

# Evaluación de la seguridad y eficacia del PET-TAC (actualización)

Evaluation of efficacy and safety  
of PET-CT (update)

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS





# Evaluación de la seguridad y eficacia del PET-TAC (actualización)

Evaluation of efficacy and safety  
of PET-CT (update)

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Evaluación de la seguridad y eficacia del PET-TAC (actualización) = Evaluation of efficacy and safety of PET/CT (update). Ana Clara Zoni y Vendula Novakova. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013  
1 CD.- (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)  
NIPO: 680-14-013-7  
18-fluorodesoxiglucosa  
Tomografía por emisión de positrones (PET)  
Tomografía computarizada (TC)  
Cáncer de cabeza y cuello  
Cáncer de pulmón no microcítico  
Cáncer colorrectal



Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autores: Ana Clara Zoni y Vendula Novakova

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (Brezmes A, López M, Mendieta JM)

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

Revisor externo: Nieves Gómez León. Profesora titular de Radiología e Imagen Médica de la UAM y Jefe de Sección de Radiodiagnóstico del hospital La Princesa.

Los revisores externos no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales.

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

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias

NIPO: 680-14-013-7

Depósito Legal: M-2444-2014

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

Para citar este informe: Zoni AC, Novakova V. Evaluación de la seguridad y eficacia del PET-TAC (actualización). Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

# Evaluación de la seguridad y eficacia del PET-TAC (actualización)

Evaluation of efficacy and safety  
of PET-CT (update)

## Declaración de intereses

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

# Abreviaturas y acrónimos

- 3D-CRT: 3D conformal radiotherapy, radioterapia conformacional tridimensional
- 5-FU: 5-fluorouracilo
- 18-FDG: 18 fluorodesoxiglucosa
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- BTv: biological tumor volume, volumen tumoral biológico
- CCC: cáncer de cabeza y cuello
- CTV: clinical target volume, volumen tumoral clínico
- CI: conformality index, índice de conformalidad
- CMBE: Centro de Medicina Basada en Evidencia
- CPNM: cáncer de pulmón no microcítico
- CCR: cáncer colorrectal
- CCRLA: cáncer colorrectal localmente avanzado
- CTV: clinical target volume, volumen tumoral clínico
- DFS: disease-free survival, tiempo libre de enfermedad
- DM: diámetro máximo
- DVT: delineación del volumen tumoral
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- ENI: elective node irradiation, irradiación de ganglios electiva
- FN: falsos negativos
- FP: falsos positivos
- GTV: gross tumor volume, volumen tumoral bruto
- HU: Hounsfield unit, Unidad de Hounsfield
- IC: intervalo de confianza
- IGRT: image-guided radiotherapy, radioterapia guiada por imagen
- IMRT: intensity modulated radiotherapy, radioterapia de intensidad modulada
- ITV: internal target volume, volumen tumoral interno
- KPS: Karnofsky performance score
- M: media
- Me: mediana
- MED: mean esophageal dose, dosis media recibida por el esófago
- MHD: mean heart dose, dosis media recibida por el corazón
- MLD: mean lung dose dose, dosis media recibida por los pulmones
- MSCD: maximum spinal cord dose, dosis máxima recibida por la médula espinal
- NICE: National Institute for Clinical Excellence

NLR: negative likelihood ratio  
RM: resonancia magnética  
OF: overlap fraction, fracción de solapamiento  
OV: overlap volume, volumen de solapamiento  
PET/TC: sistema híbrido de tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada  
PLR: positive likelihood ratio  
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses  
PRT: planificación radioterápica  
PTV: planning target volume, volumen tumoral planificado  
QT: quimioterapia  
R: rango  
RQT: radio- y quimioterapia  
RT: radioterapia  
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group  
SD: standard deviation, desviación estándar  
Se: sensibilidad  
SG: supervivencia global  
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
Sp: especificidad  
SUV: standardized uptake value, valor de captación estándar  
TC: tomografía computarizada  
TNM: sistema de estadiaje tumoral (tumor, adenopatía, metástasis)  
V20: volumen del pulmón que sobrepasa la dosis de 20 Gy  
V40: volumen del corazón que sobrepasa la dosis de 40 Gy  
VEF1: volumen de espiración forzada en 1 segundo  
VN: verdaderos negativos  
VP: verdaderos positivos  
VPN: valor predictivo negativo  
VPP: valor predictivo positivo  
VT: volumen tumoral

# Índice

<b>Resumen</b>	11
<b>Abstract</b>	13
Resumen en lenguaje no especializado	15
<b>Introducción</b>	19
<b>Objetivos</b>	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
<b>Métodos</b>	25
Tipo de estudio	25
Estrategia de búsqueda	25
Selección de los estudios	25
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	26
Análisis de la evidencia	27
Extracción de datos	27
<b>Resultados de la búsqueda</b>	29
Análisis de la evidencia por tipo de cáncer	30
Cáncer de cabeza y cuello	30
Cáncer de pulmón no microcítico	34
Cáncer colorrectal	37
<b>Discusión</b>	43
Cáncer de cabeza y cuello	44
Cáncer de pulmón no microcítico	46
Cáncer colorrectal	47
Seguridad	47

<b>Conclusión</b>	49
<b>Anexos</b>	51
Anexo 1. Indicaciones para fluorodesoxiglucosa 18 (18-FDG) recogidas en la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	51
Anexo 2. Estrategias de búsquedas por base de datos	53
Anexo 3. Nivel de calidad de la evidencia científica	55
Anexo 4. Diagrama de flujo PRISMA 2009	57
Anexo 5. Tablas de evidencia científica: características de los estudios incluidos	58
Anexo 6. Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico, de cabeza y cuello colorrectal: clasificación TNM	87
<b>Bibliografía</b>	99

# Resumen

**Título:** Evaluación de la seguridad y eficacia del PET-TAC

**Autor/es:** Ana Clara Zoni y Vendula Novakova

**Agencia:** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

**Persona de contacto:** Paloma Arriola Bolado

**Fecha:** Junio 2013

**Idioma:** Español

**Tipo de publicación:** Revisión sistemática

**Páginas:** 104

**Nº Referencias:** 41

**Tipo de tecnología:** Sistema híbrido 18-FDG-PET/TC

**Palabras clave:** 18-fluorodesoxiglucosa, tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada (TC), PET/TC, resonancia magnética nuclear, volumen tumoral bruto, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia conformacional tridimensional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, revisión sistemática

## **Objetivos**

El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del sistema híbrido FDG-PET/TC en la PRT y valorar su impacto en los resultados terapéuticos.

## **Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en diferentes bases de datos electrónicas (Medline, Embase, HTA, DARE y Cochrane Database of Systematic Reviews,) desde enero de 2004 hasta abril de 2013 con el fin de localizar revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios comparativos de la PET/TC con otra prueba de referencia en la planificación de la radioterapia. También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios. Dos revisores de forma independiente aplicaron los criterios de inclusión a los estudios. Para los resúmenes que cumplieron los criterios de inclusión, se analizaron los artículos completos y se extrajeron los datos relevantes, recogiéndose en unas tablas de evidencia científica. Se evaluó la calidad de los estudios mediante un listado de comprobación de los niveles de calidad de la evidencia científica. Se realizó una síntesis cualitativa, ordenada y estructurada de la evidencia encontrada.



