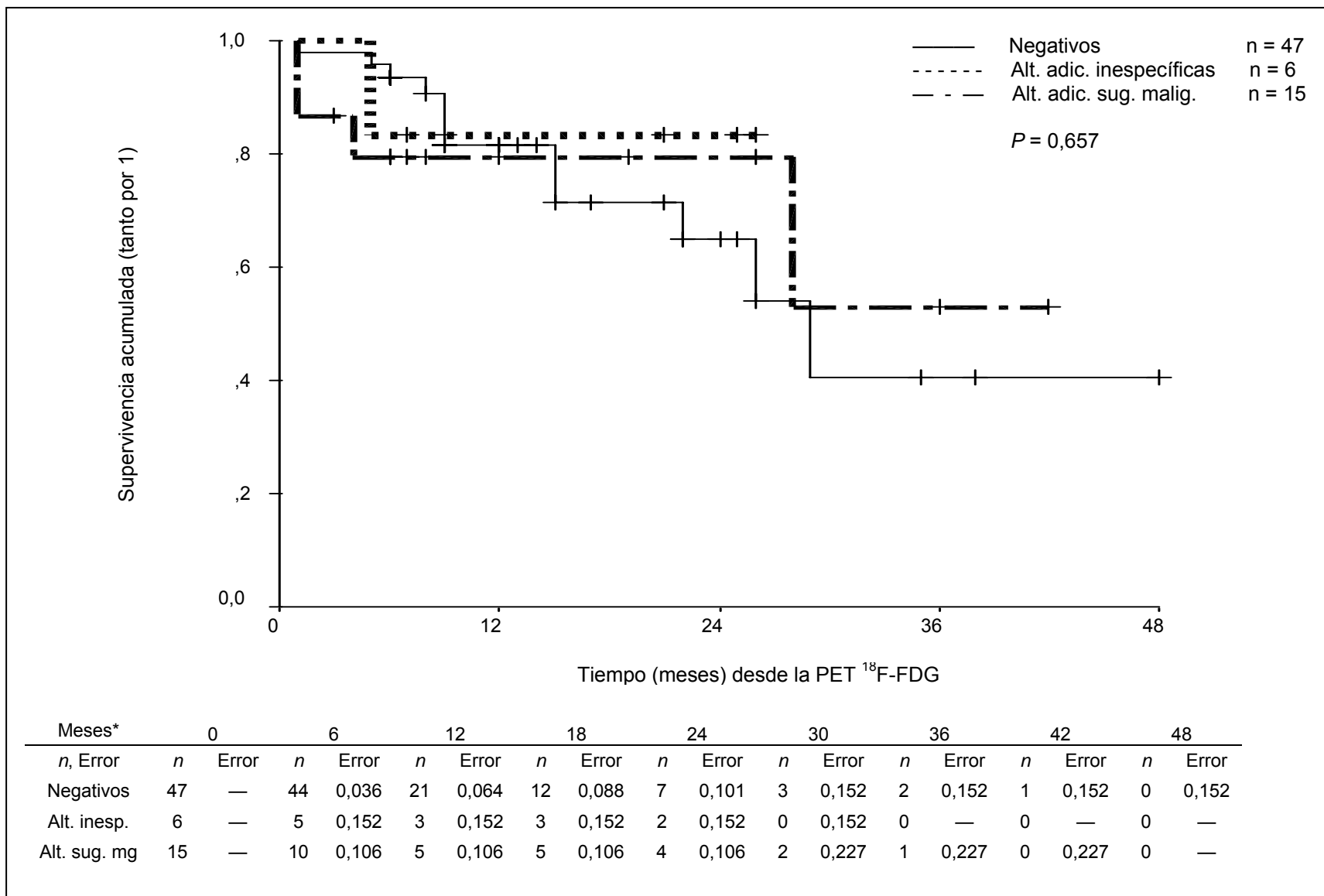
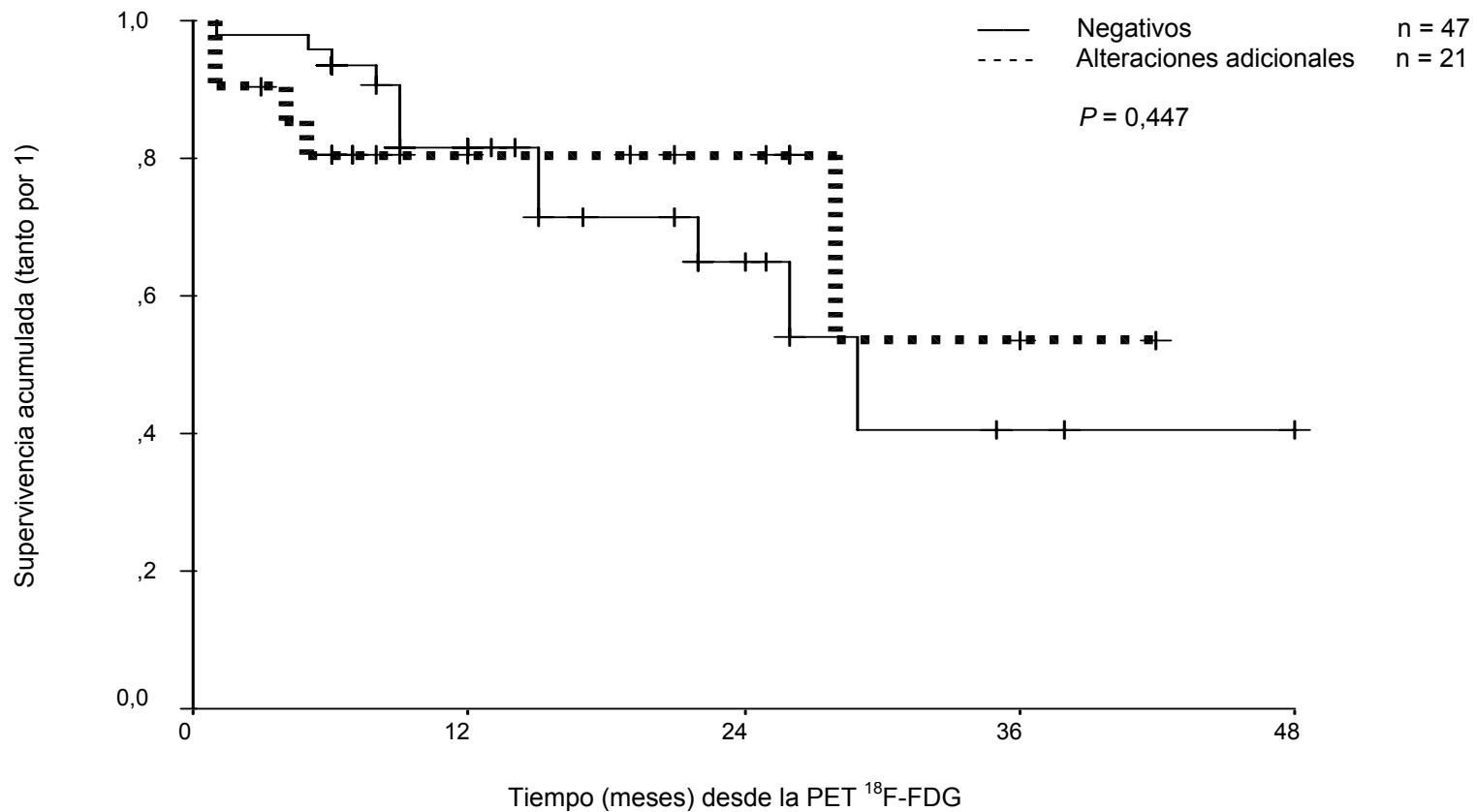


FIGURA 25. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que los procedimientos diagnósticos pre-PET ¹⁸F-FDG: (a) fueron negativos para malignidad, excepto para la metástasis conocida; (b) detectaron alteraciones adicionales inespecificas o no concluyentes para malignidad; y (c) detectaron alteraciones adicionales sugerentes de malignidad. No se observaron diferencias significativas. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.



Meses*	0	6	12	18	24	30	36	42	48
<i>n</i> , Error	<i>n</i>	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error	<i>n</i> Error
Negativo	47	44 0,036	21 0,064	12 0,088	7 0,101	3 0,152	2 0,152	1 0,152	0 0,152
Alt. adic.	21	15 0,088	8 0,088	8 0,088	6 0,088	2 0,227	1 0,227	0 0,227	0 —

FIGURA 26. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que los procedimientos diagnósticos pre-PET ¹⁸F-FDG: (a) fueron negativos para malignidad, excepto para la metástasis conocida; (b) detectaron alteraciones adicionales inespecíficas o no concluyentes para malignidad, o bien detectaron alteraciones adicionales sugerentes de malignidad (tras agrupar todos los pacientes con alteraciones adicionales, a diferencia de la Figura 25). No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el primer grupo. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

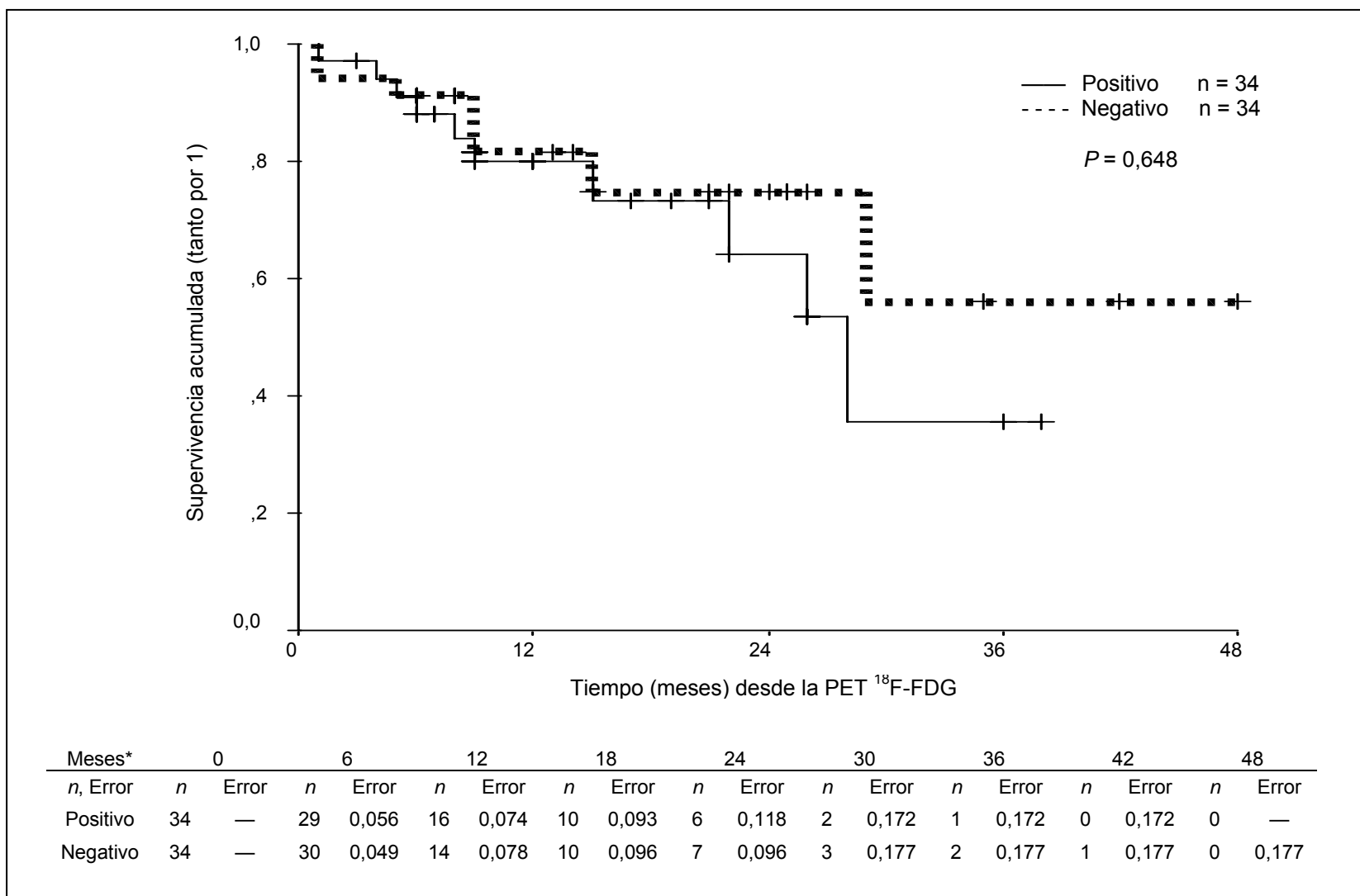


FIGURA 27. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que la PET ¹⁸F-FDG presentó un resultado positivo (sugirió un posible tumor primario) y aquellos en los que presentó un resultado negativo (no sugirió un posible tumor primario). No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el grupo con resultados positivos. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

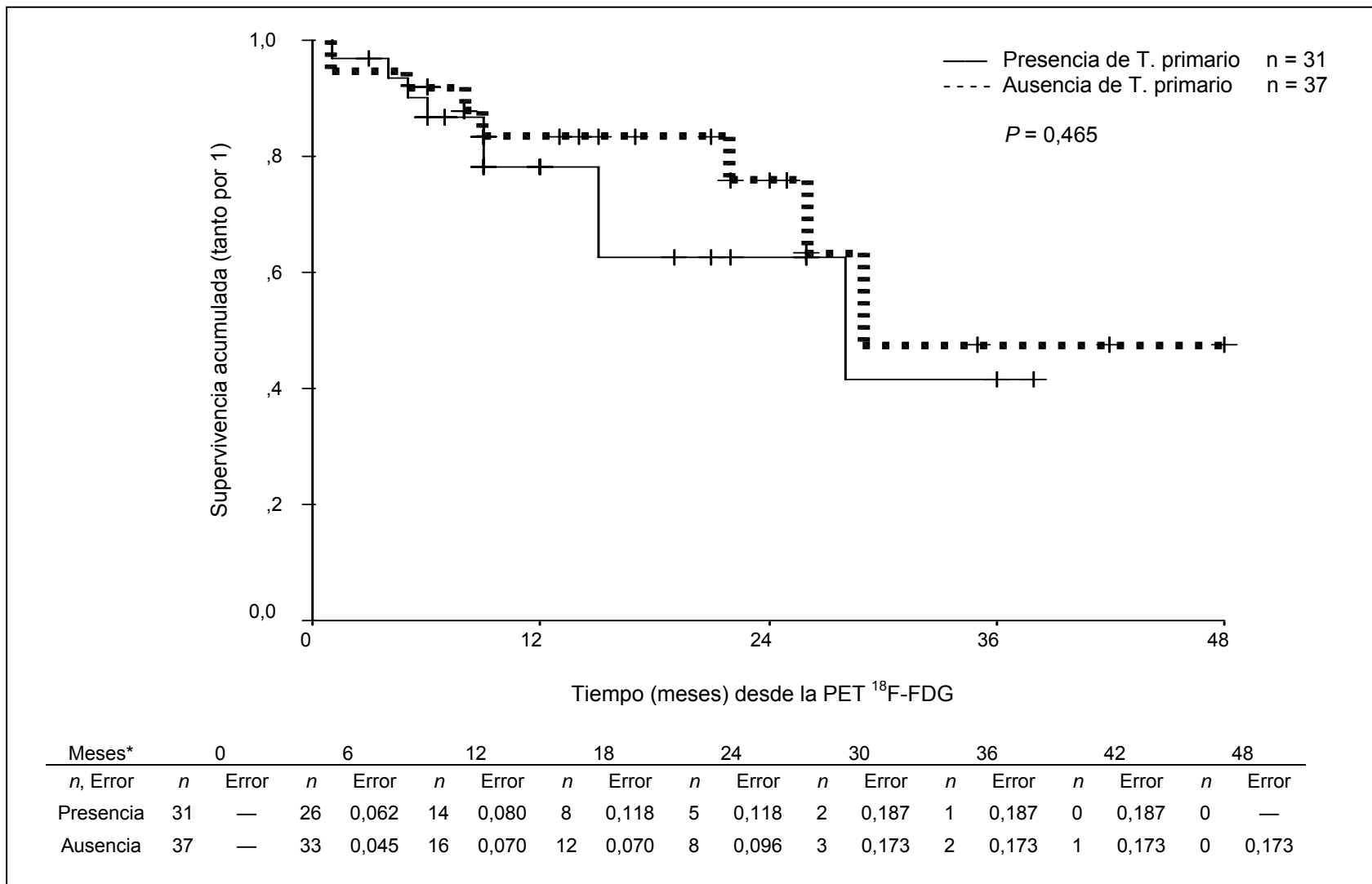


FIGURA 28. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que se confirmó la presencia de un tumor primario tras la PET ¹⁸F-FDG y aquellos en los que no se confirmó la presencia de un tumor primario tras la PET ¹⁸F-FDG y el seguimiento. No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el grupo en el que se confirmó la presencia de un tumor primario. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

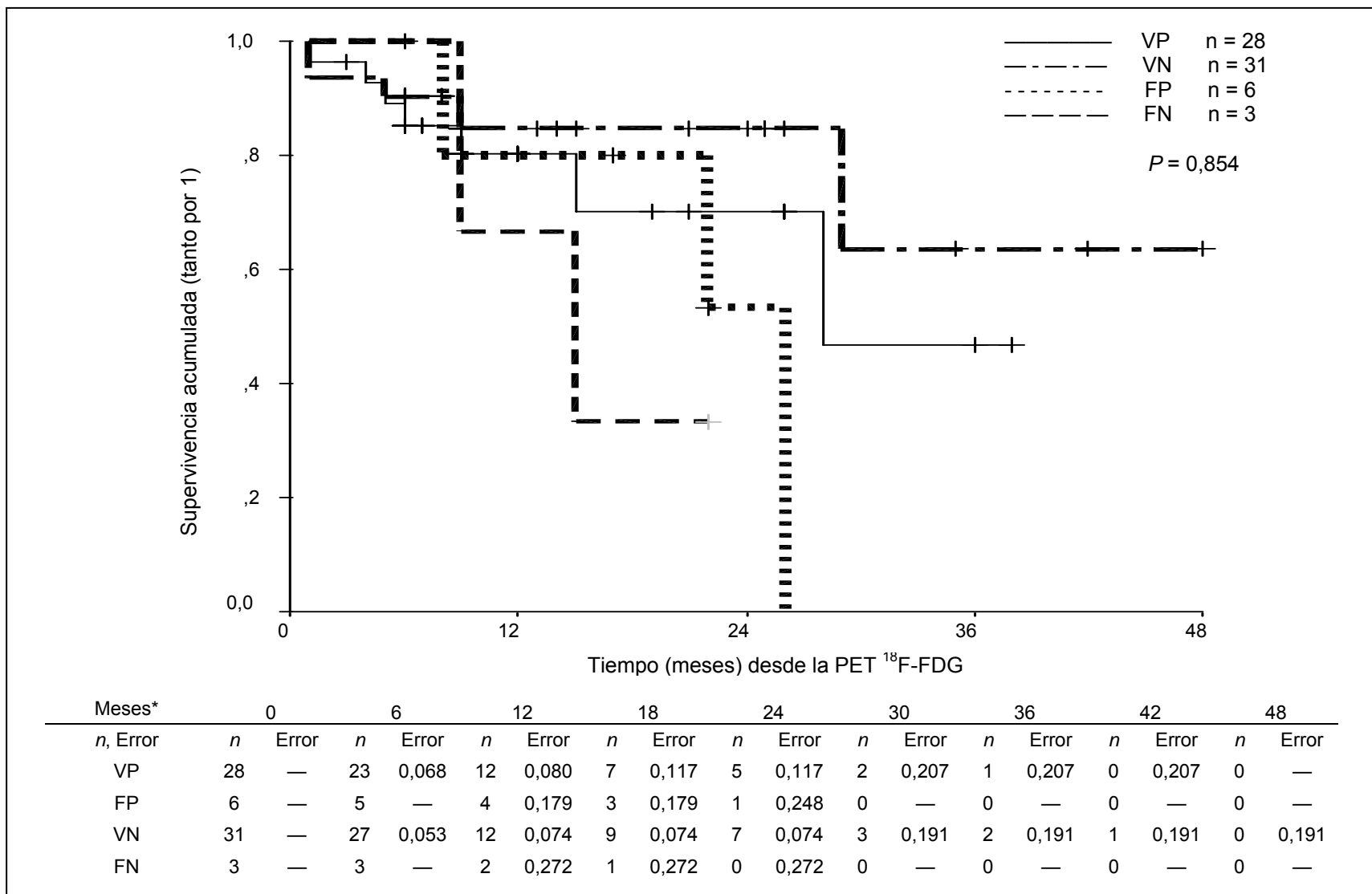


FIGURA 29. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que el resultado de la PET ¹⁸F-FDG se confirmó como VP, FP, VN, y FN. No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el grupo de VP con respecto al de VN, y en el grupo de FN con respecto al de FP. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

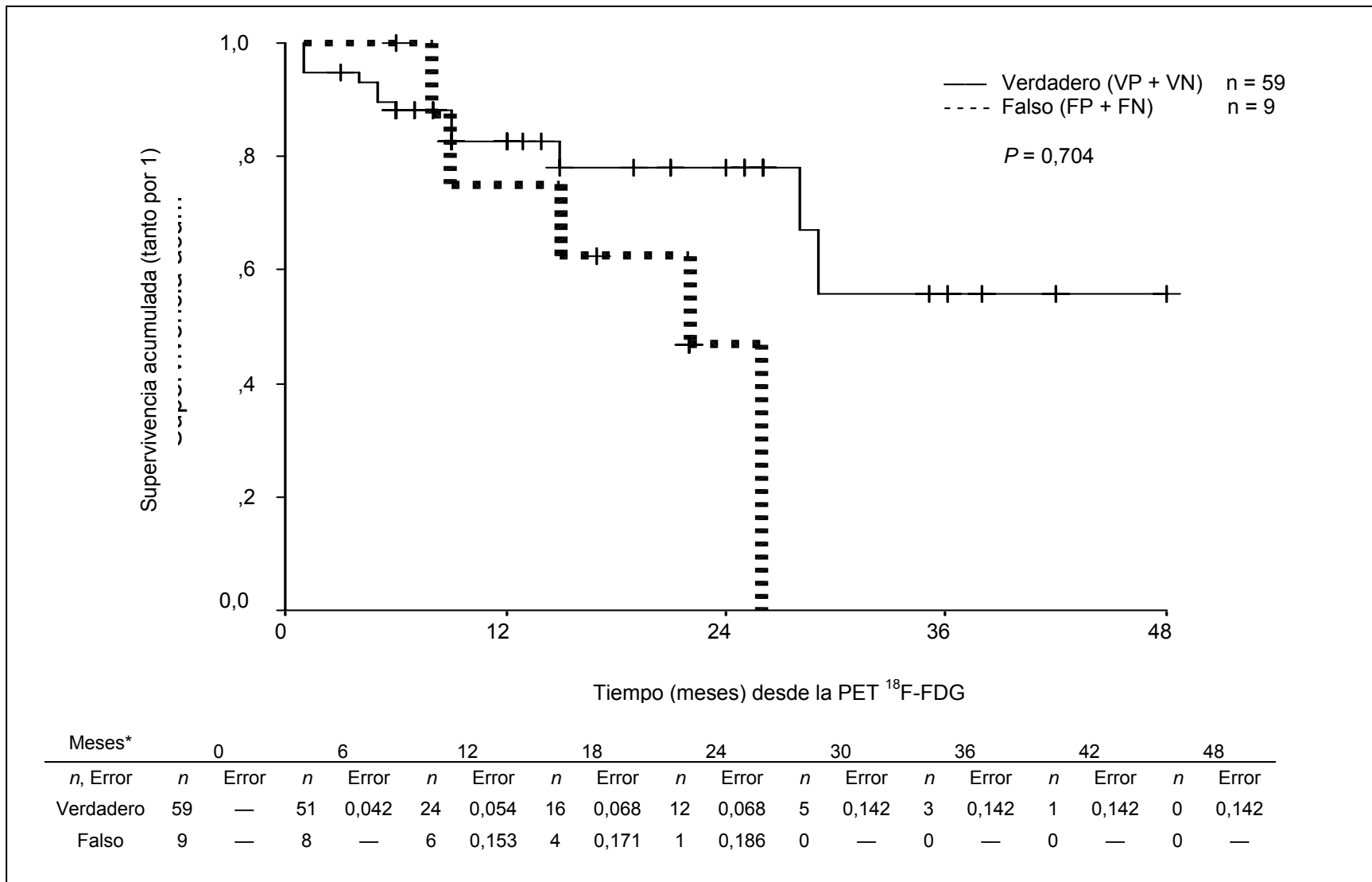


FIGURA 30. Comparación de la supervivencia entre los pacientes en los que se confirmó el resultado de la PET ¹⁸F-FDG (es decir, el tumor primario sugerido, tanto VP como VN) y aquellos en los que no se confirmó el resultado de la PET ¹⁸F-FDG (resultados FP y FN). No se observaron diferencias significativas, aunque la supervivencia fue menor en el grupo en el que la PET ¹⁸F-FDG presentó resultados FP y FN. *Meses desde la PET ¹⁸F-FDG; *n* = Número de pacientes en riesgo; Error = Error estándar.

6.2.8 Factores Asociados con la Detección del Tumor Primario con PET ¹⁸F-FDG

Las características de los pacientes —localización de la metástasis de TOD, tipo anatómico-patológico, número de territorios linfáticos u órganos afectados por las metástasis, número de metástasis de TOD, y alteraciones detectadas en las pruebas de imagen previas a la PET ¹⁸F-FDG— no se asociaron de forma significativa con la capacidad de la PET ¹⁸F-FDG para detectar el tumor primario. El análisis estadístico aplicado fue el chi-cuadrado (χ^2) por técnicas exactas para métodos de máxima verosimilitud; la razón de verosimilitud fue en todos los casos $P > 0,05$, es decir, no significativa. Sin embargo, al valorar la asociación entre el resultado VP, FP, VN, o FN de la PET ¹⁸F-FDG y su impacto sobre el manejo de los pacientes, sí se obtuvo una asociación significativa ($P = 0,001$); los cambios en el manejo de los pacientes considerados como un alto impacto de la PET ¹⁸F-FDG se asociaron a un mayor número de resultados VP y VN de la PET ¹⁸F-FDG, en comparación a los casos en los que se consideró que el impacto era menor (Tabla 44). Otro aspecto que se asoció de forma significativa ($P = 0,005$) con el resultado VP, FP, VN, o FN de la PET ¹⁸F-FDG fue la valoración del médico remitente de la eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3 de Fryback y Thornbury (162); los casos en los que los médicos remitentes consideraron que la PET ¹⁸F-FDG fue muy útil en las decisiones diagnósticas se asociaron a un mayor número de resultados VP y VN de la PET ¹⁸F-FDG, en comparación a los pacientes en los que consideraron que la utilidad en el diagnóstico era menor (Tabla 45). Finalmente, la valoración del

médico remitente de la eficacia en terapéutica o nivel 4 de Fryback y Thornbury (162) no se asoció de forma significativa con el resultado VP, FP, VN, o FN de la PET ¹⁸F-FDG, aunque presentó un valor de *P* próximo al nivel de significación (*P* = 0,054); la Tabla 46 muestra los resultados obtenidos.

TABLA 44

Asociación entre los Resultados VP, FP, VN, o FN y el Impacto de la PET ¹⁸F-FDG*

Impacto de la PET ¹⁸ F-FDG sobre el manejo	Resultados de la PET ¹⁸ F-FDG				Total
	VP	FP	VN	FN	
Elevado	20	4	12	1	37
Moderado	2	0	1	0	3
Bajo	3	1	11	0	15
No impacto	0	1	3	2	6
Total	25	6	27	3	61 [†]

*Chi-cuadrado (χ^2) por técnicas exactas para métodos de máxima verosimilitud: *P* = 0,001 mediante el método de asociación lineal por lineal.

[†]Se analizaron 61 (89,7%) de los 68 pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 45

Asociación entre los Resultados VP, FP, VN, FN y la Eficacia en el Juicio Diagnóstico de la PET*

Valoración de la eficacia en el juicio diagnóstico (Nivel 3) [†]	Resultados de la PET ¹⁸ F-FDG				Total
	VP	FP	VN	FN	
Muy útil	20	4	15	1	40
Útil pero no imprescindible	4	0	3	1	8
Nada útil o innecesario	0	1	7	1	9
Desconocido	0	1	1	0	2
Con razones para no ser útil	0	0	2	0	2
Total	24	6	28	3	61 [‡]

*Chi-cuadrado (χ^2) por técnicas exactas para métodos de máxima verosimilitud: $P = 0,005$ mediante el método de asociación lineal por lineal.

[†]Eficacia en el juicio diagnóstico o nivel 3 del modelo de Fryback y Thornbury (162). Las valoraciones de la eficacia representan las opiniones de los médicos remitentes.

[‡]Se analizaron 61 (89,7%) de los 68 pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 46Asociación entre los Resultados VP, FP, VN, FN y la Eficacia Terapéutica de la PET ¹⁸F-FDG*

Valoración de la eficacia terapéutica (Nivel 4) [†]	Resultados de la PET ¹⁸ F-FDG				Total
	VP	FP	VN	FN	
Muy útil	16	4	12	1	33
Moderadamente útil	2	0	3	0	5
Nada útil o innecesario	6	1	12	2	21
Desconocido	0	1	1	0	2
Total	24	6	28	3	61 [‡]

*Chi-cuadrado (χ^2) por técnicas exactas para métodos de máxima verosimilitud: $P = 0,054$ mediante el método de asociación lineal por lineal.

[†]Eficacia terapéutica o nivel 3 del modelo de Fryback y Thornbury (162). Las valoraciones de la eficacia representan las opiniones de los médicos remitentes.

[‡]Se analizaron 61 (89,7%) de los 68 pacientes incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

7.1 *Discusión del Meta-Análisis de la Literatura*

Los resultados de la revisión de la literatura y del meta-análisis sugieren que la PET ^{18}F -FDG podría ser útil en pacientes con TOD para la detección del tumor primario. La PET ^{18}F -FDG presenta una especificidad intermedia y una sensibilidad alta, indicando la existencia de pocos resultados falsos negativos. Esto es importante en el manejo de pacientes oncológicos y sugiere que se podrían obtener más beneficios si la PET ^{18}F -FDG se realizase en las fases iniciales del proceso de manejo del paciente.