# Abstract

**Title:** Evaluation of efficacy and safety of PET/CT

**Author/s:** Ana Clara Zoni and Vendula Novakova

**Agency:** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

**Contact:** Paloma Arriola Bolado

**Date:** June 2013

**Language:** Spanish

**Publication type:** Systematic Review

**Pages:** 104

**N° References:** 41

**Technology:** FDG-PET/CT

**Key words:** positron emission tomography, computed tomography, PET/CT, magnetic resonance imaging, gross tumor volume, intensity modulated radiotherapy, 3D-conformal radiotherapy, head and neck cancer, non-small cell lung cancer, colorectal cancer, systematic review

## **Objectives**

The objective of the study was to evaluate the efficacy and safety of the hybrid PET/CT system in radiotherapy planning and to assess its impact on treatment outcomes.

## **Methodology**

A systematic search of the scientific literature published from January 2004 to April 2013 was conducted in various electronic databases (Medline, Embase, HTA, DARE, Cochrane Database of Systematic Reviews).

Two reviewers applied the inclusion criteria independently. For abstracts that met the inclusion criteria, full-text articles were analyzed and relevant data were extracted and presented in evidence tables. The evidence found was synthesized in a structured way.



# Resumen en lenguaje no especializado

## **Antecedentes**

El sistema híbrido PET/TC (Tomografía de Emisión de Positrones/Tomografía computarizada) es una prueba que combina una imagen radiológica de buena resolución anatómica con información sobre el metabolismo de los tejidos mediante el uso de un radiofármaco, la 18 Fluorodesoxiglucosa (18-FDG). En oncología, la PET/TC tiene su lugar establecido en el estadiaje, monitorización de la respuesta al tratamiento y diagnóstico de las recurrencias de varios tipos de tumores malignos. Las técnicas de radioterapia conformacional (3D-CRT) o radioterapia con intensidad modulada (IMRT) necesitan para su planificación una prueba de imagen lo más precisa posible. La imagen funcional de la PET/TC aporta información adicional que podría aprovecharse en la delineación del volumen tumoral (DVT), pero el papel exacto de la PET/TC en la planificación de la radioterapia (PRT) todavía está por ser definido.

## **Objetivos**

El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del sistema híbrido FDG-PET/TC en la PRT y valorar su impacto en los resultados terapéuticos.

## **Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en diferentes bases de datos electrónicas (Medline, Embase, HTA, DARE y Cochrane Database of Systematic Reviews,) desde enero de 2004 hasta abril de 2013 con el fin de localizar revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios comparativos de la PET/TC con otra prueba de referencia en la planificación de la radioterapia. También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios. Dos revisores de forma independiente aplicaron los criterios de inclusión a los estudios. Para los resúmenes que cumplieron los criterios de inclusión, se analizaron los artículos completos y se extrajeron los datos relevantes, recogiendo en unas tablas de evidencia científica. Se evaluó la calidad de los estudios mediante un listado de comprobación de los niveles de calidad de la evidencia científica. Se realizó una síntesis cualitativa, ordenada y estructurada de la evidencia encontrada.

## **Resultados**

Se localizó un total de 3.253 estudios. Catorce de ellos finalmente cumplieron los criterios de inclusión: un ensayo clínico, un estudio de casos y con-

troles y 12 estudios observacionales de series de casos. Seis de los estudios evaluaron el papel de la PET/TC en la PRT del cáncer de cabeza y cuello, 5 estudios en el cáncer de pulmón no microcítico y 3 estudios en el cáncer colorrectal.

En el cáncer de cabeza y cuello, 5 estudios compararon la PRT realizada con la TC y con la PET/TC y un estudio comparó la PET/TC con la resonancia magnética (RM) en un total de 323 pacientes. La prueba PET/TC cambió el estadio previamente diagnosticado con la TC en el 16% de los casos, que a su vez llevaron a la modificación del manejo terapéutico. En la mayoría de las veces se trató del aumento de estadio. El volumen tumoral bruto (GTV) definido por la PET/TC fue inferior al GTV definido por la TC en el 69-92% de los casos. Tanto la PET/TC como la RM sobreestimaron el volumen tumoral comprobado por un examen histopatológico, pero la PET/TC fue menos exacta que la RM. No se demostró que la DVT con la PET/TC disminuya la dosis de irradiación ni que mejore el control locorregional de la enfermedad. En un estudio de casos y controles el control locorregional y la supervivencia fueron significativamente mejores en el grupo de DVT con la PET/TC que con la TC, pero el primer grupo también había recibido un tratamiento con RT diferente al del segundo grupo (IMRT vs 3D-CRT)

Cinco estudios con un total de 267 casos compararon la PET/TC con la TC en la PRT del cáncer de pulmón no microcítico. La PET/TC alteró el estadio diagnosticado con la TC entre el 32% y el 44% de los casos. Sin embargo, menos de la mitad de los cambios fueron confirmados histológicamente. El GTV fue cambiado por la PET/TC en el 54-56% de los casos. Un estudio no encontró diferencias en las dosis administradas en función de si la PRT fue realizada con la TC o con la PET/TC. Un estudio observó una disminución significativa de la toxicidad de la radioterapia permitida gracias a la disminución del campo irradiado, basada en la prueba PET/TC. La disminución del GTV no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia de los pacientes en otro estudio.

Tres estudios evaluaron el rol de la PET/TC en el tratamiento del cáncer colorrectal en un total de 167 pacientes. La PET/TC cambió el estadio establecido por la TC en el 57% de los casos y contribuyó así a un cambio de estrategia terapéutica en el 10% de los casos. En comparación con la RM la PET/TC alteró el estadio en el 15% de los casos, con un cambio terapéutico en el 8% de los casos. El GTV delineado por la PET/TC fue menor que el de la TC en tumores primarios, mayor en metástasis hepáticas y también mayor que el calculado mediante la RM. Los cambios en el GTV no tuvieron efecto sobre la toxicidad de la radioterapia de las metástasis hepáticas.

No se detectaron estudios que aportaran información sobre la seguridad de la prueba PET/TC.

## **Conclusiones**

Existe evidencia de baja/moderada calidad que sugiere que la PRT con la PET/TC puede diagnosticar nuevas lesiones no detectables en la TC o RM, cambiar el manejo terapéutico del paciente y disminuir la toxicidad del tratamiento. La PRT con la PET/TC puede disminuir el GTV sin poner en riesgo el pronóstico del paciente con cáncer de pulmón no microcítico y, en combinación con la IMRT, puede mejorar la supervivencia en el cáncer de cabeza y cuello. La PRT con la PET/TC puede ser usada en el cáncer de pulmón no microcítico, pero debería emplearse con precauciones en la PRT del cáncer de cabeza y cuello. No se puede, todavía, recomendar el uso rutinario de la PET/TC en la DVT del cáncer colorrectal.