La relativamente reciente aplicación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD explica el número reducido de estudios disponibles y es la razón por la cual algunos estudios han sido presentados en congresos pero todavía no han sido publicados (121,129). Estos han sido incluidos en el meta-análisis para evitar el sesgo de publicación debido a la mayor probabilidad de que los estudios con resultados positivos o estadísticamente significativos sean publicados, en comparación con los estudios que no presentan estos resultados (157,171–173), y el retraso de hasta 3 años observado entre las presentaciones en congresos y la publicación completa de los estudios (157). Por otra parte, se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma para prevenir el denominado sesgo de la Torre de Babel descrito por Grégoire et al. (156) y, por ello, aumentar la exactitud y reducir los errores sistemáticos (174). Este sesgo se refiere al hecho que los investigadores

que trabajan en un idioma diferente al inglés podrían estar enviando estudios con resultados positivos a revistas internacionales. Cuando se encuentran resultados negativos o no significativos, los autores podrían tener menos confianza en publicarlos en revistas internacionales escritos en inglés y podrían, por ello, enviarlo únicamente a una revista nacional en su idioma. Si sólo se incluyesen los estudios publicados en inglés, los estudios con resultados negativos podrían haberse quedado fuera.

Aunque el gráfico de embudo de sensibilidad no sugería evidencia de sesgos de publicación, el gráfico de embudo de especificidad sugería la presencia de sesgos. Como se ha mencionado arriba, la causa de la distribución asimétrica podría ser un sesgo de publicación, un sesgo de inclusión, o un sesgo de confirmación. Un sesgo de inclusión podría ser la consecuencia de la inclusión de pacientes con alta probabilidad preprueba de enfermedad y de la selección de aquellos pacientes que presentan resultados negativos en todos los demás procedimientos diagnósticos. Un sesgo de confirmación de los resultados negativos podría estar relacionado con la aplicación incorrecta de las pruebas de referencia; son considerados VN tras un seguimiento clínico relativamente corto y la utilización de herramientas diagnósticas que no presentan una exactitud diagnóstica del 100%. Para evitar estos sesgos, la PET ^{18}F -FDG podría ser realizada al inicio del algoritmo diagnóstico, y los tiempos de seguimiento de los resultados negativos podría alargarse, porque la realización de procedimientos invasivos en pacientes con resultados negativos no está justificada.

El análisis de la sensibilidad reveló que las diferencias en la calidad metodológica no se correlacionaron con diferencias en los resultados de los estudios. No obstante, la aplicación de las guías de calidad metodológica únicamente fue posible en 9 estudios (97,98,101,110,111,113–115,123) porque el artículo publicado completo no estaba disponible en los demás. Por ello, los resultados obtenidos deben ser interpretados con cautela, ya que los estudios no incluidos podrían presentar resultados diferentes. El análisis de los resultados de la aplicación de las guías de calidad metodológica sugiere que los estudios analizados presentaron suficiente información de forma global y cumplieron la mayoría de los requerimientos establecidos. No obstante, se podrían realizar algunos cambios que mejorarían la calidad de la información descrita. Debe ser mencionado que las puntuaciones de adherencia de los criterios no representan una indicación de la validez de un estudio. Lo que se ha evaluado es la cantidad de información suministrada en el artículo publicado y su cumplimiento de las guías o requerimientos establecidos. El análisis de los datos obtenidos puede mostrar características o aspectos que no han sido descritos y que podrían tener una repercusión en la interpretación y resultados de la PET ^{18}F -FDG —por ejemplo, la presencia de condiciones comórbidas, únicamente descrita en un artículo (114), o la medida de la glucemia previa a la administración de ^{18}F -FDG, únicamente descrita en 2 artículos publicados (113,123).

Los 15 estudios incluidos en el meta-análisis presentaron defectos metodológicos en el análisis del grado de evidencia, en cuanto a la aplicación de las pruebas de referencia, tamaños muestrales, o información incompleta, y, por ello, fueron clasificados como evidencia débil. Las poblaciones de estudio fueron

pequeñas y, en algunos casos, seleccionadas por características específicas. Varios estudios se focalizaban en adenopatías cervicales de TOD (97,105,111,115,117, 121) y algunos se focalizaban únicamente en metástasis de carcinoma escamoso (97,115,117), que es la anatomía-patológica más frecuente en esta localización (2). Esto podría justificar el hecho de que la anatomía-patológica más frecuente en nuestro meta-análisis fue carcinoma escamoso (59,73%), mientras que se ha descrito como tipo anatomopatológico más frecuente el adenocarcinoma (45% – 61%) en una revisión publicada sobre TOD (2). No obstante, en los estudios sobre TOD no seleccionados por características específicas (98,101,110,113,119,123, 124,129), el más frecuente es también el carcinoma escamoso (45,22%), por lo que podría haber habido un sesgo de referencia de los pacientes incluso en estos estudios (Figura 3).

La aplicación de las pruebas de referencia es un aspecto metodológico importante. La disponibilidad de 2 pruebas de referencia —una dependiente de la imagen, la confirmación anatomopatológica, y la otra independiente, el seguimiento clínico— hace posible evaluar la presencia de sesgos de verificación debidos a la incorporación de la información de la imagen al diagnóstico final (163). El seguimiento clínico es frecuentemente realizado con tiempos que son demasiado cortos y con procedimientos diagnósticos cuya exactitud diagnóstica es <100%, por lo que nunca alcanza el nivel de certeza de la confirmación anatomopatológica (163). Sin embargo, esto no está justificado en pacientes en quienes no se observan alteraciones en la PET ¹⁸F-FDG.

La contribución de un procedimiento de imagen al manejo de un paciente es difícil de medir porque numerosas variables y efectos deben ser consideradas. El modelo de Fryback y Thornbury asigna a cada una de estas variables un nivel de eficacia que indicaría las contribuciones de este estudio (162). El nivel de eficacia 5, eficacia en resultados en los pacientes, es alcanzado únicamente por 1 estudio (101), que analiza la supervivencia de los pacientes en función de la contribución de la imagen, un aspecto importante en la validación de procedimientos caros como la PET ^{18}F -FDG. El estudio sugiere que se obtienen beneficios en la supervivencia, pero en un número limitado de pacientes. Seis estudios (110,113,114,123,124,129) alcanzan el nivel de eficacia terapéutica, porque describen cambios en los tratamientos aplicados como consecuencia de los resultados de la imagen.

La homogeneidad observada en la sensibilidad y en la especificidad —y en sus IC 95%— de los diferentes tipos de estudios hace posible poner en común o combinar toda la información y obtener un efecto común, conjunto, global o combinado (164). Los IC 95% de la sensibilidad muestran una estimación similar y una pequeña dispersión de los IC 95% de los diferentes tipos de estudios. Sin embargo, los IC 95% de la especificidad muestran una estimación más baja y una mayor dispersión de los IC 95% en los estudios tipo II y tipo B. La mayor dispersión de los IC 95% podría ser debido al hecho de que el número de pacientes de los estudios tipo II y tipo B es menor que en los estudios tipo I y tipo A, como se ha descrito en los Resultados. Tres estudios tipo II y tipo B (97,111,121) y un estudio tipo II y tipo A (115) presentan numerosos resultados FP que corresponden a una alta proporción de pacientes de estos tipos de estudios y que podrían explicar las estimaciones más bajas de la especificidad. Los autores de estos estudios

justifican estos resultados como alteraciones inflamatorias (111), elevaciones del SUV (*standardized uptake value*) ligeramente por encima del nivel de corte, que son reinterpretadas como normales tras elevar el nivel de corte (121), o el pequeño tamaño del tumor primario asociado con un aumento de la actividad de fondo y captaciones benignas (97).

La curva ROC resumen muestra una buena relación o compensación entre la sensibilidad y especificidad a medida que se modifica el umbral de la prueba, aunque los valores de sensibilidad predominan por encima de los de especificidad, probablemente debido a que el umbral empleado en la mayoría de los estudios favorecía la sensibilidad frente a la especificidad.

El ln OR sitúa a la mayoría de los estudios en valores que indican que la contribución de la PET ^{18}F -FDG es significativa. El ln OR de los datos puestos en común indica que la PET ^{18}F -FDG produjo cambios estadísticamente significativos, es decir, existe una correlación positiva significativa entre la presencia de un tumor primario —alteración de interés— y un resultado positivo —que se sugiera un posible tumor primario— de la PET ^{18}F -FDG, por lo que su contribución al diagnóstico es significativa.

El CP positivo (LR positivo) sugiere cambios pequeños de la probabilidad pretest a la probabilidad post-test, mientras que el CP negativo (LR negativo) sugiere cambios moderados.

Los resultados obtenidos indican que la PET ^{18}F -FDG podría ser útil en pacientes con TOD para la detección del tumor primario. La PET ^{18}F -FDG presenta una especificidad intermedia–alta y una sensibilidad alta, indicando la existencia de pocos resultados falso-negativo, un aspecto importante en el manejo de pacientes

oncológicos que podría sugerir su utilidad en las fases iniciales del proceso del manejo. No obstante, se necesitan más datos para determinar la utilidad clínica de la PET ^{18}F -FDG en la valoración de pacientes con TOD. El papel de la PET ^{18}F -FDG en el manejo de pacientes con TOD tiene todavía que ser adecuadamente evaluado con estudios rigurosos desde el punto de vista metodológico. En estos estudios, el valor incremental o añadido de la PET ^{18}F -FDG sobre otras pruebas diagnósticas deberá ser demostrado. Si finalmente se informa de evidencia de cambios favorables en el manejo, como sugiere la información preliminar presentada en este estudio, se podría realizar un estudio de costo-efectividad. Por ello, el análisis de la reducción de costes, como consecuencia de haber evitado procedimientos innecesarios, y la mejora en la exactitud de la detección del tumor primario cuando la PET ^{18}F -FDG se utiliza en lugar de otros procedimientos, podrán ser adecuadamente evaluados. De esta forma podría ser valorada la aplicabilidad de la PET ^{18}F -FDG en esta situación clínica y, en segundo lugar, podrían hacerse y presentarse recomendaciones racionales para el uso de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD. Por otra parte, la mayoría de los estudios analizados se realizaron empleando instrumentación que, en este momento, quizá no pueda ser considerada *estado-del-arte*. Finalmente, futuros estudios tendrán que valorar si las curvas ROC mejorarán significativamente con la introducción de sistemas PET/TAC y la introducción de nuevos planteamientos de software de fusión empleando técnicas como la teoría de información mutua. Si el rendimiento diagnóstico mejora significativamente en el futuro como consecuencia de los avances técnicos, nuevos estudios deberán valorar el papel de la PET ^{18}F -FDG en TOD.

7.2 *Discusión del Estudio en Nuestro Medio*

7.2.1 *Diseño del Estudio*

El diseño del estudio fue de tipo transversal o de corte, que constituye el tipo más frecuente de diseño de investigación descrito en la bibliografía médica (175). En cuanto a la recogida de datos, el estudio fue ambispectivo, ya que en 21 pacientes (30,9%) fue retrospectivo —PET ^{18}F -FDG realizada antes de mayo de 2000—, mientras que en los 47 pacientes restantes (69,1%) fue prospectivo —PET ^{18}F -FDG realizada después de mayo de 2000—. El procedimiento fue observacional, y no experimental. Hasta noviembre de 2003, 25 estudios que valoraban la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD habían sido publicados o presentados en congresos (96–98,100–102,105,106,109–115,117,119,121,123,124,129,137,138,145,149), tras excluir la presentación de casos (108,116,118,122,126,128,130,131,139), estudios en pacientes sin criterios de TOD (99,103,108,125,126,130,139,140,146,147), estudios de coincidencia con SPET (104,120,127), y los estudios realizados en nuestros pacientes (134–136,141–144,148). De estos 25 estudios, 19 (96–98,100–102,105,109,110,112,113,115,117,119,123,124,129,137,138) eran también estudios transversales o de corte, y de procedimiento observacional, mientras que 6 eran de tipo cohortes prospectivo (106,111,114,121,145,149). En estos últimos se comparaba la aportación de la PET ^{18}F -FDG frente a la TAC, la RM, o la panendoscopia de forma doble ciego. Aunque la comparación ciega de la aportación de las diferentes técnicas diagnósticas aporta evidencia de mayor calidad, los estudios disponibles con estas características presentan otros

defectos metodológicos, como el número reducido de pacientes, inferior a 20 (106,111,121,149), o la selección de muestras no representativas debido a que los pacientes pertenecen a un subgrupo específico de pacientes, como son los que presentaban metástasis intracraneales de TOD (114,145).

Otros diseños de estudios, como los de tipo aleatorizado y controlado (AC), se han descrito como el único diseño de estudio que permite evaluar la efectividad de un nuevo tratamiento y obtener una conclusión definitiva (176). No obstante, su aplicación en la validación de nuevos procedimientos diagnósticos plantea varias dificultades. Ninguno de los estudios encontrados sobre la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD fue AC. Estos estudios AC se caracterizan porque: (a) requieren 2 grupos de pacientes para comparar el tratamiento nuevo y el de referencia, debido a que los pacientes no pueden ser tratados con 2 tratamientos de forma simultánea; (b) en ellos se emplea la aleatorización para evitar sesgos en la asignación de uno u otro método de tratamiento; y (c) el número de pacientes que se analizan debe ser lo suficientemente grande para eliminar los efectos de las diferencias poblacionales que ocurren de forma aleatoria y, además, depende de la magnitud de las diferencias esperada entre ambos métodos, comparada con la magnitud de las diferencias aleatorias. Según Valk (176), las dificultades que se plantean al aplicar los estudios AC a la validación de nuevos procedimientos diagnósticos son: (a) la ausencia de ventajas en términos de validez y su excesivo coste; (b) la contribución independiente de cada método de imagen a la supervivencia que, al ser probablemente escasa, obligaría a que se requirieran muestras grandes de pacientes; (c) la imposibilidad para realizar una interpretación doble ciego de las imágenes obtenidas, debido a que la modalidad de imagen empleada se evidencia por el tipo

de imágenes producidas; y (d) los posibles sesgos debidos a que el impacto sobre el manejo del paciente depende de la valoración diagnóstica del clínico de la información suministrada, y el clínico probablemente no utilice la información obtenida mediante un método nuevo y desconocido igual que la obtenida con un método que conoce perfectamente. Además, un estudio AC requiere no realizar uno de los procedimientos diagnósticos en algunos pacientes, lo cual plantea problemas éticos (162). Fryback y Thornbury (162) coinciden en resaltar los numerosos problemas estadísticos, empíricos y éticos que se plantean al considerar la realización de estudios AC en esta situación, y que solo podrían estar justificados en circunstancias excepcionales. Por todo ello, la aplicación de estudios AC en este contexto es inapropiada (162,176).

Fryback y Thornbury (162) y, posteriormente, Valk (176) sugieren alternativas a los estudios AC. Fryback y Thornbury (162) proponen el análisis de decisión, que permite realizar los procedimientos diagnósticos a comparar en todos los pacientes, con menor coste y en menos tiempo. Valk (176) señala que la valoración de la exactitud de un procedimiento diagnóstico no invasivo no plantea los mismos problemas que la valoración de nuevos tratamientos, ya que en un mismo paciente se pueden realizar 2 procedimientos diagnósticos diferentes, eliminando así el problema de comparar 2 grupos de pacientes. Además, al estudiar un solo grupo de pacientes no hay diferencias en la prevalencia y características de la enfermedad, y ambos procedimientos diagnósticos se comparan con la misma prueba de referencia. De esta forma, el número de pacientes que se necesita para obtener una conclusión válida se reduce considerablemente. Las diferencias en los resultados entre ambos procedimientos diagnósticos pueden ser utilizadas para

valorar los cambios en el tratamiento que podrían producir y su coste. Un ejemplo de la aplicación de este tipo de estudios fue presentado por Thornbury et al. (163), en él se compara la influencia de la TAC frente a la RM sobre el diagnóstico, tratamiento, y resultados en pacientes con lumbalgia. Los autores discuten la metodología del estudio y analizan la forma de evitar posibles sesgos.

En nuestro estudio no se ha podido aplicar el análisis de decisión (162) ni la comparación ciega de varios procedimientos de imagen (163,176) debido a las dificultades para poder llevar a cabo dichos estudios en la práctica clínica diaria; esta puede ser la causa del escaso número de estudios encontrados con estas características (106,111,114,121,145,149), y la mayoría en muestras pequeñas — menos de 20 pacientes— (106,111,121,149). Uno de las principales dificultades es el elevado coste que supone tener que realizar la PET ^{18}F -FDG y los otros procedimientos diagnósticos en todos los pacientes con TOD. Los pacientes analizados constituyen un grupo de pacientes con TOD en los que los demás procedimientos diagnósticos han resultado negativos para el tumor primario, y se realiza la PET ^{18}F -FDG como último recurso; esto implica un importante sesgo de selección al excluir a aquellos pacientes en los que otras técnicas ya han detectado el tumor primario. Por lo tanto, no ha sido posible cumplir todos los requisitos metodológicos descritos por Thornbury et al. (163), aunque se han intentado evitar otros posibles sesgos, al analizar una muestra suficientemente amplia de pacientes y aplicar de forma estricta las pruebas de referencia.

7.2.2 Defectos o Inconvenientes Metodológicos en Nuestro Estudio

Aparte del diseño transversal o de corte, otro posible defecto metodológico de nuestro estudio podría estar en relación con la aplicación de las pruebas de referencia. Esto se debe a que el seguimiento clínico —prueba de referencia independiente de la imagen— podría ser demasiado corto (mínimo de 6 meses), y por ello algunos de los resultados considerados verdaderos negativos, serían en realidad falsos negativos, ya que los tumores primarios tardarían >6 meses en producir sintomatología y ser detectados. La aplicación de las pruebas de referencia dependiente de la imagen, es decir, la confirmación anatómo-patológica, también plantea algunos problemas metodológicos; su aplicación en algunos pacientes no es posible o no está indicada debido a la localización de las lesiones. Por ello, no se puede obtener confirmación con la prueba de referencia o patrón oro. En estos casos se recurre a la verificación mediante otros procedimientos de imagen, cuya fiabilidad es inferior a la del estudio anatómo-patológico. Estos problemas pueden introducir sesgos de confirmación en el estudio en nuestros pacientes.

Por otro lado, hay que hacer referencia a un posible defecto metodológico en el estudio en nuestros pacientes en relación con la evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG. El método empleado consistió en preguntar a los médicos remitentes si la PET ^{18}F -FDG modificó el juicio diagnóstico, el tratamiento, o los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes. En algunos casos el médico remitente puede encontrar difícil, o incluso imposible, responder si uno —la PET ^{18}F -FDG— de los múltiples procedimientos diagnósticos realizados fue la que modificó el diagnóstico, el tratamiento, o los resultados. Esto puede inducir al médico a contestar de forma sesgada, haciéndolo de forma favorable y positiva si el

paciente mejoró incluso cuando la PET ^{18}F -FDG no aportó información demasiado relevante. Igualmente, el médico puede llegar a contestar de forma desfavorable y negativa en aquellos pacientes que presentaron una mala evolución, incluso a pesar de que la PET ^{18}F -FDG aportó información relevante y que modificó el tratamiento.

Por último, hay que hacer referencia a un posible sesgo de selección de los pacientes. Esto se debe a que no todos los pacientes con TOD en los que se realizó una PET ^{18}F -FDG fueron incluidos en nuestro estudio. Se excluyeron aquellos en los que no se disponía de la confirmación del resultado de la PET ^{18}F -FDG, o no se había obtenido la opinión del médico remitente sobre la influencia de la imagen sobre el diagnóstico, el tratamiento, o los resultados. Es posible que aquellos médicos en los que la PET ^{18}F -FDG no aportó información relevante estuvieran menos dispuestos a responder a las preguntas planteadas, en comparación con aquellos médicos que obtuvieron un gran beneficio para sus pacientes. De esta forma, se estarían seleccionando e incluyendo los pacientes en los que los resultados de la PET ^{18}F -FDG fueron relevantes, y se estarían dejando fuera los resultados desfavorables.

7.2.3 Población Muestreada

Los pacientes incluidos en nuestro estudio cumplían la definición genérica de TOD y no fueron seleccionados por características específicas. Las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio, que han sido descritas con detalle en los Resultados, coinciden con los datos presentados por otros estudios de revisión en pacientes con TOD pero que no evalúan la aportación de la

PET ^{18}F -FDG; estos estudios, descritos con detalle en la Introducción, presentan datos equiparables a los obtenidos en nuestra muestra de pacientes en cuanto a su sexo (2,7) y edad (2,4,6,7), localización y anatomía-patológica de la metástasis de TOD (2,3,10,32), localización del tumor primario (2,3,10,32), y supervivencia (2). Por ello, la muestra de pacientes analizada en nuestro estudio es representativa de los pacientes con TOD.

Sin embargo, cuando se valoran en conjunto los 25 estudios publicados o presentados en congresos que evalúan la aportación de la PET ^{18}F -FDG en TOD (96–98,100–102,105,106,109–115,117,119,121,123,124,129,137,138,145,149), se observa que no presentan características que coincidan con los descritos en los estudios sobre TOD. En primer lugar, 14 de estos estudios (56%) incluyen a pacientes con características particulares (96–98,105,106,111,112,114,115,117,121,137,145,149). Así, seis estudios incluyen pacientes con adenopatías cervicales de TOD (105,106,111,112,121,137), tres estudios incluyen pacientes con metástasis de carcinoma escamoso en adenopatías cervicales de TOD (115,117,149), un estudio incluye pacientes con metástasis de carcinoma escamoso de TOD (97), dos estudios incluyen pacientes con metástasis intracraneales de TOD (114,145), un estudio incluye pacientes con tumores extracraneales de cabeza y cuello (98), y un estudio incluye pacientes con tumores de cabeza y cuello (96). Estas características particulares no son las más frecuentes en pacientes con TOD y las muestras no son representativas de estos pacientes (2,3,10,32). En segundo lugar, únicamente los 11 estudios restantes (44%) incluyen a pacientes con la definición genérica de TOD (100–102,109,110,113,119,123,124,129,138). Si se analizan 8 (101,102,110,113,119,123,124,129) de estos 11 estudios —tras excluir los otros 3 por estar desfasados

(100,109) u otros motivos (138)— se observa que la anatomía-patológica de la metástasis de TOD más frecuente es carcinoma escamoso (45%), y el adenocarcinoma representa solo el 22%, mientras que en un estudio de revisión tomado como referencia en pacientes con TOD (2) el carcinoma escamoso representa el 10%, siendo el adenocarcinoma el más frecuente (54%); esta comparación se muestra en la Figura 2. Esto indica que podría haber un sesgo de selección de los pacientes en estos 8 estudios (101,102,110,113,119,123,124,129), a pesar de que aparentemente incluyen pacientes no seleccionados por características, como se ha planteado en la Discusión del Meta-Análisis. Por ello, las muestras de pacientes de estos estudios (101,102,110,113,119,123,124,129) tampoco serían representativas de la población general de TOD. En cambio, como se ha indicado en el párrafo anterior, en nuestro estudio la muestra de pacientes sí es representativa de la población general de TOD, ya que la todas las características analizadas son concordantes con lo descrito en la literatura.

7.2.4 Validez de Criterio de la PET ¹⁸F-FDG en la Detección del Tumor Primario

En el estudio en nuestro medio, la validez de criterio de la PET ¹⁸F-FDG en la detección del tumor primario se considera alta, y por encima de la observada en el meta-análisis. Esta conclusión se deriva de que tanto la sensibilidad como la especificidad fueron altas (90,3% y 83,8%, respectivamente), y de que el cociente de probabilidad negativo fue 0,116, muy próximo a 0,1 que indica cambios amplios de la probabilidad pretest a la post-test ante un resultado negativo. Por otra parte, hay que destacar: (a) al comparar la probabilidad pretest con la post-test positiva (45,6% y 82,3%, respectivamente) se observa un incremento del 100%; y (b) al comparar la probabilidad pretest de no presentar enfermedad con la post-test negativa (54,4% y 8,9%, respectivamente) se observa una reducción al 16,3% del valor inicial. En ambos casos, indica que la PET ¹⁸F-FDG aporta información muy útil. Finalmente, la proporción de detección del tumor primario fue del 41,2%, que se puede considerar como un porcentaje aceptable, especialmente cuando los pacientes son analizados tras presentar resultados negativos en los demás procedimientos diagnósticos.

Al comparar estos resultados con los descritos en los estudios disponibles en la literatura (Tabla 2 y Tabla 15), el estudio realizado por Bohuslavizki et al. (113) es el que presenta los resultados más equiparables a los obtenidos en nuestro estudio, ya que describen una sensibilidad, especificidad, y proporción de detección del tumor primario, del 83%, 79%, y 38,5%, respectivamente. Por otra parte, el diseño del estudio, el número y características de los pacientes, y los tumores

primarios detectados también son similares a los observados en nuestros pacientes. Cuatro estudios (98,114,129,145) presentan valores de sensibilidad, especificidad, y proporción de detección del tumor primario superiores a los obtenidos en nuestro estudio; sin embargo, 2 de estos estudios incluyen menos de 10 pacientes (98,129), y los otros 2 incluyen solo pacientes con metástasis intracraneales de TOD (114,145), que representa un subgrupo de pacientes muy específico. Jeong et al. (145) presentan una sensibilidad, especificidad, y proporción de detección del tumor primario del 89,7%, 100%, y 79,2%, respectivamente, y obtienen iguales resultados en la detección del tumor primario al compararlo en un estudio doble ciego con la TAC o la RM. El resto de estudios presenta valores bajos de sensibilidad ($\leq 70\%$) (115,119), o de especificidad ($\leq 62\%$) (110,111,121,124), o de proporción de detección del tumor primario ($\leq 28\%$) (101,105,117,123,149), o valores bajos en los 3 parámetros (97). Estas diferencias podrían estar en relación con la mejora en la calidad de la imagen y la experiencia adquirida en la interpretación de las imágenes.

En cuanto a la hipótesis establecida en relación a la validez del criterio de la PET ^{18}F -FDG, se cumplen los valores establecidos por lo que se puede considerar que la PET ^{18}F -FDG aporta información útil.

7.2.5 Valoración del Impacto sobre el Manejo de la PET ¹⁸F-FDG en Pacientes con TOD

Se considera que el impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸F-FDG es elevado, ya que modificó la intención o modalidad de tratamiento en el 62,3% de los pacientes con TOD.

En 9 de los estudios disponibles sobre la PET ¹⁸F-FDG en TOD, se valora el impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸F-FDG (101,110,113,114,123,124,129,137, 138). Únicamente los estudios de Gupta et al. (114) y Rades et al. (138) presentan un impacto sobre el manejo similar al obtenido en nuestro estudio. Gupta et al. (114) refieren cambios en el manejo en el 66,0% de los pacientes, aunque la muestra de pacientes analizada no es comparable a la de nuestro estudio, ya que analiza únicamente pacientes con metástasis intracraneales de TOD. Por otra parte, Rades et al. (138) describen cambios en el manejo en el 69,0% (29/42) de los pacientes analizados; en este caso la muestra de pacientes analizada se parece a la de nuestro estudio, ya que incluye pacientes con TOD localizado, es decir, con metástasis de TOD que se encuentran en una única localización en el momento del diagnóstico inicial, mientras que en nuestro estudio además hemos incluido a 5 pacientes (7,3%) con metástasis de TOD en varias localizaciones (Tabla 17). Por ello, estos resultados descritos por Rades et al. (138) son comparables a los obtenidos por nosotros.

Tres estudios presentan un impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸F-FDG intermedio, es decir, en el 35%–45% de los pacientes (113,124,129). Bohuslavizki et al. (113) refieren un cambio en el manejo en el 38,5% (20/52) de los pacientes;

Trampal et al. (129) describen cambios en el manejo en el 44,4% (4/9) de los casos; y Lonneux and Reffad (124) presentan cambios en el manejo en el 41,7% (10/24) de los mismos.

Finalmente, 4 estudios describen un impacto sobre el manejo de la PET ¹⁸F-FDG bajo, es decir, en <35% de los pacientes (101,110,123,137). Kole et al. (101) refieren un cambio en el manejo en el 13,8% (4/29) de los pacientes; Lassen et al. (110) describen cambios en el manejo en el 20,0% (4/20) de los casos; Jungehülsing et al. (123) detectan cambios en el manejo en el 29,6% (8/27) de los pacientes; y Eigtved et al. (137) presentan cambios en el manejo en el 17,6% (6/34) de los mismos. La menor influencia de la PET ¹⁸F-FDG sobre el manejo del paciente en estos estudios (101,110,123,137), en comparación con los que describen un impacto alto o intermedio (113,114,124,129,138), podría estar en relación con: (a) una baja tasa de detección del tumor primario en esos estudios (101,123,137); (b) la obtención de imágenes sin corrección de atenuación y, por tanto, de peor calidad, pudiendo repercutir negativamente en la detección de lesiones (101,110,137); o (c) el considerar como cambio en el manejo únicamente los casos en los que se modifica el tratamiento (110,137), sin incluir modificaciones en el tipo de procedimientos diagnósticos realizados o en la intención de tratamiento.

7.2.6 Evaluación de la Eficacia de la PET ¹⁸F-FDG en Pacientes con TOD. Análisis de la Opinión de los Médicos Remitentes

Tras analizar la opinión de los médicos remitentes, se considera que la PET ¹⁸F-FDG fue útil en el juicio diagnóstico (67,2%) y en la decisión terapéutica (55,7%), pero no modificó los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes (24,6%). No se demostró la eficacia de la PET ¹⁸F-FDG en los resultados, ya que el 49,2% de los médicos consideraron que la PET ¹⁸F-FDG no contribuyó de ninguna forma a que el paciente mejorase y, además, el 26,2% de los médicos desconocían si la imagen PET ¹⁸F-FDG había influido en la mejoría del paciente. Los porcentajes obtenidos indican que el diseño de nuestro estudio, transversal y observacional, dificulta la evaluación de los beneficios aportados a largo plazo. Este problema podría solucionarse con la realización de estudios en los que se puedan controlar y medir parámetros que valoren la mejoría y evolución de los pacientes, y con tiempos de seguimiento más largos.