# Introducción

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imágenes tomográficas no invasiva que capta la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media corta administrados de forma intravenosa. El único radiofármaco autorizado para su utilización conjunta con la PET, en España, es la 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG); análoga de la glucosa, que en el interior de las células es fosforilada a FDG-6-fosfato, lo que le impide seguir la misma ruta metabólica de la glucosa y produce su acumulación en el compartimento intracelular. La captación de glucosa se ve incrementada en tejidos malignos y en determinadas zonas del cuerpo (cerebro, miocardio e hígado). A través de la PET se puede observar esta captación (actividad metabólica) medida con el valor de captación estándar (SUV), que se calcula como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media del resto del organismo<sup>1</sup>.

El uso de la 18-FDG se encuentra limitado a determinadas indicaciones oncológicas (diagnóstico, estadificación y monitorización de la respuesta al tratamiento de ciertos cánceres), cardiológicas (viabilidad miocárdica) y neurológicas (focos epileptógenos, hipometabolismo intersticial), recogidas en la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Anexo 1)<sup>1</sup>.

En la actualidad, la mayoría de las PET se combinan con imágenes de tomografía computarizada (TC) realizadas en la misma sesión (Sistema Híbrido PET/TC), lo que genera simultáneamente imágenes funcionales y anatómicas. La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Comunidad de Madrid llevó a cabo una revisión sobre la efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TC en el año 2004<sup>2</sup>. Mediante la misma se identificaron 14 estudios, la mayoría con deficiencias metodológicas por lo que los resultados no fueron concluyentes, pero mostraron indicios de que la PET/TC tenía ventajas en cuanto a la exactitud diagnóstica respecto a otras técnicas.

Con el incremento de la investigación sobre el sistema PET/TC se ha ido extendiendo su uso y ha ido aumentando la evidencia publicada, con la consecuente necesidad de actualizar las indicaciones de esta tecnología. Una de las indicaciones de mayor relevancia en la actualidad es la utilización de las imágenes PET/TC para realizar la planificación radioterápica (PRT) en oncología.

La Radioterapia (RT) constituye uno de los tres pilares del tratamiento oncológico actual, junto con la quimioterapia (QT) y la cirugía. Es un tratamiento menos invasivo que la cirugía, en la mayoría de ocasiones, y tie-

ne intención curativa o paliativa de muchos tumores malignos. Existen dos modalidades de RT, la interna y la externa. La RT interna o braquiterapia se utiliza generalmente en cánceres ginecológicos o de próstata, la fuente de radiación se coloca dentro del cuerpo, cerca del tumor. La RT externa es la que se realiza más frecuentemente, existiendo varias modalidades: (1) la RT conformacional tridimensional (3D-CRT), que se ha convertido en el tratamiento radioterapéutico estándar. A través de las imágenes en tres dimensiones se permite que distintos haces de igual intensidad converjan en el isocentro del tumor, adaptando la distribución de la dosis a su forma; (2) la RT estereotáxica, utilizada en áreas pequeñas y (3) la RT de intensidad modulada (IMRT), que permite emitir rayos con diferentes intensidades. A su vez, la RT puede realizarse simultáneamente al diagnóstico por imagen (RT guiada por imágenes, IGRT) para mejorar la precisión y exactitud en la entrega del tratamiento.

Una de las desventajas de la RT es la falta de selectividad para las células tumorales, ya que afecta también a células con una alta actividad mitótica de tejidos sanos. Por eso, el índice terapéutico es muy estrecho y la dosis terapéutica se acerca mucho a la dosis tóxica. Para aumentar el índice terapéutico se usa la irradiación con rayos múltiples y el fraccionamiento de la dosis<sup>4</sup>. En la RT curativa hay que respetar las dosis tolerables para los órganos y tejidos sanos, si no pueden aparecer síntomas de toxicidad, lo que conlleva un empeoramiento significativo de la calidad de vida del paciente.

Los efectos adversos de la RT se dividen en agudos (manifestados dentro de las 3 a las 9 semanas desde el inicio del tratamiento) y tardíos (más allá de las 12 semanas hasta varios años después del inicio del tratamiento). La toxicidad aguda se produce por un arresto mitótico de células con alto índice proliferativo (como las de los epitelios de la piel o de las mucosas). Suele ser transitoria y la repoblación por células normales suele ocurrir 4 a 6 semanas después del fin del tratamiento. Entre los efectos adversos agudos se encuentran la mucositis aguda, la disfagia y la alopecia. La toxicidad tardía afecta a estructuras vasculares en los tejidos periféricos y produce fibrosis. Resulta en atrofia y pigmentación de la piel con la aparición de teleangiectasias (poiquilodermia), fibrosis cutánea, hiposialia con xerostomía, disfagia, ototoxicidad y neurotoxicidad, mielopatía crónica, osteorradionecrosis, etc. El daño causado es irreversible y en ocasiones progresivo con el paso del tiempo.

Todos los esquemas de RT pretenden aumentar la dosis administrada al tumor y a la vez reducir el daño causado a las estructuras sanas de su entorno, pero la IMRT es una de las técnicas más precisas porque permite una distribución espacial de la dosis. El tratamiento se administra en una posición concreta y reproducible con una exactitud de 2 a 3 mm, que se consigue gracias a unos dispositivos de inmovilización y que dispone de varios

haces de rayos. Los haces de fotones conformados geoméricamente tienen una intensidad modulada, lo que permite la planificación de un campo de irradiación tridimensional y la variación de la intensidad. Así se reduce la dosis administrada a los tejidos sanos y a los órganos críticos. Los resultados de la IMRT son equivalentes a la RT estándar, pero la toxicidad aguda y tardía es menor. Durante la planificación de la IMRT se delimitan los contornos del tumor y el programa informático calcula la dosis y su distribución, respetando las dosis máximas para los tejidos sanos. Esta técnica consume mucho tiempo y exige una gran experiencia tanto del oncólogo radioterapeuta como del técnico. Su uso incorrecto puede causar infrairradiación (irradiación insuficiente del volumen diana) o irradiación por encima de los límites de toxicidad.

La IMRT, como las demás técnicas modernas, depende de una prueba de imagen precisa que permita la delimitación del volumen tumoral (DVT) lo más exacta posible. Para la obtención de la DVT se trabaja con varios términos: el volumen tumoral bruto (GTV) es el volumen del tumor que se puede observar macroscópicamente. La definición del GTV es el paso limitante en la PRT porque de este depende el resto de las mediciones necesarias y, si su cálculo es erróneo podría resultar en un tratamiento incorrecto. Tras obtener el GTV en muchos casos se define el volumen tumoral clínico (CTV) que tiene en cuenta el comportamiento biológico y la extensión subclínica readaptando los márgenes. A su vez, el CTV se utiliza para generar el volumen tumoral planificado (PTV), el cual tiene en cuenta el funcionamiento fisiológico de los órganos y los movimientos de los pacientes<sup>5</sup>.

Uno de los problemas de la DVT es la variabilidad tanto inter como intraobservador. No hay consenso sobre cómo realizar la DVT, ni sobre la manera de delimitar los márgenes tumorales. Se usa la delimitación visual que estima manualmente el oncólogo radioterapeuta y tiene además en cuenta otros aspectos clínicos y los resultados de otras pruebas, o se puede hacer una delimitación semiautomática que utiliza los umbrales de intensidad para definir los márgenes del tumor. Los umbrales pueden ser proporciones de la intensidad máxima (más frecuentemente el 40 o 50% de la intensidad máxima del tumor) o un umbral arbitrario de SUV.

En la actualidad la TC y la Resonancia Magnética (RM) son las pruebas de referencia para realizar la medición del GTV. La TC aporta mayor definición de los márgenes del tumor pero tiene una baja especificidad. Además, si el tamaño es el único criterio de inclusión para su valoración, se puede incurrir en falsos negativos en tejidos tumorales con tamaño normal, por ejemplo ganglios linfáticos con invasión microscópica, fibrosis de tejidos sin actividad tumoral o lesiones que no presenten un buen contraste con tejidos circundantes. Por otra parte, las imágenes pueden alterarse con la presencia de objetos metálicos, por ejemplo los empastes dentales, lo que

limita su utilización en tumores de la cavidad oral, para los cuales la RT es frecuentemente un tratamiento de primera elección<sup>6</sup>. La MRI define mejor la profundidad de invasión y las relaciones del tumor con las estructuras adyacentes locales. Por otro lado, la utilización exclusiva del PET puede llevar a diagnosticar falsos positivos, dado que la captación del radiofármaco (actividad metabólica) no es específica de tejidos anormales<sup>7</sup>.

Muchos estudios<sup>3</sup> han descrito que la estimación de la extensión del tumor es más precisa cuando los datos de las imágenes estructurales se combinan con las imágenes funcionales de la PET, como sucede en la PET/TC. Una actualización del informe de la UETS del año 2004<sup>2</sup> permitirá analizar estudios publicados desde entonces y aportar mayor evidencia sobre la efectividad y la seguridad de la PET/TC cuando se utiliza en la PRT.

# Objetivos

## Objetivo general

Evaluar la efectividad y seguridad del sistema híbrido FDG-PET/TC, en comparación con una prueba de referencia o gold estándar, cuando se realiza la planificación radioterápica.

## Objetivos específicos

- Valorar el rendimiento diagnóstico de la técnica PET/TC: sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos.
- Determinar la variabilidad inter y/o intraobservador de la PET/TC.
- Evaluar la ocurrencia de modificaciones en el diagnóstico y el manejo de los pacientes como consecuencia de la información diagnóstica aportada por la PET/TC.
- Evaluar modificaciones en el estado de salud de los pacientes provocados por los resultados diagnósticos de la PET/TC (supervivencia, morbilidad).
- Evaluar la seguridad: describir las complicaciones de la técnica PET/TC.



# Métodos

## Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura científica.

## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica con límite temporal para el periodo 2004-2013. La última fecha de búsqueda fue el 19 de abril del 2013. Las fuentes de información por tipo de estudio fueron las siguientes:

- Estudios primarios: búsqueda a través de EMBASE y Pubmed. También se hizo una revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.
- Informes de evaluación: incluidos en las bases de datos de las diferentes Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Españolas (AUnETS) y de Agencias de Evaluación de otros países pertenecientes a la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA).
- Revisiones sistemáticas/meta-análisis: en las bases de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) del Centro para la Revisión y Disseminación de la Universidad de York en el Reino Unido (CRD) y Cochrane Database of Systematic Reviews.

Las estrategias de búsqueda en las bases de datos se encuentran detalladas en el Anexo 2.

## Selección de los estudios

Este trabajo fue realizado de acuerdo con los criterios de elaboración de revisiones sistemáticas de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) publicada en 2009<sup>8</sup>.

Todas las citas (títulos y resúmenes) identificadas mediante la búsqueda electrónica se descargaron a una base de datos de Reference Manager. Los duplicados fueron eliminados y las citas restantes fueron examinadas, aplicando los criterios de inclusión, por dos revisores independientes. Los resúmenes que cumplieron los criterios de inclusión fueron analizados mediante el texto completo. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron mediante discusión y consenso.

Después de realizar el primer cribado de los resúmenes se decidió analizar solo aquellos artículos que estudiaban la PRT por la gran cantidad de evidencia disponible.

## Criterios de inclusión

- Participantes (población)  
Personas candidatas a realizarse la PRT utilizando la PET/TC.
- Intervenciones (descripción tecnológica)
  - Sistema híbrido PET/TC: realiza las imágenes PET y TC en la misma sesión obteniendo una imagen fusionada de los 2 métodos. Solo se incluyen los estudios realizados con el radiofármaco 18-FDG, ya que es el único aprobado para su uso con PET en España.
- Comparaciones  
Estudios sobre PRT, en los que se compara el sistema híbrido FDG-PET/TC con su prueba de referencia o gold estándar.
- Resultados
- Efectividad:
  - Sensibilidad, especificidad y valores predictivos.
  - Modificaciones del diagnóstico inicial: cambios en la DVT.
  - Variabilidad inter e intraobservador.
  - Cambios en las decisiones terapéuticas o manejo de los pacientes después de realizar la PRT con PET/TC.
  - Mortalidad, supervivencia, morbilidad.
- Seguridad
  - Complicaciones: principalmente aquellas relacionadas con el radiofármaco.
- Diseño de los estudios:  
Se incluirán ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas y meta-análisis, estudios comparativos de evaluación de exactitud diagnóstica.

## Criterios de exclusión

- Estudios con fecha de publicación anterior al año 2004.
- Estudios en los que el radiofármaco de la PET no sea la 18-FDG.
- Estudios en los que las imágenes PET/TC que se evalúan no procedan del sistema híbrido PET/TC, sino del co-registro y fusión posterior de PET y TC independientes.
- Estudios que no comprueben los resultados de la PET/TC con alguna prueba de referencia o gold estándar.

- Estudios realizados en diferentes patologías y que no den los resultados desagregados por patología.
- Estudios con tamaño muestral menor de 30 pacientes.
- Estudios que describan los resultados en función del número de lesiones y no en función del número de pacientes. En casos en los que el número de lesiones por paciente sea elevado, los resultados podrían verse influenciados por unos pocos pacientes. Además las lesiones no son independientes.

## Análisis de la evidencia

Tras realizar el primer cribado de los resúmenes se decidió analizar solo aquellos artículos que estudiaban la PRT por la gran cantidad de evidencia disponible.

Se realizó una lectura crítica de los estudios incluidos. A partir de la información extraída en las tablas de evidencia se elaboró una síntesis narrativa de los principales hallazgos de cada estudio.

Se analizó el nivel de evidencia científica de acuerdo a la clasificación del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A los estudios sobre validez de pruebas diagnósticas (estudios observacionales de series de casos y casos-controles), el sistema SIGN no les otorga el máximo nivel de evidencia científica. Por ello, utilizamos la clasificación del sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CMBE) adaptada por el National Institute for Clinical Excellence (NICE) (Anexo 3).