En los estudios disponibles sobre la PET ¹⁸F-FDG en TOD, no se tiene en cuenta la opinión del médico remitente para valorar la influencia de la PET ¹⁸F-FDG sobre el juicio diagnóstico y en la decisión terapéutica, o los resultados en los pacientes, sino que se analiza la historia clínica y la evolución de los pacientes tras la PET ¹⁸F-FDG para obtener conclusiones sobre estos aspectos. Sin embargo, en los estudios encontrados la valoración de la influencia de la PET ¹⁸F-FDG sobre la decisión terapéutica coincide con el impacto sobre el manejo, aspecto descrito en detalle en el apartado anterior. En resumen, en 9 de los estudios disponibles (101, 110,113,114,123,124,129,137,138) sobre la PET ¹⁸F-FDG en TOD, se valora el

impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG, es decir, la eficacia terapéutica o nivel 4 (101,110,113,114,123,124,129,137,138). La eficacia terapéutica obtenida en nuestro estudio fue del 55,7%, similar a la descrita por Gupta et al. (114) y Rades et al. (138), aunque superior a la presentada en los demás estudios (101,110,113,123, 124,129,137).

En cuanto a la eficacia en los resultados en los enfermos o nivel 5, únicamente 2 estudios (101,138) analizan la influencia de la PET ^{18}F -FDG sobre los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes. Kole et al. (101) refieren que no observaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes en los que se detectó el tumor primario ($P = 0,46$); por otra parte, indican que en uno de sus pacientes se obtuvo una remisión completa de la enfermedad tras aplicar un tratamiento dirigido contra las lesiones detectadas por PET ^{18}F -FDG. Rades et al. (138) encontraron una supervivencia significativamente mayor en pacientes con enfermedad localizada, en comparación con los que presentaban enfermedad diseminada tras la PET ^{18}F -FDG; sin embargo, no detectaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG detectó el tumor primario y aquellos en los que no lo encontró. Aunque estos 2 estudios (101,138) analizan la influencia de la PET ^{18}F -FDG sobre la supervivencia, no presentan el porcentaje de pacientes en los que se modifican los resultados como consecuencia de la aplicación de la PET ^{18}F -FDG. Por ello, no es posible comparar sus resultados con los obtenidos en nuestro estudio.

7.2.7 Análisis de la Información Adicional Suministrada por la PET ¹⁸F-FDG

Se considera que la PET ¹⁸F-FDG aporta información adicional relevante, ya que detectó correctamente lesiones no conocidas previamente en el 42,6% de los pacientes, y esta información modificó el manejo de forma significativa en el 38,2% de los pacientes. Otros estudios también han valorado la detección de lesiones no conocidas previamente (101,113,114,123,124,129). Kole et al. (101) y Bohuslavizki et al. (113) describen la detección de lesiones adicionales en algunos pacientes en concreto, pero no dan una cifra global de detección de lesiones adicionales en la muestra de pacientes analizada. En cambio, la proporción de detección de lesiones adicionales sí se presenta en otros 4 estudios (114,123,124,129). Tres de estos estudios (114,123,124) describen cifras <30%. Así Jungehülsing et al. (123) describen la detección de lesiones adicionales en el 26,9% (7/26) de los pacientes, modificando el manejo en 2 de los casos (7,7% ó 2/26); refieren 3 FN que correspondieron a lesiones de pequeño tamaño (diámetro <7 mm). La detección de lesiones adicionales en el estudio de Gupta et al. (114) fue del 27,3% (6/22), y en el estudio de Lonneux y Reffad (124) del 29,2% (7/24). Finalmente, el estudio presentado por Trampal et al. (129) es el único que llega a resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio, con una detección de lesiones adicionales del 44,4% (4/9). Como ya se ha indicado, la modificación del manejo del paciente como consecuencia de la detección de lesiones adicionales solo es presentada por Jungehülsing et al. (123).

En cuanto a la diferenciación de la benignidad o malignidad de lesiones conocidas, se considera que el criterio de la PET ^{18}F -FDG es aceptable, ya que definió correctamente la naturaleza de dichas lesiones en 70,6% de los pacientes que presentaban lesiones sugerentes de malignidad previo a la PET ^{18}F -FDG. El único estudio que analiza la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD e incluye la diferenciación de benignidad o malignidad de lesiones sospechosas de malignidad es el estudio de Gupta et al. (114); en este estudio se describe cómo la PET ^{18}F -FDG confirma correctamente la naturaleza benigna de las lesiones en 9 pacientes (9/22 o 40,9%).

7.2.8 Análisis de la Supervivencia. Predicción de la Supervivencia con PET ^{18}F -FDG

Se considera que la PET ^{18}F -FDG no permite predecir la supervivencia de los pacientes con TOD. Ninguno de los aspectos analizados, tanto las características de los pacientes como los resultados de la PET ^{18}F -FDG, se asociaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia. No obstante, nuevos estudios deberán analizar si aumentando el tamaño muestral los resultados se vuelven significativos.

Dos de los estudios sobre la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en TOD analizan la influencia de la PET ^{18}F -FDG sobre la supervivencia de los pacientes (101,138), como se ha indicado anteriormente. Kole et al. (101) no observaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes en los que se detectó el tumor primario ($P = 0,46$). Rades et al. (138) encontraron una supervivencia significativamente mayor en pacientes con enfermedad localizada, en comparación con los que presentaban enfermedad diseminada tras la PET ^{18}F -FDG; sin embargo, no detectaron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes en los que la PET ^{18}F -FDG detectó el tumor primario y aquellos en los que no lo encontró. Las diferencias encontradas por Rades et al. (138) en pacientes con enfermedad localizada o diseminada no coinciden con lo observado en nuestro estudio; esto podría deberse a las muestras pequeñas analizadas. No obstante, aunque en nuestro estudio el análisis de supervivencia que compara los pacientes con una metástasis frente a aquellos con ≥ 2 metástasis presenta valores de P no significativos (Figura 23), hay que indicar que el valor de P está próximo a la

significación estadística ($P = 0,071$). Esto podría indicar una tendencia a la significación estadística y pequeños aumentos del tamaño muestral podrían volver significativas las diferencias.

7.2.9 Análisis de Factores Asociados con la Detección del Tumor Primario con PET ^{18}F -FDG

Se considera que los resultados verdaderos positivos y verdaderos negativos de la PET ^{18}F -FDG se asocian de forma significativa con el impacto alto sobre el manejo y con la utilidad en las decisiones diagnósticas. Las características de los pacientes no se asociaron de forma significativa con la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG.

Ninguno de los estudios disponibles sobre la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en TOD analizó la presencia de factores asociados con la detección del tumor primario.

7.3 *Discusión Conjunta del Meta-Análisis y del Estudio en Nuestro Medio*

7.3.1 Comparación del Meta-análisis y del Estudio en Nuestro Medio

En cuanto a la metodología científica empleada, se considera que el estudio realizado en nuestro medio se sitúa en el nivel de evidencia científica débil, debido a la presencia de algunos defectos metodológicos y a la muestra pequeña de pacientes, al igual que los estudios analizados en el meta-análisis. Sin embargo, en el estudio en nuestro medio se ha tratado de reducir el número de defectos metodológicos con respecto a los estudios analizados en el meta-análisis.

Por otra parte, al comparar los resultados en la evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en el meta-análisis y en el estudio en los pacientes, se observa que los resultados del meta-análisis y del estudio realizado en nuestro medio son concordantes, ya que los parámetros que definen la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG presentan valores similares, si bien los resultados del estudio en nuestro medio son ligeramente superiores a los resultados del meta-análisis.

7.3.2 Utilidad de la PET ^{18}F -FDG en Pacientes con TOD

La comprobación de la hipótesis general establecida sobre la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD se realizó analizando el cumplimiento de las 14 hipótesis específicas, en las que se valoran aspectos concretos de la aplicación de este procedimiento diagnóstico. Debido a que se cumplían de forma adecuada 11 de los 14 objetivos específicos, se consideró que la hipótesis general establecida se cumplía, es decir, la PET ^{18}F -FDG es útil en pacientes con TOD. Su aplicación podría ser especialmente beneficiosa si se realiza al inicio del algoritmo diagnóstico, ya que un resultado negativo de la PET ^{18}F -FDG para un tumor primario permite descartar, con seguridad, la presencia de un tumor primario oculto.

7.4 Correlación entre Objetivos, Hipótesis, Resultados y Conclusiones

A fin de resumir y correlacionar nuestros resultados con la hipótesis y objetivos planteados, seguimos el orden establecido en la formulación de los objetivos, intentando contestar a todos y cada uno de ellos. Se discuten las conclusiones a las que se llegaron en función del cumplimiento de las hipótesis establecidas. Esta discusión está estructurada siguiendo las 3 secciones (meta-análisis, estudio en nuestro medio, y comparación de ambos) y los 14 objetivos específicos establecidos en los objetivos y en la hipótesis.

La correlación entre objetivos, hipótesis, resultados y las conclusiones alcanzadas fue la siguiente:

Sección I. Meta-análisis.

Objetivo I.1. Evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

En el meta-análisis, la validez del criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario se considera aceptable, debido a que la especificidad fue 71% y el cociente de probabilidad negativo fue 0,174, lo que indica cambios moderados

de la probabilidad pretest a la post-test ante un resultado negativo. No obstante, hay que destacar: (a) la alta sensibilidad de la PET ^{18}F -FDG (87%) que permite descartar la presencia de un tumor primario ante un resultado negativo; (b) la detección del tumor primario en el 43% de los pacientes; y (c) el ln OR de los datos puestos en común de 2,50 (IC 95%, 1,97–3,03), que indica que la PET ^{18}F -FDG produjo cambios estadísticamente significativos, es decir, existe una correlación positiva significativa entre la presencia de un tumor primario —alteración de interés— y un resultado positivo —que se sugiera un posible tumor primario— de la PET ^{18}F -FDG, por lo que su contribución al diagnóstico es significativa.

Objetivo I.2. Valoración de la calidad metodológica para determinar su influencia sobre los resultados presentados en los trabajos disponibles en cuanto a la detección del tumor primario mediante PET ^{18}F -FDG en TOD.

La calidad metodológica de los estudios se considera alta tanto cuando se valoran los estudios de forma individual como global. El análisis individual muestra una calidad alta (puntuación de adherencia adecuada en >70% de los aspectos valorados) en 6 de los 9 estudios analizados. El análisis global de los 9 estudios muestra un porcentaje medio de puntuaciones de cumplimiento adecuado de los criterios de 68,4%, muy próximo al 70% exigido.

Por otra parte, el análisis de la heterogeneidad muestra que las diferencias en la calidad de los estudios no se correlaciona con diferencias en los resultados de los mismos.

Objetivo I.3. Análisis de la homogeneidad entre los diferentes tipos de estudios detectados para integrar los resultados e incrementar la potencia estadística y la estimación de la exactitud.

Se considera que hay homogeneidad entre los diferentes tipos de estudios detectados, debido a que la sensibilidad y especificidad —y sus IC 95%— de los diferentes tipos de estudios presentan un test Q de heterogeneidad con una $P = 0,65$, tanto para la sensibilidad como para la especificidad de los diferentes tipos de estudios, es decir, las diferencias no son significativas. Por ello, los resultados de los estudios pueden ser puestos en común, para obtener una estimación global —efecto conjunto— de la sensibilidad y la especificidad.

Objetivo I.4. Análisis de la variación en la exactitud debida a diferentes características de los estudios.

Se considera que la variación de la exactitud de la PET ^{18}F -FDG, debida a diferentes características de los estudios, no es estadísticamente significativa. Esto se debe a que la aplicación del modelo de regresión lineal múltiple, que incluye el cálculo del ln OR en función de las características del estudio, presenta un valor de P no significativo.

Objetivo I.5. Valoración crítica de la metodología científica empleada en los estudios, y elaboración de sugerencias para la realización de futuros estudios que puedan aportar evidencia científica de alta calidad para la evaluación de la eficacia diagnóstica, terapéutica, y en los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes.

Se considera que el nivel de evidencia científica es débil en los 15 estudios analizados; esto se debe a la presencia de varios defectos metodológicos, entre los que se encuentran: (a) tamaños muestrales pequeños; (b) muestras seleccionadas por características específicas; y (c) descripción incompleta de los resultados. Es necesaria la realización de estudios que no presenten estos defectos metodológicos.

Por otra parte, la evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG se considera insuficiente, ya que solo 6 estudios de los 15 analizados evaluaron la contribución de la PET ^{18}F -FDG a las decisiones terapéuticas, y solo 1 estudio analizó la contribución de la PET ^{18}F -FDG a los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes. Estos aspectos deberán ser valorados en nuevos estudios para poder establecer la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en estas situaciones.

Objetivo I.6. Recomendaciones sobre la aplicación de la PET ^{18}F -FDG en TOD.

Se considera que la PET ^{18}F -FDG podría ser muy útil en las fases iniciales del algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD, debido a su sensibilidad alta y especificidad intermedia-alta, que indican la existencia de pocos falsos negativos.

Sección II. Estudio en nuestro medio

Objetivo II.7. Evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario.

En el estudio en nuestro medio, la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario se considera alta, y por encima de la observada en el meta-análisis. Esta conclusión se deriva de que tanto la sensibilidad como la especificidad fueron altas (90,3% y 83,8%, respectivamente), y de que el cociente de probabilidad negativo fue 0,116, muy próximo a 0,1 que indica cambios amplios de la probabilidad pretest a la post-test ante un resultado negativo. Por otra parte, hay que destacar: (a) al comparar la probabilidad pretest con la post-test positiva (45,6% y 82,3%, respectivamente) se observa un incremento del 100%; y (b) al comparar la probabilidad pretest de no presentar enfermedad con la post-test negativa (54,4% y 8,9%, respectivamente) se observa una reducción al 16,3% del valor inicial. En ambos casos, indica que la PET ^{18}F -FDG aporta información muy útil. Finalmente, la proporción de detección del tumor primario fue del 41,2%, que se puede

considerar como un porcentaje aceptable, especialmente cuando los pacientes son analizados tras presentar resultados negativos en los demás procedimientos diagnósticos.

Objetivo II.8. Valoración del impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD.

Se considera que el impacto sobre el manejo de la PET ^{18}F -FDG es elevado, ya que modificó la intención o modalidad de tratamiento en el 62,3% de los pacientes con TOD.

Objetivo II.9. Evaluación de la eficacia de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con TOD, analizando la opinión de los médicos remitentes en cuanto a la utilidad de la PET ^{18}F -FDG en el juicio diagnóstico, en la decisión terapéutica, y en los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes.

Tras analizar la opinión de los médicos remitentes, se considera que la PET ^{18}F -FDG fue útil en el juicio diagnóstico (67,2%) y en la decisión terapéutica (55,7%), pero no modificó los resultados —supervivencia y calidad de vida— en los pacientes (24,6%).

Objetivo II.10. Análisis de la información adicional suministrada por la PET ^{18}F -FDG, y valorar la capacidad de la PET ^{18}F -FDG para diferenciar la benignidad o malignidad de lesiones conocidas.

Se considera que la PET ^{18}F -FDG aporta información adicional relevante, ya que detectó correctamente lesiones no conocidas previamente en el 42,6% de los pacientes, y esta

información modificó el manejo de forma significativa en el 38,2% de los pacientes.

En cuanto a la diferenciación de la benignidad o malignidad de lesiones conocidas, se considera que el criterio de la PET ^{18}F -FDG es aceptable, ya que definió correctamente la naturaleza de dichas lesiones en 70,6% de los pacientes que presentaban lesiones sugerentes de malignidad previo a la PET ^{18}F -FDG.

Objetivo II.11. Análisis de la supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio y valorar la predicción de la supervivencia con PET ^{18}F -FDG.

Se considera que la PET ^{18}F -FDG no permite predecir de la supervivencia de los pacientes con TOD. Ninguno de los aspectos analizados, tanto las características de los pacientes como los resultados de la PET ^{18}F -FDG, se asociaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia. No obstante, nuevos estudios deberán analizar si aumentando el tamaño muestral los resultados se vuelven significativos.

Objetivo II.12. Análisis de los factores asociados con la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG.

Se considera que los resultados verdaderos positivos y verdaderos negativos de la PET ^{18}F -FDG se asocian de forma significativa con el impacto alto sobre el manejo y con la utilidad en las decisiones diagnósticas. Las características de los

pacientes no se asociaron de forma significativa con la detección del tumor primario con PET ^{18}F -FDG.

Sección III. Comparación de los resultados obtenidos en el meta-análisis y en el estudio en pacientes con TOD en nuestro medio.

Objetivo III.13. Comparación de la metodología científica empleada en los estudios disponibles en el meta-análisis con la metodología científica empleada en el estudio en los pacientes.

Se considera que el estudio realizado en nuestro medio se sitúa en el nivel de evidencia científica débil, debido a la presencia de algunos defectos metodológicos y a la muestra pequeña de pacientes, al igual que los estudios analizados en el meta-análisis. Sin embargo, en el estudio en nuestro medio se ha tratado de reducir el número de defectos metodológicos con respecto a los estudios analizados en el meta-análisis.

Objetivo III.14. Comparación de los resultados en la evaluación de la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en el meta-análisis y en el estudio en los pacientes.

Se considera que los resultados del meta-análisis y del estudio realizado en nuestro medio son concordantes, ya que los parámetros que definen la validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG presentan valores similares, si bien los resultados del estudio en nuestro medio son ligeramente superiores a los resultados del meta-análisis.

Objetivo general.15. Debido a que se cumplen de forma adecuada 11 de los 14 objetivos específicos, consideramos que la hipótesis general establecida se cumple, es decir, la PET ^{18}F -FDG es útil en pacientes con TOD. Su aplicación podría ser especialmente beneficiosa si se realiza al inicio del algoritmo diagnóstico, ya que un resultado negativo de la PET ^{18}F -FDG para un tumor primario permite descartar, con seguridad, la presencia de un tumor primario oculto.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

Las conclusiones del trabajo que se derivaron finalmente del objetivo general y de sus objetivos específicos fueron:

- 1ª. La validez de criterio de la PET ^{18}F -FDG en la detección del tumor primario en pacientes con tumor de origen desconocido es aceptable, ya que produce cambios moderados de la probabilidad pretest a la post-test. Por otra parte, permite descartar la presencia de un tumor primario ante un resultado negativo y detectar el tumor primario en una proporción considerable de pacientes.

- 2ª. El meta-análisis de los estudios publicados sobre la PET ^{18}F -FDG en pacientes con tumor de origen desconocido proporciona las siguientes conclusiones:
 - En primer lugar, la calidad metodológica es alta y las diferencias en la calidad de los estudios no se correlacionan con diferencias en sus resultados.
 - En segundo lugar, hay homogeneidad en la sensibilidad y especificidad entre los diferentes tipos de estudios detectados, por lo que los resultados pueden ser puestos en común para obtener una estimación global o conjunta de la sensibilidad y especificidad.

- En tercer lugar, la variación de la exactitud debida a las diferentes características de los estudios no es estadísticamente significativa.
- En cuarto lugar, el nivel de evidencia científica es débil en dichos estudios y sólo 6 de ellos analizan la contribución a las decisiones terapéuticas.
- En quinto y último lugar, existe una correlación positiva significativa entre la presencia de un tumor primario y un resultado positivo de la PET ^{18}F -FDG para la posible localización de dicho tumor, por lo que su contribución al diagnóstico es significativa.

3^a. La metodología y los resultados del meta-análisis y del estudio en nuestro medio son concordantes.

4^a. El impacto sobre las decisiones diagnósticas y terapéuticas de la PET ^{18}F -FDG en pacientes con tumor de origen desconocido es elevado.

5^a. Los médicos remitentes consideran que la PET ^{18}F -FDG es eficaz o útil en las decisiones diagnósticas y terapéuticas, aunque no modifica la supervivencia y calidad de vida en pacientes con tumor de origen desconocido.

- 6^a. La PET ¹⁸F-FDG aporta información adicional relevante al detectar lesiones no conocidas y definir la naturaleza benigna o maligna de otras sí conocidas, modificando por ello la actitud diagnóstica y terapéutica.
- 7^a. En pacientes con tumor de origen desconocido, la PET ¹⁸F-FDG no modifica la supervivencia ni permite predecirla, aunque posiblemente no hemos podido demostrarlo debido al corto seguimiento y al número de pacientes analizados.
- 8^a. La hipótesis general se cumple de modo bastante satisfactorio por lo podemos considerar que la PET ¹⁸F-FDG es útil en pacientes con tumor de origen desconocido. Su aplicación podría ser especialmente beneficiosa si se realiza al inicio del algoritmo diagnóstico, ya que un resultado negativo de la PET ¹⁸F-FDG para un tumor primario permite descartar, con seguridad, la presencia de un tumor primario oculto.

REFERENCIAS–BIBLIOGRAFÍA

9 REFERENCIAS–BIBLIOGRAFÍA

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:1272–1280.
2. Daugaard G. Unknown primary tumours. *Cancer Treatment Rev.* 1994;20:119–147.
3. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Fifth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.2423–2443.
4. Lindeman GJ, Tattersall M. Tumours of unknown primary site. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, editors. *Oxford Textbook of Oncology.* First ed. New York: Oxford University Press Inc.; 1995. p.2155–2165.
5. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol.* 1993;20:244–250.
6. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med.* 1988; 148:2035–2039.
7. Schapira DV, Jarret AR. The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Intern Med.* 1995; 155:2050–2054.

8. Baron-Hay SE, Tattersall MHN. Cancer of unknown primary site. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC, editors. Second ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2002. p.2837–2851.
9. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1995; 75:353–6.
10. Hainsworth JD, Greco FA. Neoplasms of unknown primary site. In: Holland JF, Bast RC Jr, Morton DL, Frei E III, Kufe DW, Weichselbaum RR, editors. *Cancer Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 2869–2881.
11. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995;13:2094–2103.
12. Landis SH, Murria T, Bolden S. Cancer Statistics. *CA: A cancer journal for clinicians*. 1998; 48:6–29.
13. Foulds L. The experimental study of tumor progression: a review. *Cancer Res*. 1954; 14:327–339.
14. Frost P, Levin B. Clinical implications of metastatic process. *Lancet*. 1992; 339:1458–1461.
15. Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P. The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol*. 1993; 20:238–243.
16. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976; 194:23–28.
17. Kendall WS, Frost P. Genetic instability and tumor progression. *Pathol Immunopathol Res*. 1986; 5:455–467.

18. Duffy MJ. Do proteases play a role in cancer invasion and metastasis? *Eur J Clin Oncol.* 1987; 23:583–589.
19. Liotta LA, Wewer U, Rao NC, et al. Biochemical mechanisms of tumor invasion and metastases. *Prog Clin Biol Res.* 1988; 256:3–16.
20. McCarthy JB, Skubitz AP, Iida J, Mooradian DL, Wilke MS, Furcht LT. Tumor cell adhesive mechanisms and their relationship to metastasis. *Sem Cancer Biol.* 1991; 2:155–167.
21. Garrido F, Ruiz-Cabello F. MHC expression on human tumors—its relevance for local tumor growth and metastasis. *Sem Cancer Biol.* 1991; 2:3–10.
22. Dvorak HF. Thrombosis and cancer. *Hum Pathol.* 1987; 18:275–284.
23. Gorelik E, Gunji Y, Goldfarb RH. Interactions of tumor cells and immune systems in the metastatic process. *Biochem Cell Biol.* 1988; 66:617–625.
24. Hanna N. Role of natural killer cells in host defense against cancer metastasis. *Ciba Symp Fund Canc Res.* 1983; 36:309–319.
25. Kelly SA, Gschmeissner S, East N, Balkwill FR. Enhancement of metastatic potential by gamma interferon. *Cancer Res.* 1991; 51:4020–4027.
26. Giavazzi R, Garofalo A, Bari MR, et al. Interleukin-1-induced augmentation of experimental metastases from a human melanoma in nude mice. *Cancer Res.* 1991; 266:14869–14872.
27. Bell CW, Pathak S, Frost P. Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of unique chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression. *Cancer Res.* 1989; 49:4311–4315.
28. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319:525–532.

29. Frost P, Chernajovsky Y. Transformation injury and unicellular phenotype of malignant cells. *Cancer Metastasis Rev.* 1990;9:93–98.
30. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes and anti-oncogenes. *Cancer Res.* 1985;45:1437–1443.
31. Solomon E, Borrow J, Goddard AD. Chromosome aberrations and cancer. *Science.* 1991;254:1153–1160.
32. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med.* 1993; 329:257–263.
33. Carreras Delgado JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 1995.
34. Clanton Jeff. FDG production and distribution. In: Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP, editors. *Practical FDG Imaging: A Teaching File.* First ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.37–44.
35. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. In: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en Oncología.* First ed. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p.7–31.
36. Meikle SR, Dahlbom M. Positron emission tomography. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* Second ed. Edingburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 1603–1616.
37. Patton JA. Physics of PET. In: Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP, editors. *Practical FDG Imaging: A Teaching File.* First ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.18–36.

38. von Schulthess GK. Introduction. In: von Schulthess GK, editor. Clinical molecular anatomic imaging: PET, PET/CT, and SPECT/CT. First ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p.3–8.
39. Phelps ME. History of PET. In: In: Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP, editors. Practical FDG Imaging: A Teaching File. First ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.1–17.
40. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The ^{14}C -deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977; 28:897–916.
41. Reivich M, Kuhl DE, Wolf A, et al. The ^{18}F -fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Cir Res.* 1979; 44:127–137.
42. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin CJ, Sokoloff L, Huhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with ^{18}F -2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol.* 1979; 6:371–388.
43. Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Kuhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol.* 1980; 238: E69–E82.
44. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose using amino-polyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med.* 1986; 27:235–238.

45. Hamacher K, Blessing G, Nebeling B. Computer-aided synthesis (CAS) of no-carrier added 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose: an efficient automated system for the amino polyether-supported nucleophilic fluorination. *Appl J Radiat Isot.* 1990; 41:49–65.
46. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980; 21:670–675.
47. Fischman AJ, Alpert NM. FDG-PET in oncology: There's more to it than looking at pictures (Editorial). *J Nucl Med.* 1993; 34:6–11.
48. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955; 15:105–108.
49. Haberkorn U, Strauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med.* 1991; 32:1485–1490.
50. Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Precision of repeated quantitative FDG-PET scans in patients with untreated lung cancer (Abstract). *J Nucl Med.* 1994; 35:75P.
51. Kenneth RZ, Richard LW. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology.* 1993; 189:847–850.
52. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med.* 1994; 35:164–167.

53. Gallagher BM, Folwer JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design : some factors responsible for the biodistribution of ^{18}F -2-deoxyglucose. *J Nucl Med.* 1979; 19:1154–1161.
54. Warburg O. On the metabolism of tumors in the body. In: Warburg O, editor. First ed. London: Constable and Co.; 1930. p.75–327.
55. Warburg O. The metabolism of tumors. First ed. New York, NY: Smith; 1931. p.129–169.
56. Wahl RL, Clavo A, Brown RS, Roessner J. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake into human cancer cell lines is increased by hypoxia (Abstract). *J Nucl Med.* 1992; 33:841.
57. Wahl RL, Clavo AC. Effects of hypoxia on cultured human tumor cell uptake of thymidine, L-methionine and FDG (Abstract). *J Nucl Med.* 1993; 34:288.
58. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956; 123:309–314.
59. Knox WE, Jamdar SC, Davis PA. Hexokinase, differentiation, and growth rates of transplanted rat tumors. *Cancer Res.* 1970; 30:2240–2244.
60. Weber G. Enzimology of cancer cells. *N Engl J Med.* 1977; 486-493, 541-551.
61. Monakhov NK, Neistadt EL, Shaylovskii MM, et al. Physiochemical properties an isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1978; 61:27–34.
62. Okada J, Yoshikawa K, Otami M, et al. Positron emission tomography (PET) using ^{18}F -fluro-deoxyglucose (FDG) in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. *J Nucl Med.* 1992; 33:325–329.

63. Kern KA, Brunetti A, Norton JA, et al. Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med.* 1988; 29:181–186.
64. Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H, et al. Accumulation of 2-deoxy-2 ¹⁸F fluoro-D-glucose in human cancers heterotransplanted in nude mice: comparison between histology and glycolytic status. *J Nucl Med.* 1994; 35:97–103.
65. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer.* 1988; 1776–1781.
66. Minn H, Paul R, Ahonen A. Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med.* 1988; 29:1521–1525.
67. Slosman DO, Pittet N, Donath A, Polla BS. Fluorodeoxyglucose cell incorporation as an index of cell proliferation: evaluation of accuracy in cell culture. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20:1084–1088.
68. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Strauss LG, Doll J, Van Kaick G. Relation of FDG uptake to proliferation and the expression of glycolysis-associated genes in animal tumor models (Abstract). *J Nucl Med.* 1994; 35:220P.
69. Kubota K, Ishiwata K, Kubota R, et al. Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy: a quadruple tracer study with fluorine-18-fluorodeoxyglucose or fluorine-18-fluorodeoxyuridine, L-(methyl-¹⁴C)-methionine, (6-³H)—thymidine and gallium-67. *J Nucl Med.* 1991; 32:2118–2123.

70. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure the proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and initiated thymidine uptake. *J Nucl Med.* 1993; 34:414–419.
71. Weber MJ, Nakamura KD, Salter DW. Molecular events leading to enhanced glucose transport in Rous sarcoma virus-transformed cells. *Fed Proc.* 1984; 43:2246–2250.
72. Kubota K, Kubota R, Yamada S. FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med.* 1993; 34:419–421.
73. Yamada S, Kubota K, Kubota R, et al. Accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in inflammation tissue (Abstract). *J Nucl Med.* 1993; 34:103P.
74. Gutowski TD, Fisher SJ, Moon S, Wahl RL. Experimental studies of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in infection and reactive lymph nodes (Abstract). *J Nucl Med.* 1992; 33:925.
75. Meyer M, Gast T, Raja S, et al. Increased ¹⁸F-FDG accumulation in an acute fracture. *Clin Nuc Med.* 1994; 19:13–14.
76. Lewis PJ, Salama A. Uptake of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med.* 1994; 35:1647–1649.
77. Valind SO, Rhodes CG, Paltin C, Suzuki T, Hughes JMB. Measurement of pulmonary glucose metabolism in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis and pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir. Dis.* 1984; 129:A53.
78. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. Ringlike uptake of ¹⁸F-FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr.* 1990; 14:486–487.