## Extracción de datos

Se realizó la extracción de los siguientes datos de los estudios incluidos en la revisión, recogándose en unas tablas de evidencia científica:

- Autor
- Año del estudio
- Año de la publicación
- Diseño del estudio:
  - Tipo de diseño epidemiológico
  - Intervención
  - Seguimiento
  - Enmascaramiento
  - Aleatorización
- Comentarios sobre la calidad del estudio
- Criterios de selección de los pacientes

- Tamaño muestral
- Prueba de referencia utilizada
- Características iniciales de los pacientes participantes
- Variables de resultado

# Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó un total de 3.253 citas. La mayoría de los estudios fueron excluidos durante el primer cribado de títulos y resúmenes, porque no analizaban la PET/TC o por ser indicaciones que ya estaban incluidas en la ficha técnica de la 18-FDG de la AEMPS. Veintidós citas fueron seleccionadas para la lectura completa del artículo. De estas, 8 fueron excluidas: 3 por no realizar PET/TC<sup>9-11</sup>, 1 estudio por ser una Revisión Sistemática (RS) que no aportaba nuevos artículos y la mayoría tenían un tamaño muestral menor de 30 pacientes<sup>12</sup>, 1 estudio por analizar una indicación incluida en la ficha técnica de la 18-FDG<sup>13</sup>, 1 artículo que no cumplió los criterios de inclusión,<sup>14</sup> 1 artículo con fallos metodológicos graves<sup>15</sup> y 1 duplicado<sup>16</sup>. En el Anexo 4 se detalla el diagrama de flujo con los estudios incluidos de acuerdo con las directrices PRISMA y en el Anexo 5 se detallan las características de los estudios incluidos (Tablas de evidencia).

Catorce artículos cumplieron los criterios de inclusión: 6 sobre PRT en cánceres de cabeza y cuello (CCC), 5 sobre cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), y 3 de cáncer colorrectal (CRC).

## Cáncer de cabeza y cuello

1. Fried et al. (2012)<sup>17</sup>
2. Guido et al. (2009)<sup>18</sup>
3. Paulino et al. (2005)<sup>19</sup>
4. Rothschild et al. (2007)<sup>20</sup>
5. Seitz et al. (2009)<sup>21</sup>
6. Zheng et al. (2007)<sup>22</sup>

## Cáncer de pulmón no microcítico

1. Bradley et al. (2012)<sup>23</sup>
2. Faria et al. (2008)<sup>24</sup>
3. Kolodziejczyk et al. (2011)<sup>25</sup>
4. Yu et al. (2009)<sup>26</sup>
5. Wu et al. (2010)<sup>27</sup>

## Cáncer colorrectal

1. Braendengen et al. (2011)<sup>28</sup>
2. Parlak et al. (2012)<sup>29</sup>
3. Paskeviciute et al. (2009)<sup>30</sup>

# Análisis de la evidencia por tipo de cáncer

## Cáncer de cabeza y cuello

### Contexto epidemiológico

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es una enfermedad relativamente rara. Incidencia de 16,8 en hombres y 4,2 en mujeres por 100.000 de cáncer de laringe en España en 2012<sup>31,32</sup>. Es mucho más frecuente en hombres que en mujeres, en España llega a tener una relación 10:1 y está causado hasta en el 80% de los casos por exposición al tabaco y al alcohol<sup>33</sup>. En los últimos años está creciendo tanto la proporción de casos causados por los virus del papiloma humano de alto riesgo (otro agente etiológico) como la incidencia del CCC en general. Desafortunadamente, el pronóstico del CCC es sombrío, la supervivencia global a los 5 años se sitúa entre el 30% y el 50%<sup>34-36</sup>. El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y, especialmente, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales son el factor pronóstico más importante en esta patología (Anexo 6).

### Radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello

En estadios tempranos de CCC el tratamiento de elección es la cirugía, especialmente si es posible reseca el tumor en su totalidad y con un margen de seguridad de al menos 1 cm. En estos estadios, la RT debe considerarse un tratamiento de segunda elección y es necesario valorar el riesgo-beneficio de este tratamiento dados sus potenciales efectos adversos. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes acude al médico en estadios más avanzados (con diseminación de la enfermedad a los ganglios regionales), y la terapia indicada en estos casos sería la combinación de cirugía y RT o RQT.

Sin embargo, el área de la cabeza y cuello tiene una anatomía compleja y las estructuras vitales se encuentran a veces comprometidas por el crecimiento tumoral. La RT es el tratamiento de elección en tumores difícilmente resecales, o en casos donde el paciente desee evitar el procedimiento quirúrgico. La RT adyuvante a la cirugía se indica en los casos de hallazgos patológicos no favorables (es decir, en tumores con una alta agresividad histológica o con márgenes quirúrgicos comprometidos), el tratamiento de ganglios linfáticos clínicamente negativos, en casos de alto riesgo de micro-metástasis, si no se puede o quiere realizar una disección de los ganglios

cervicales, para erradicar la enfermedad microscópica, en casos de metástasis múltiples de ganglios linfáticos, en casos de crecimiento extraganglionar o en casos de tumor residual grande en el cuello después de la resección cervical.

La RT se administra en una posición exacta y reproducible que se consigue con una máscara facial realizada en un material termoplástico con una exactitud de 2-3 mm, lo que permite apuntar varios haces de rayos. La IMRT es especialmente ventajosa en el CCC en los casos de tumores próximos a las estructuras anatómicas críticas como la médula espinal y el tronco encefálico, el quiasma óptico, la cóclea y las glándulas salivales. La disminución de la dosis a las glándulas salivales protege al paciente de la xerostomía crónica y sus efectos secundarios sobre la salud bucodental.

## Resultados

Seis estudios cumplieron los criterios de inclusión: cinco estudios observacionales comparaban la PRT entre PET/TC y TC<sup>17-19,22</sup> o RM<sup>21</sup> en una serie de casos y un estudio fue de casos y controles<sup>20</sup> y comparó la combinación de la DVT realizada con la TC y la terapia con 3D-CRT con la DVT realizada con la PET/TC y la terapia con IMRT. El número total de pacientes en todos los artículos fue de 323. Solo un estudio comparó los resultados de las pruebas de imagen con los resultados histopatológicos, en este caso se realizó el cálculo del volumen del tumor tras su extirpación<sup>21</sup>. Un estudio consideraba los resultados de la PET/TC como gold estándar<sup>22</sup>.

## Modificación del estadio inicial y de la estrategia terapéutica

Dos estudios describieron la modificación del estadio inicial determinado con la TC después de realizar la prueba PET/TC<sup>18,22</sup>. Guido et al.<sup>18</sup> reportaron cambio de estadio en 6/38 casos (15,8%), basado en la detección de ganglios linfáticos adicionales, 5 casos de infraestimación y un caso de sobreestadificación con TC. En otros 9 casos la PET/TC aportó información adicional sobre los ganglios afectados pero sin generar variación del estadio. Similares resultados reportaron Zheng et al.<sup>22</sup>: en su estudio ocurrieron modificaciones del estadio clínico en 7/43 casos (16,3%) con infraestadificación por la TC en todos los pacientes. En 4 casos las metástasis a distancia diagnosticadas mediante la prueba PET/TC provocaron un cambio de la estrategia terapéutica de curativa a paliativa. En los 3 casos restantes, la PET/TC detectó recurrencias en ganglios linfáticos que requirieron un cambio de plan de RQT a RQT acompañada de resección quirúrgica.

Un estudio informó sobre la comparación de estadiaje con la prueba PET/TC y la RM<sup>21</sup>: la PET/TC sobreestimaba el estadio T en el 22% de los casos y la RM en el 18%. La sobreestimación del estadio N ocurrió en el 26% de los casos con la PET/TC y en el 20% con la RM con lo que en el grupo de estudio con un total de 61 pacientes se podrían haber evitado 3 disecciones de ganglios cervicales bilaterales y 3 disecciones unilaterales en el caso de estadiaje con la PET/TC y 4 disecciones bilaterales y 1 disección unilateral con la RM. La infraestimación del estadio por la PET/TC y RM ocurrió en el estadio T en el 12% y 8% de casos y en el estadio N en el 17% y 12% de los casos, respectivamente.

### Delineación del volumen tumoral

Dos estudios realizaron la delineación visual<sup>20,22</sup> y tres estudio usaron la delineación semiautomática con umbrales de 40% y 50% de intensidad máxima del tumor<sup>18,19</sup> o un umbral de  $SUV \geq 3,5$ <sup>21</sup>. Otro estudio comparó también estos distintos métodos de DVT<sup>17</sup>.

En todos los estudios que comparaban la PET/TC con la TC<sup>17-19,22</sup> el  $GTV_{TC}$  fue mayor que el  $GTV_{PET/TC}$ , en un rango variable entre el 69% y el 92% de los casos<sup>18,19,22</sup>. A la inversa, entre el 8 y el 31%<sup>18,19,22</sup> de los pacientes no habrían recibido dosis suficiente si se hubiera usado solamente la información obtenida con la TC. Sin embargo, el estudio de Guido et al.<sup>18</sup> solo encontraron diferencias significativas en el GTV total y no en el GTV individual del tumor primario o de los ganglios linfáticos. En un estudio no se demostró que la DVT con la PET/TC mejore el control locorregional de la enfermedad<sup>17</sup>.

Desafortunadamente, las regiones delimitadas por varias técnicas no siempre se solapan, ni en el tamaño ni tampoco en la localización. En el estudio de Fried et al.<sup>17</sup> la fracción de solapamiento\* para el tumor primario varió entre 0,55-0,74 para la PET/TC y entre 0,13-0,19 para la TC en función del método de DVT<sub>PET/TC</sub> seleccionado (delineación visual o delineación semiautomática con umbrales de 40% o 50% de intensidad máxima del tumor) y para los ganglios linfáticos fue de 0,52 para la PET/TC y de 0,19 para la TC. El error geográfico de omisión de una parte de la masa tumoral en el volumen delineado con la TC ocurrió en 7/39 casos (18%) y la omisión de la enfermedad microscópica ocurrió en 20/39 casos (51%).

El estudio de Seitz et al.<sup>21</sup> fue el único que comparaba los volúmenes determinados por la PET/TC y por la prueba de referencia (en su caso, la RM) con el volumen real de la pieza quirúrgica y encontró que ambas téc-

---

\* El solapamiento de volúmenes obtenidos con la PET/TC y la tc dividido por el volumen total obtenido con cada una de las pruebas por separado

nicas sobreestimaban el volumen real y que las estimaciones de la RM se ajustaban mejor a los resultados histopatológicos que las de la PET/TC en la DVT del CCC.

## Dosis administrada

Dos trabajos estudiaron la dosis administrada al tumor y a los ganglios regionales<sup>17,22</sup>. A pesar de solapamiento incompleto, los GTV delineados por la TC y la PET/TC recibieron dosis de irradiación similares en el estudio de Fried et al.<sup>17</sup> Al contrario, Zheng et al.<sup>22</sup> encontraron que tanto la dosis media como la máxima y el volumen irradiado fueron menores si el DVT se planificó con la PET/TC que con la TC.

## Supervivencia

La búsqueda identificó un estudio de casos y controles<sup>20</sup> que comparaba la supervivencia de los pacientes tratados con IMRT planificada por PET/TC (casos) y pacientes tratados con 3D-CRT planificada con TC (controles históricos). El tiempo hasta un fracaso terapéutico\*, la supervivencia libre de enfermedad locorregional (DFS) y la supervivencia global (SG) a uno y dos años fueron superiores en el grupo de casos que en el grupo de controles. El fracaso ocurrió en 5/43 casos (recurrencias locorregionales o progresión de la enfermedad con aparición de metástasis a distancia, de entre los que se produjeron 3 muertes) y en 44/86 controles (42 de ellos fallecieron por el CCC). La supervivencia global a un año fue del 97% en los casos y del 74% en los controles, y a los dos años del 91% en los casos y del 54% en los controles. Al desglosar los resultados por localización tumoral se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre el grupo de cáncer de hipofaringe y el de cáncer de orofaringe. Se demostró una superioridad indiscutible de la IMRT sobre la 3D-CRT (DFS y SG=100% a los dos años en la IMRT frente a 56% y 45% a un año y 68% y 47% a 2 años en la 3D-CRT) en el cáncer de hipofaringe, pero en el cáncer de orofaringe solo se demostraron diferencias entre ambas técnicas en la SG, no en la DFS.

## Seguridad

No se describieron incidencias relacionadas con la prueba PET/TC o el radiofármaco 18-FDG.

---

\* Tiempo desde la entrada en el estudio hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier razón (progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento, muerte...)

## Calidad de la evidencia

Tres estudios fueron clasificados como nivel 1<sup>19;21;22</sup>, un estudio como nivel 2<sup>18</sup> y dos estudios como nivel 3<sup>17;20</sup> según la clasificación de la evidencia científica del CMBE.

## Cáncer de pulmón no microcítico

### Contexto epidemiológico

El cáncer de pulmón es la segunda causa más frecuente de cáncer en países desarrollados en ambos sexos, por detrás del de próstata en hombres y del de mama en la mujer<sup>37;38</sup>. Constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. En España, la mortalidad fue de 60 hombres y 11,3 mujeres por 100.000 habitantes en el 2012. La incidencia estimada para ese mismo año fue de 76,8 hombres y 15,7 mujeres por 100.000 habitantes<sup>31;32</sup>. El tabaco constituye el factor de riesgo más importante. Más del 80% de los cánceres de pulmón son del tipo histológico no microcítico. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad está avanzada, con una supervivencia global a los 5 años del 45,13% y 45,72% respectivamente en España<sup>31;32</sup>. A su vez, el tipo de tratamiento dependerá del estadio según la clasificación TNM (Anexo 6). El tratamiento estándar de elección es la cirugía combinada con QT y RT.

### Resultados

Cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión<sup>23-27</sup>. El número total de pacientes en todos los artículos fue de 267.

Todos los estudios compararon la PRT con la PET/TC frente a la TC. Un estudio fue un ensayo clínico<sup>23</sup> y 4 estudios fueron estudios comparativos de una serie de casos<sup>24-27</sup>.

### Modificación del estadio inicial y de la estrategia terapéutica

Dos estudios describieron la modificación del estadio inicial diagnosticado con la TC después de realizar la prueba PET/TC<sup>24;25</sup>.