79. Tahara T, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. High (^{18}F)fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: a PET study. *J Comput Assist Tomogr.* 1989; 13:829–831.
80. Lee SJ, Hoh CK, Yao WJ, et al. Bone marrow uptake post GCSF and chemotherapy detected on FDG whole body PET (Abstract). *J Nucl Med.* 1994; 35:221P.
81. Wahl RL, Weissman AS, Braun DK. Rapid detection of infections in patients using FDG and PET: initial clinical experience (Abstract). *J Nucl Med.* 1994; 35:173P.
82. Minn H, Leskinen-Kallio S, Lindholm P, et al. (^{18}F)Fluorodeoxyglucose uptake in tumors: kinetic versus steady-state methods with reference to plasma insulin. *J Comput Assist Tomogr.* 1993; 17:115–123.
83. Wahl RL, Henry CA, Ethier SP. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-(^{18}F)-deoxy-2-fluoro-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. *Radiology.* 1992; 183:643–647.
84. Minn H, Kangas L, Knuutila V, Paul R, Sipilä H. Determination of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake and ATP level for evaluating drug effects in neoplastic cells. *Res Exp Med. (Berl)* 1991; 191:27–35.
85. Minn H, Kangas L, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Uptake of 2-fluoro-2-deoxy-D-(^{14}U)-glucose during chemotherapy in murine Lewis lung tumor. *Nucl Med Biol.* 1992; 19:55–63.
86. Haberkorn U, Reinhardt M, Strauss LG, et al. Metabolic design of combination therapy: use of enhanced fluorodeoxyglucose uptake caused by chemotherapy. *J Nucl Med.* 1992; 33:1981–1987.

87. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy. *J Nucl Med.* 1993; 34:773–779.
88. Higashi K, Wahl RL. Does thymidine uptake monitor the early response of cancers to radiation therapy?. In vitro comparison with FDG and L-methionine uptake (Abstract). *J Nucl Med.* 1994; 35:66P.
89. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuda M, et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1991; 32:1655–1660.
90. Poupeye E, Counsell RE, De Leenheer A, et al. Synthesis of ^{11}C -labelled thymidine for tumor visualization using positron emission tomography. *Int J Radiat Appl Instrument.* 1989; 40:57–61.
91. Shields AF, Lim K, Grierson J, Link J, Krohn KA. Utilization of labeled thymidine in DNA synthesis: studies for PET. *J Nucl Med.* 1990; 31:337–342.
92. Willemsen ATM, Van Waarde A, Elsinga PH, et al. Protein synthesis rate determined in oncological patients with L-(1- ^{11}C) tyrosine. *J Nucl Med.* 1993; 34:183P.
93. Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, et al. Breast cancer : PET imaging of estrogen receptors. *Radiology.* 1988; 169:45–48.
94. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with (F-18) fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 22:199–212.

95. Carreras Delgado JL. La tutela de la PET. *Rev Esp Med Nuclear*. 2002; 21:329–332.
96. Greven KM, Williams DW III, Keyes JW Jr, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer*. 1994;74:1355–1359.
97. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, McGuirt WF, Joyce WT III. Occult primary tumors of the head and neck. Lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer*. 1999;86:114–118.
98. Rege S, Maass A, Chaiken L, et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer*. 1994;73:3047–3058.
99. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med*. 1995;36:211–216.
100. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Whole body PET with FDG: detection of unknown primary tumors [abstract]. *J Nucl Med*. 1995;36(Suppl):57P.
101. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Detection of unknown primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*. 1998;82:1160–1166.
102. Lastoria S, Mainolfi C, Panico R, et al. Potential role of whole body PET with F-18 FDG in patients with unknown origin tumors [abstract]. *J Nucl Med*. 1995;36(Suppl):194P.

103. Sengupta MS, Lee SJ, Hoh CK, Phelps ME, Maddahi J. Utility and cost effectiveness of FDG whole body PET in patients with unknown primary malignancies [abstract]. *J Nucl Med.* 1995;36(Suppl):56P.
104. Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer S. Occult primary tumors of the head and neck: detection with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT. *Radiology.* 1996;199:761–766.
105. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Muller S, Sciuk J. Positron emission tomography for primary tumor detection in lymph node metastases with unknown primary tumor. *HNO.* 1996;44:254–257.
106. Braams JW, Pruim J, Kole AC, et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26:112–115.
107. Jungehülsing M, Eckel H, Staar S, Ebeling O. Diagnosis and therapy of occult primary tumor with lymph node metastases in the area of the head and neck. *HNO.* 1997;45:573–583.
108. Block EFJ, Meyer MA. Positron emission tomography in diagnosis of occult adenocarcinoma of the breast. *Am Surg.* 1998;64:906–908.
109. Daugaard G, Lassen U, Eigtved A, Friberg L, Damgaard K. Wholebody positron emission tomography (PET) with FDG in patients with unknown primary tumors (UPT) [Abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:A1115.
110. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer.* 1999;35:1076–1082.

111. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, et al. Metastatic head and neck cancer: Role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology*. 1999;210:177–181.
112. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, et al. F-18 FDG PET for detection of occult primary tumor in patients with lymphatic metastases of the neck region. *Laryngorhinootologie*. 1999;78:445–449.
113. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kröger S, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2000;41:816–822.
114. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. *Ann Surg*. 1999;230:202–206.
115. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1999;109:880–885.
116. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H. Detection of unknown primary cancer with fluor-deoxy-glucose positron emission tomography. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:623–626.
117. Safa AA, Tran LM, Rege S, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:214–218.
118. Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. *Am Surg*. 1999;65:1–5.
119. Shinohara M, Tomita M, Ohira S, Nishimura A. Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1999;74:249–256.

120. Stokkel MPM, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases by dual-head positron emission tomography. *Oral Oncol.* 1999;35:390–394.
121. Cheng KC, Yeung HWD, Macapinlac H, Larson SM. Detection of occult primary tumors in patients presenting with cervical lymph node metastases by 18F-FDG PET [abstract]. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:902.
122. Dragoiescu C, Comans EFI, Van Riel A, Hoekstra OS. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging: in search of an unknown primary tumor. *Clin Nucl Med.* 2000;25:308–309.
123. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. 2[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:294–301.
124. Lonneux M, Reffad AM. Metastases from unknown primary tumor: PET-FDG as initial diagnostic procedure?. *Clin Positron Imaging.* 2000;3:137–141.
125. Ortega A, Pérez-Castejón MJ, Jiménez-Vicioso A, et al. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-FDG en pacientes con patología tumoral maligna oculta [abstract]. *Rev Esp Med Nucl.* 2000;19:133.
126. Ortega A, Pérez-Castejón MJ, Jiménez-Vicioso A, et al. Localización de un tumor de origen desconocido mediante tomografía por emisión de positrones con 18-fluordesoxiglucosa. *Rev Clin Esp.* 2000;200:457–459.

127. Périé S, Talbot JN, Monceaux G, et al. Use of a coincidence gamma camera to detect primary tumor with ^{18}F -fluoro-2-deoxy-glucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109:755–760.
128. Torre W, García-Velloso MJ, Galbis J, Fernández O, Richter J. FDG-PET detection of primary lung cancer in a patient with an isolated cerebral metastasis. *J Cardiovasc Surg*. 2000;41:503–505.
129. Trampal C, Sørensen J, Engler H, Långström B. ^{18}F -FDG whole body positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors [abstract]. *Clin Positron Imaging*. 2000;3:160.
130. Basu S, Nair N, Aravind N. Unilateral proptosis with thyrotoxicosis resulting from solitary retroorbital soft tissue metastasis from follicular carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med*. 2001;26:136–138.
131. Dede F, Ajoedi NDY, Ansari SM, Jana S, Heiba SI, Abdel-Dayem HM. Metastatic thyroid cancer occurring as an unknown primary lesion: the role of F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 2001;26:396–399.
132. Delgado Bolton RC, de Juan Rubio R, González-Maté A, Carreras Delgado JL. FDG-PET en los tumores de origen desconocido: Un meta-análisis de la literatura (FIS ref. 00/10028) [abstract]. *Rev Esp Med Nucl*. 2001; 20:203–235.
133. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-Analysis of the Performance of ^{18}F -FDG PET in Primary Tumor Detection in Unknown Primary Tumors. *J Nucl Med*. 2003; 44:1301–1314.

134. Delgado Bolton RC, Ortega A, de Juan Rubio R, González-Maté A, Pérez-Castejón MJ, Romper M, Jiménez Vicioso A, Montz R, Carreras Delgado JL. Utility of FDG-PET in Unknown Primary Tumors (UPT) [abstract]. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:1035.
135. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Ruíz-Hernández G, Pérez-Castejón MJ, Jiménez-Vicioso A, González-Maté A, Lapeña L, Montz R, Carreras JL. Performance of FDG PET in unknown primary tumors and assessment of impact on management: preliminary results [abstract]. *Molecular Imaging and Biology* 2003;5:180.
136. Delgado Bolton RC, Ortega A, Pérez-Castejón MJ, Domper M, Jiménez Vicioso A, Montz R, Carreras Delgado JL. FDG-PET en los tumores de origen desconocido (TOD) [abstract]. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20:203–235.
137. Eigtved A, Johansen J, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implications of FDG-PET on treatment management of patients with cervical lymphnode metastases from an unknown primary tumor [abstract]. *J Nucl Med.* 2001;42(Suppl):80P.
138. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, Börner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol.* 2001;12:1605–1609.
139. Ruiz Hernández G, Montz Andrée R, Domper Bardají M, Corral Simón JM, Galván Bermejo C, Carreras Delgado JL. PET en una tumoración abdominal de origen desconocido. *Oncología.* 2001;24:76–80.

140. Berner U, Menzel C, Rinne D, Doebert N, Kaufmann R, Gruenwald F. Paraneoplastic syndroms: detection of underlying malignancy using ^{18}F -FDG-PET [abstract]. *J Nucl Med*. 2002;43(Suppl):250P.
141. Delgado Bolton RC, Pérez Castejón MJ, Fernández Pérez C, Cabrera Martín MN, Lapeña Gutiérrez L, Ruiz Hernández G, Montz R, Carreras Delgado JL. Valoración de la utilidad de la PET FDG en pacientes con sospecha de patología neoplásica oculta y análisis del impacto sobre manejo y tratamiento [abstract]. *Rev Esp Med Nucl*. 2002; 21:222).
142. Delgado Bolton RC, Suárez Piñera M, Fernández Pérez C, Pérez Castejón MJ, Domper M, Jiménez Vicioso A, Montz R, Carreras Delgado JL. Evaluación del impacto de la PET FDG sobre el manejo y tratamiento de pacientes con tumores de origen desconocido [abstract]. *Rev Esp Med Nucl*. 2002; 21:222.
143. Delgado Bolton RC, Suárez Piñera M, Fernández Pérez C, Pérez Castejón MJ, González Maté A, Jiménez Vicioso A, Lapeña Gutierrez L, Montz R, Carreras Delgado JL. Assessment of impact on management and diagnostic accuracy of FDG PET in patients with unknown primary tumors [abstract]. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:S95.
144. Delgado Bolton RC, Suárez Piñera M, Pérez Castejón MJ, González Maté A, Fernández Pérez C, Jiménez Vicioso A, Montz R, Carreras Delgado JL. Utilidad de la PET FDG en los tumores de origen desconocido (TOD) [abstract]. *Rev Esp Med Nucl*. 2002; 21:192.

145. Jeong HJ, Chung JK, Kim YK, et al. Usefulness of whole-body ^{18}F -FDG PET in patients with suspected metastatic brain tumors. *J Nucl Med.* 2002;43:1432–1437.
146. Nathan MA, Lowe VJ. Detection of carcinoma in patients with paraneoplastic syndrome and autoantibodies: comparison of ^{18}F -FDG PET and other imaging modalities [abstract]. *J Nucl Med.* 2002;43(Suppl):250P.
147. Richter M, Muñiz DL. FDG-PET in patients with paraneoplastic syndrome of the central and peripheral nervous system [abstract]. *J Nucl Med.* 2002;43(Suppl):256P.
148. Delgado Bolton RC, Fernández Pérez C, Pérez Castejón MJ, Jiménez A, Lapeña L, González A, Cabrera MN, Montz R, Carreras JL. Clinical utility of FDG PET in unknown primary tumors [abstract]. *Eur J Nucl Med* 2003; 30:S227).
149. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:411–416.
150. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:167–171.
151. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med.* 1987;316:450–455.
152. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med.* 1994;120:667–676.

153. Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA*. 1988;259:1685–1689.
154. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*. 1987;107:224–233.
155. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127:380-387.
156. Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: Is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol*. 1995;48:159–163.
157. Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. *JAMA*. 1994;272:158–162.
158. Huebner RH, Park KC, Schepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2000;41:1177–1189.
159. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:914–924.
160. Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, et al. Procedure guideline for tumor imaging using Fluorine-18-FDG. *J Nucl Med*. 1998;39:1302–1305.
161. Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods: Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 1992;27:245–254.
162. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991;11:88–94.

163. Thornbury JR, Kido DK, Mushlin AI, Phelps CE, Mooney C, Fryback DG. Increasing the scientific quality of clinical efficacy studies of magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1991;26:829–835.
164. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997;127:820–826.
165. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med.* 1993;12:1293–1316.
166. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141:680–689.
167. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, editores. Medicina basada en la evidencia: cómo ejercer y enseñar la MBE. 1ª ed. Madrid: Churchill-Livingstone; 1997. p.104–112.
168. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, editores. Epidemiología clínica: aspectos fundamentales. 2ª ed. Barcelona: Masson–Williams and Wilkins; 1998. p.43–75.
169. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. The utility of ^{18}F -FDG PET for suspected recurrent non–small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med.* 2001;42:1605–1613.
170. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. ^{18}F -FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non–small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2001;42:1596–1604.

171. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA*. 1993;269:2749–2753.
172. Simes RJ. Confronting publication bias: A cohort design for meta-analysis. *Stat Med*. 1987;6:11–29.
173. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867–872.
174. Moher D, Fortin P, Jadad AR, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet*. 1996;347:363–366.
175. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, editores. *Epidemiología clínica: aspectos fundamentales*. 2ª ed. Barcelona: Masson–Williams and Wilkins; 1998. P.77–95.
176. Valk PE. Randomized controlled trials are not appropriate for imaging technology evaluation. *J Nucl Med*. 2000;41:1125–1126.

APÉNDICES

APÉNDICE I

10.1 APÉNDICE I

Cuadernos de Recogida de Datos (CRD)

Se presentan las 2 versiones utilizadas del cuaderno de recogida de datos (CRD). La Versión I del CRD presenta mayor número de páginas y fue la utilizada en la mayor parte del estudio. La Versión II del CRD es más compacta, al resumir la toma de datos a 2 páginas, aunque las preguntas planteadas son las mismas que en la Versión I; esta versión fue utilizada sólo en 5 pacientes confirmados en la fase final del estudio.