Kolodziejczyk et al.<sup>25</sup> informaron de aumento del estadio basado en la prueba PET/TC en 32/100 casos, (32%) de los pacientes. El aumento del estadio tras la prueba PET/TC ocurrió en el 52% de los tumores originalmen-

te clasificados como estadio I, 22% de los tumores de estadio II, 39% de los tumores en estadio IIIA y 18% de los tumores en estadio IIIB. En 7 casos el estadio disminuyó después de la prueba PET/TC (5% en el estadio I, 33% en el estadio II, 6% en el estadio IIIA y 3% en el estadio IIIB). En 24 casos estos cambios llevaron a la exclusión del estudio: las metástasis a distancia fueron descubiertas en 19 casos y en 5 casos la extensión locorregional del tumor no permitió el tratamiento con RT.

El estudio de Faria et al.<sup>24</sup> aportó, además de la comparación de los resultados obtenidos con las pruebas TC y PET/TC, información histopatológica como prueba de referencia. La PET/TC alteró el estadio diagnosticado por TC en 15/32 casos (44%), 9 de estos cambios estaban relacionados con el estadio N. Sin embargo, solo en 7 de estos casos el estadio modificado fue confirmado histopatológicamente. El examen histológico cambió el estadio diagnosticado con la TC y con la PET/TC en 22/32 casos (69%) y en 16/32 casos (50%), respectivamente. Los cambios en el estadio N fueron los más frecuentes. La PET/TC determinó el estadio N incorrectamente en 10/32 casos, la TC en 18/32 casos. No se proporcionó información sobre su impacto en la estrategia terapéutica.

## Delineación del volumen tumoral

Todos los estudios identificados compararon la DVT ejecutada con la PET/TC frente a la TC. En 3 estudios el examen histopatológico se utilizó como prueba de referencia<sup>24;26;27</sup>.

La DTV en las imágenes PET/TC fue manual en 3 estudios<sup>23-25</sup>, un estudio<sup>26</sup> usó un umbral de SUV > 2,5 y un estudio<sup>27</sup> comparó 6 umbrales diferentes de porcentajes de intensidad máxima del tumor.

El ensayo clínico multicéntrico de Bradley et al.<sup>23</sup> obtuvo una disminución media significativa de GTV con la PET/TC de unos 12,5 cm<sup>3</sup> (mediana de -4,4 cm<sup>3</sup>). No se encontraron diferencias en el número de estaciones ganglionares incorporadas en el GTV entre ambas técnicas. Los contornos para todas las estaciones ganglionares e hilares fueron concordantes en 23/47 casos (49%). La media de acuerdo fue del 92%. Se encontraron diferencias en más de 2 estaciones ganglionares solamente en 4/24 casos.

En el estudio de Faria et al.<sup>24</sup> la PRT con PET/TC generó modificaciones en el GTV<sub>TC</sub> en el 56% de los casos (18/32); en 16 casos los cambios fueron superiores al 30% por lo que se consideraron clínicamente relevantes. La disminución del GTV ocurrió en 16/18 casos e incrementó en 2/18 casos.

En el estudio de Kolodziejczyk et al.<sup>25</sup> la PET/TC modificó el GTV en el 54% de los casos (40/75). La reducción del GTV ocurrió en 10/28 casos con una media de 31% y el aumento ocurrió en 18/28 casos con una media

del 23%. En 31/40 casos los resultados de la PET/TC permitieron omitir la irradiación de ganglios electiva (ENI). En este estudio, el fallo geográfico habría ocurrido en el 27% de los casos (20/75): en 3 casos se encontraron focos adicionales dentro de las atelectasias pulmonares y en 17 casos el fallo fue localizado en áreas de captación patológica de la FDG que no se habían incluido en el  $GTV_{TC}$ . El riesgo de fallo geográfico no se relacionó con ninguna otra variable.

Yu et al.<sup>26</sup> compararon las mediciones de las dimensiones del tumor en la TC, PET y PET/TC con los resultados histopatológicos. No encontró diferencias significativas en ninguno de los tres ejes del tumor (x, y, z), pero el coeficiente de correlación entre el tamaño patológico y la estimación de una prueba de imagen en los tres ejes fue significativamente mayor en la PET/TC que en la PET o el TC por separado ( $p < 0,01$ ).

También Wu et al.<sup>27</sup> compararon el GTV y el diámetro máximo del tumor con los resultados histopatológicos. La DVT fue realizada con el TC en 7 combinaciones diferentes de valores de la ventana (700-1600 HU) y del nivel (-700-(-400 HU)) y en la PET/TC con 6 diferentes umbrales de la proporción de intensidad máxima del tumor (20-55%). En el  $GTV_{TC}$  no se encontraron diferencias significativas entre las diferentes combinaciones de ajustes, en el  $GTV_{PET/TC}$  sí que se observaron diferencias entre el  $GTV_{20}$  y el  $GTV_{40}$ - $GTV_{55}$ . Se encontró una relación inversa entre el  $GTV_{PET/TC}$  y el porcentaje de intensidad máxima usado como umbral (el  $GTV_{55}$  tuvo el tumor más pequeño). Tanto la TC como la PET/TC sobreestimaron el tamaño del tumor. En la DVT con la TC la combinación que más se acercaba a los hallazgos patológicos fue de 1600 HU de ventana y -300 HU de nivel, en la PET/TC el umbral de 50% de la intensidad máxima del tumor fue el más acertado.

## Dosis administrada

La dosis de radiación administrada y su toxicidad fueron investigadas en dos estudios<sup>23,25</sup>.

Bradley et al.<sup>23</sup> no encontraron diferencias significativas en las dosis administradas de DVT delineado por TC o PET/TC en ninguno de los indicadores de toxicidad medidos: media de dosis que recibe el esófago (MED), media de dosis que reciben los pulmones (MLD) ni en el volumen del pulmón que sobrepasa la dosis de 20 Gy (V20).

Al contrario, Kolodziejczyk et al.<sup>25</sup> estudiaron el impacto de la omisión de la ENI (omitida en el 62% de los casos tras de la prueba PET/TC) en la toxicidad de la RT y observó, además de la disminución del PTV con una media de 42%, una reducción significativa de la toxicidad en cuanto a la

MED, MLD, V20, media de dosis que recibe el corazón (MHD), volumen del corazón que sobrepasa la dosis de 40 Gy (V40) y dosis máxima a la médula espinal (MSCD).

### Fracaso terapéutico

Un estudio evaluó el efecto del fracaso terapéutico de la PRT con la PET/TC<sup>23</sup>. Se registró una única recurrencia en los ganglios linfáticos que no estaba incluida en el PTV<sub>PET/TC</sub>.

### Seguridad

No se describieron incidencias relacionadas con la prueba PET/TC o el radiofármaco 18-FDG.

### Calidad de la evidencia

El ensayo clínico de Bradley et al.<sup>23</sup> alcanzó el nivel de evidencia disponible 1 del SIGN. Un estudio fue clasificado como nivel 1<sup>24</sup>, un estudio como nivel 2<sup>26</sup> y dos estudios como nivel 3<sup>25;27</sup> según la clasificación de la evidencia científica del CMBE.