10.1.1 CRD—VERSIÓN I

N°

PACIENTE

MÉDICO REMITENTE

MÉDICO CONTACTADO

**UTILIDAD DE LA FDG PET EN LOS TOD Y VALORACIÓN DEL
IMPACTO SOBRE MANEJO Y RESULTADOS**

CUESTIONARIO DE VERIFICACIÓN

PACIENTE

N°

Fecha Nac.

Fecha 1er PET

Otros PET

2	
3	
4	
5	
6	

MÉDICO REMITENTE

Teléfono

Dirección

DIAS

L	M	X	J	V
---	---	---	---	---

PÚBLICO

HORARIO

PRIVADO

MÉDICO CONTACTADO

Teléfono

Dirección

DIAS

L	M	X	J	V
---	---	---	---	---

PÚBLICO

HORARIO

PRIVADO

Fecha, hora y teléfono contactado

INCIDENCIAS

CONTACTO PREVIO
Fecha y datos obtenidos

PACIENTE

MÉDICO CONTACTADO

RESUMEN Hª CLÍNICA

INFORME PET

RESUMEN 1ª VERIF.

(1) ¿El **resultado de la PET ha sido confirmado/verificado** para:

a. el **tumor primario** sugerido por PET?

SÍ	PARCIAL	NO	DESCONOCIDO
----	---------	----	-------------

b. **Otras lesiones** sugeridas por PET?

SÍ	PARCIAL	NO	DESCONOCIDO
----	---------	----	-------------

(2) ¿Cuál es la **localización del tumor primario**?

»En el caso de que se conozca.

(3) ¿Qué **método de confirmación** se ha empleado?

»Cirugía (Q), Biopsia (Bp), Imagen (Especificar CT, RM), seguimiento.

(4) ¿El resultado de la PET fue **útil para realizar el diagnóstico**?

Muy útil Esencial Imprescindible	Con razones para ser útil	Útil pero no imprescindible	Con razones para no ser útil	Nada útil Innecesario	Desconocido
-------------------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	--------------------------	-------------

»¿Influyó en el diagnóstico diferencial?

»¿Modificó la probabilidad pre-test?

»¿Indicó/ contraindicó algún procedimiento diagnóstico?¿Cuáles?

(5) **Estadificación POST-PET** (información incremental): ¿Qué estadio TNM asignaría en este caso tras la información de la PET?

»Estadificación pre-PET deducible de historia clínica (T₀ N M₁), así como los procedimientos realizados. Consultar a su médico en caso de duda.

(6) ¿El resultado de la PET **modificó el manejo/tratamiento**?

SÍ	PARCIAL	NO	DESCONOCIDO
----	---------	----	-------------

»¿Indicó/contraindicó algún tratamiento?¿Cuáles?

(7) **PLAN MANEJO PRE-PET**: ¿Cuál era el plan de manejo antes de realizar la PET?

(8) **PLAN MANEJO POST-PET E INTENCIÓN DE TRATAMIENTO**: ¿Cuál era el plan de manejo post-PET y la intención de tratamiento?

(9) **TRATAMIENTO ACTUALMENTE REALIZADO O LLEVADO A CABO**: ¿Cuál ha sido el tratamiento actualmente realizado o llevado a cabo?

(10) **IMPACTO DE LA PET SOBRE MANEJO/ TRATAMIENTO:** ¿Cuál ha sido el impacto de la PET sobre el manejo/ tratamiento?

ELEVADO IMPACTO	IMPACTO MODERADO	BAJO IMPACTO	NO IMPACTO
--------------------	---------------------	-----------------	---------------

ELEVADO IMPACTO:

- ¶ Cuando se cambió la intención de tratamiento o la modalidad de tratamiento.
- ¶ Cuando un resultado negativo en la PET induce un cambio de tratamiento paliativo expectante a observación, aunque no altere de forma inmediata la realización de un tratamiento.

IMPACTO MODERADO:

- ¶ Cuando se modifican dosis, extensión u otros parámetros de un tratamiento, pero no se cambia la modalidad de tratamiento. Es decir, se modifica el *método*. (Por ejemplo: Cambio en el volumen de tejido diana en el tratamiento radioterápico.)

BAJO IMPACTO:

- ¶ Cuando los resultados de la PET no indican la necesidad de realizar ningún cambio.

NO IMPACTO:

- ¶ Cuando la decisión de manejo estaba en conflicto con la estadificación por PET (*post-PET extent*) y a pesar de ello no se modifica el manejo.
- ¶ Cuando toda la información disponible lleva a descartar como inapropiada la información suministrada por la PET.
- ¶ Cuando la decisión de manejo no se cambió a pesar de que no se adecuaba a la estadificación por PET.

§ Mismas categorías (por CT y PET) pueden tener diferentes procedimientos indicados:

(CT) **extensa** RECURRENCIA LOCAL Solo **tto paliativo**
 (PET) **pequeña** RECURRENCIA LOCAL **Cirugía de intención curativa**

§ Diferentes categorías (por CT y PET) no necesariamente afectan al manejo:

(CT) **asintomática** RECURRENCIA LOCAL **Radioterapia paliativa**
 (PET) **y lesiones** RECURRENCIA LOCAL **Radioterapia paliativa**
adicionales asintomáticas

(11) ¿El resultado de la PET **modificó los resultados en los enfermos?**

SÍ	PARCIAL	NO	DESCONOCIDO
----	---------	----	-------------

»¿Modificó la esperanza de vida?

»¿Modificó la calidad de vida?

»¿Otros procedimientos Dcos/terapéuticos dejaron de ser necesarios?

(12) **EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO:**

a. **Progreso de la enfermedad**

b. **Fecha muerte y causa**

Fecha

c. ¿Se ha producido **recidiva** (en el caso de tratamiento curativo) y **dónde** se localiza?

SÍ

NO

10.1.2 CRD—VERSIÓN II

DATOS DEL PACIENTE

n°—

Nombre:

F. Nac.:

N°HªClínica (HGM):

MÉDICO REMITENTE Dr.

S°

RESUMEN HªClínica PRE-PET

RESUMEN Informe PET/ Fecha PET

Descripción hallazgos:

Juicio diagnóstico:

PACIENTE Nombre: _____ NHC: _____ nº—
MÉDICO REMITENTE (R) Dr. _____ S°
MÉDICO CONTACTADO (C) Dr. _____ S°
Fecha de contacto: _____ Tel. contactado: _____

DATOS A RECOGER (HªClínica o médico R/C)

¿Se ha confirmado como **tumor primario*** alguna de las lesiones malignas descritas en PET?

SÍ PARCIAL NO DESCONOCIDO

*Si PET negativo para primario y sigue sin conocerse primario se considera verdadero negativo de la PET y la respuesta es **SÍ** (=sí se confirma lo que decía la PET)

¿Se han confirmado como malignas las **otras lesiones** descritas como malignas en PET?

SÍ PARCIAL NO DESCONOCIDO

Localización del tumor primario†:

†Si es posible, indicar clasificación TNM, estadio, tipo anatómico-patológico, y localización; si sigue sin conocerse el tumor primario indicar DESCONOCIDO.

Método de confirmación (si más de una señalar **todas** e indicar la **primera** que se realizó)

CIRUGÍA BIOPSIA¶ PAAF IMAGEN SEGUIMIENTO AUTOPSIA

¶Si es posible, señalar el procedimiento mediante el cual se obtiene la biopsia (p.e. broncoscopia, cirugía, colonoscopia, etc.)

Tratamiento realizado (si además estuviese disponible el tto previsto prePET añadir)

Tto. **aplicado tras PET:**

Tto. **previsto pre-PET:**

PREGUNTAS A CONTESTAR POR EL MÉDICO R/C

¿El resultado de la PET fue **útil para realizar el diagnóstico** (juicio diagnóstico, localización lesiones o caracterización B/M, estadificación de la enfermedad neoplásica)?

MUY ÚTIL ÚTIL pero no imprescindible NADA ÚTIL DESCONOCIDO

¿El resultado de la PET **modificó el manejo del paciente** (procedimientos diagnósticos y terapéuticos aplicados, ayuda a decidir qué hacer con el paciente)?

SÍ PARCIAL NO DESCONOCIDO

¿El resultado de la PET **modificó los resultados en ese paciente (calidad de vida, contraindicó procedimientos diagnósticos o tratamientos innecesarios)**?

SÍ PARCIAL NO DESCONOCIDO

SITUACIÓN ACTUAL PACIENTE (HªClínica o médico R/C)

Completar solo la opción que corresponda:

Paciente en **seguimiento/revisiones**

Fecha última revisión:

Situación:

Paciente **perdido en seguimiento**

Fecha último seguimiento:

Exitus

Fecha fallecimiento:

Causa: progresión enf. neoplásica
otra causa diferente (señalar)

APÉNDICE II

10.2 APÉNDICE II

Presentación y Publicación de los Resultados Preliminares de Este Estudio

Los resultados preliminares de esta tesis doctoral han sido presentados en congresos y se han publicado en los siguientes trabajos:

1. Congresos nacionales:

1.1. FDG-PET en los tumores de origen desconocido (TOD). **Comunicación oral.**

Delgado Bolton RC., Ortega A., Pérez-Castejón MJ., Domper M., Jiménez Vicioso A., Montz R., Carreras Delgado JL. XXII Congreso Nacional de la SEMN, Ciudad Real 13–16 Junio, 2001. (Publicado en la *Rev Esp Med Nucl.* 2001; 20:203–235).

Mayo 2001.

1.2. FDG-PET en los tumores de origen desconocido: Un meta-análisis de la literatura.

(FIS ref. 00/10028) **Comunicación oral.** **Delgado Bolton RC.**, de Juan Rubio R., González-Maté A., Carreras Delgado JL. XXII Congreso Nacional de la SEMN,

Ciudad Real 13-16 Junio, 2001. (Publicado en la *Rev Esp Med Nucl.* 2001; 20:203–235).

Mayo 2001.

1.3. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) con [F-18-Fluorodeoxiglucosa (FDG) en los tumores de origen desconocido (TOD): Un meta-análisis. **Comunicación en póster. Delgado Bolton RC**, de Juan Rubio R, González-Maté A, Fernández Pérez C, Carreras Delgado JL. I Reunión de Metodología de la Investigación en Ciencias de la Vida, Zaragoza 25–26 de Octubre de 2001.

Octubre 2001.

1.4. Utilidad de la PET FDG en los tumores de origen desconocido (TOD). **Comunicación oral. Delgado Bolton RC**, Suárez Piñera M, Pérez Castejón MJ, González Maté A, Fernández Pérez C, Jiménez Vicioso A, Montz R, Carreras Delgado JL. XXIII Congreso Nacional de la SEMN, Sevilla 5 al 7 de Junio, 2002. (Publicado en la *Rev Esp Med Nucl.* 2002; 21:192).

Mayo 2002.

1.5. Evaluación del impacto de la PET FDG sobre el manejo y tratamiento de pacientes con tumores de origen desconocido. **Comunicación en póster. Delgado Bolton RC**, Suárez Piñera M, Fernández Pérez C, Pérez Castejón MJ, Domper M, Jiménez Vicioso A, Montz R, Carreras Delgado JL. XXIII Congreso Nacional de la SEMN, Sevilla 5 al 7 de Junio, 2002. (Publicado en la *Rev Esp Med Nucl.* 2002; 21:222). Mayo 2002.

1.6. Valoración de la utilidad de la PET FDG en pacientes con sospecha de patología neoplásica oculta y análisis del impacto sobre manejo y tratamiento. **Comunicación en póster. Delgado Bolton RC**, Pérez Castejón MJ, Fernández Pérez C, Cabrera Martín MN, Lapeña Gutiérrez L, Ruiz Hernández G, Montz R, Carreras Delgado JL. XXIII Congreso Nacional de la SEMN, Sevilla 5 al 7 de Junio, 2002. (Publicado en la *Rev Esp Med Nucl.* 2002; 21:222). Mayo 2002.

2. Congresos internacionales:

2.1. Utility of FDG-PET in Unknown Primary Tumors (UPT). **Comunicación oral.**

R.C. Delgado Bolton, A. Ortega , R. de Juan Rubio , A. González-Maté, M.J. Pérez-Castejón, M. Domper, A. Jiménez Vicioso, R. Montz, J.L. Carreras Delgado. Congreso Anual de la European Association of Nuclear Medicine (EANM), Nápoles 25–29 Agosto, 2001. (Publicado en el *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:1035). Agosto 2001

2.2. Assessment of impact on management and diagnostic accuracy of FDG PET in

patients with unknown primary tumors. **Comunicación oral.** **R.C. Delgado Bolton**, M. Suárez Piñera, C. Fernández Pérez, M.J. Pérez Castejón, A. González Maté, A. Jiménez Vicioso, L. Lapeña Gutierrez, R. Montz, J.L. Carreras Delgado. Congreso Anual de la European Association of Nuclear Medicine (EANM), Viena, Austria, 1–4 Septiembre de 2002. (Publicado en el *Eur J Nucl Med.* 2002; 29:S95). Agosto 2002

2.3. Clinical utility of FDG PET in unknown primary tumors. **Comunicación oral.**

R.C. Delgado Bolton, C. Fernández Pérez, M.J. Pérez Castejón, A. Jiménez, L. Lapeña, A. González, M.N. Cabrera, R. Montz, J.L. Carreras. Congreso Anual de la European Association of Nuclear Medicine (EANM), Amsterdam, 23–27 Agosto, 2003. (Publicado en el *Eur J Nucl Med.* 2003; 30:S227). Agosto 2003

2.4. Performance of FDG PET in unknown primary tumors and assessment of impact on management: preliminary results. **Comunicación oral. R.C. Delgado-Bolton**, C. Fernández-Pérez, G. Ruíz-Hernández, M.J. Pérez-Castejón, A. Jiménez-Vicioso, A. González-Maté, L. Lapeña, R. Montz, J.L. Carreras. Congreso Mundial Anual de la Academy of Molecular Imaging (AMI) –Institute for Clinical PET (ICP)– Madrid, 26–27 Septiembre, 2003. (Publicado en *Molecular Imaging and Biology* 2003; 5:180). **Premio al mejor abstract en la categoría clínica por un investigador joven** (*Young Investigator Award to the Top Clinical Young Investigator Abstract Submission in the 2003 International Conference of the Academy of Molecular Imaging, Institute for Clinical PET Meeting; September 21-27, 2003, Madrid, Spain*). Septiembre 2003.

3. Publicaciones:

3.1. **Delgado-Bolton RC**, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-Analysis of the Performance of ^{18}F -FDG PET in Primary Tumor Detection in Unknown Primary Tumors. *J Nucl Med.* 2003; 44:1301–1314. El trabajo fue aceptado para publicación en *The Journal of Nuclear Medicine* en marzo de 2003, y publicado en agosto de 2003.

4. Capítulos de libros:

4.1. **Delgado Bolton RC**, Suárez Piñera M, Carreras Delgado JL. PET en tumor de origen desconocido. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en oncología. 1ª ed. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p. 317–338.

APÉNDICE III

10.3 APÉNDICE III

Apéndice III: Beca concedida por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (FIS. 00/10028)

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III de Madrid financió parcialmente la realización del Meta-análisis mediante una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) con número de expediente FIS: 00/10028. La beca fue concedida en septiembre de 2000 y la memoria final fue entregada a la AETS en noviembre de 2001.