## Cáncer colorrectal

### Contexto epidemiológico

El CRC es la tercera causa más frecuente de cáncer en ambos sexos con una incidencia estimada de 65,6 hombres y 35,3 mujeres por 100.000 habitantes en España en el 2012<sup>31;32;37;38</sup>. Existen varios factores de riesgo que incluyen los antecedentes familiares (historia familiar, síndrome de Lynch o poliposis adenomatosis familiar), enfermedades como colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, el tabaco, la dieta rica en grasas, baja actividad física, etcétera. La supervivencia global estimada a los 5 años en España se encuentra entre el 51,37% en hombres y 51,47% en la mujer, con una mortalidad de 27,3 y 13,5 por 100.000 habitantes respectivamente<sup>31;32</sup>. Dependiendo del estadio (Anexo 6), varía el tratamiento, aunque en general se realiza cirugía más QT cuando hay ganglios positivos y RT en enfermedad localmente avanzada o para reducir los síntomas en cáncer rectal.

## Radioterapia en el cáncer colorrectal

La RT usada junto con la cirugía tiene un rol esencial en el control local del CCR, especialmente en los casos de CCR localmente avanzado (CCRLA). El tratamiento radioterapéutico del CCR tiene tres objetivos<sup>12,30</sup>:

- **RT neoadyuvante de corta duración** (25 Gy/5 fr./5 días seguida por cirugía dentro de los 7 días) disminuye el riesgo de recurrencias pélvicas en cáncer resecable. Se considera un tratamiento estándar en el CCRLA, pero no es recomendable en casos de riesgo de afectación del esfínter porque no disminuye el estadio de la enfermedad.
- **RT neoadyuvante de larga duración** (45-50,4 Gy en 25-28 fr.) disminuye el estadio, mejorando así la probabilidad de resección con márgenes quirúrgicos libres de tumor, permite una cirugía más conservadora en cuanto a la preservación del esfínter anal, reduce la toxicidad y el riesgo de recurrencia local. El uso de la RT neoadyuvante de larga duración exige una calidad muy alta de las pruebas de imagen usadas para la PRT.
- **RT postoperatoria:** después de una resección con márgenes afectos. Con la mejoría del estadiaje preoperatorio, esta modalidad es cada vez menos frecuente.

Tradicionalmente, la PRT estaba basada en imágenes bidimensionales y el PTV se delineaba con respecto a las estructuras óseas adyacentes y el contraste rectal, además de la información clínica suplementaria obtenida mediante otros métodos diagnósticos como la colonoscopia, que aporta información sobre la localización del margen inferior del tumor. Hoy en día, la evidencia, aunque escasa<sup>39</sup>, apunta hacia mejores resultados locoregionales con técnicas de RT conformacionales, que necesitan una buena definición de las relaciones espaciales. La TC con contraste permite una buena definición del margen anterior y superior del tumor, pero sus limitaciones más importantes son la baja especificidad, el escaso contraste entre el tumor y las heces y los artefactos radiológicos como son las válvulas de Houston y la imagen del colon sigmoideo horizontal. La prueba de referencia para la PRT en el CCR es la RM. Permite una buena definición de la profundidad de la invasión a través de la pared rectal hacia las estructuras adyacentes locales y de la extensión al espacio presacral y a la circunferencia mesorrectal (áreas de alto riesgo de recurrencia). El papel de la PET/TC en la PRT todavía queda por definir. La 18-FDG no es el radiofármaco ideal para la PET/TC en el área colorrectal. Parece que la sensibilidad de la prueba es buena, pero que la especificidad es limitada porque la FDG es captada por los macrófagos. Se están estudiando otros radiofármacos como la 18-fluorotimidina y 18-fluoromisonidazol<sup>12</sup>.

## Resultados

Se identificaron 3 estudios observacionales de serie de casos que evaluaban el papel de la PET/TC en la DVT del CCR. El número total de pacientes en todos los artículos fue de 167.

Dos estudios compararon la PRT con la PET/TC frente a la TC<sup>29,30</sup>. Uno de estos estudios se centró en la RT de las metástasis hepáticas del CCR<sup>29</sup>. El tercer estudio comparó la PET/TC con la RM<sup>28</sup>, tomando como prueba de referencia la RM. Ninguno de los estudios comparó las estimaciones obtenidas con las pruebas de imagen y la situación real.

La población del estudio fueron pacientes con CCR localmente avanzado en 2 estudios<sup>28,30</sup> y pacientes con metástasis hepáticas en el estudio de Parlak et al.<sup>29</sup>.

### Modificación de estadio inicial y de estrategia terapéutica

Dos estudios describieron la modificación del estadio inicial diagnosticado con una prueba estándar (TC<sup>30</sup> o RM<sup>28</sup>) después de realizar la prueba PET/TC.

En el estudio de Braendengen et al.<sup>28</sup> la prueba de PET/TC aportó información adicional en comparación con la RM en el 15% de los casos: los resultados llevaron al cambio de estadio en 2 casos (un aumento y una disminución del estadio) y además se detectaron nuevas metástasis regionales y a distancia (sin cambio de estadio) en 3 y 5 casos, respectivamente. El cambio terapéutico se indicó en 7 de estos casos (10%).

La prueba PET/TC aportó cambios de estadio en comparación con la TC en 18/35 casos (57%) en el estudio de Paskeviciute et al.<sup>30</sup> (15 casos de disminución de estadio N+ a N0, un caso de aumento de estadio de N0 a N+, dos casos de aumento de estadio de M0 a M1) y detectó metástasis a distancia adicionales en otros 2 casos. En total, el cambio de estrategia terapéutica de curativa a paliativa habría sido relevante en 3 casos (8%). Además, de los 26 casos (72%) con afectación de ganglios regionales diagnosticados con la TC (estadio cN+), la PET/TC solo confirmó el estadio en 12 de ellos (33%). Sin embargo, no se dispuso de confirmación histopatológica.

### Delineación del volumen tumoral

Todos los estudios identificados compararon la DVT ejecutada con la PET/TC frente a otras pruebas diagnósticas. Braendengen et al.<sup>28</sup> usaron la DVT visual, Paskeviciute et al.<sup>30</sup> utilizaron un método semiautomático con un

umbral de  $SUV > 2,5$  y Parlak et al.<sup>29</sup> consideraron como maligna cualquier estructura que tuviera el SUV 10% más grande que el SUV del parénquima hepático normal en la delineación de las metástasis hepáticas.

El  $GTV_{PET/TC}$  fue significativamente menor que el  $GTV_{RM}$ . La diferencia mediana entre la unión del  $GTV_{PET/TC}$  y  $GTV_{RM}$  fue del 11%<sup>28</sup>. Se observó una relación lineal entre el  $MLD_{TC}$  y  $GTV_{PET/TC}$  ( $R^2=0,89$ ). Las discrepancias más grandes entre ambas técnicas se encontraron en los tumores de gran volumen con infiltración de los órganos adyacentes.

Las comparaciones del GTV entre la PET/TC y la TC dieron resultados conflictivos: Paskeviciute et al.<sup>30</sup> obtuvieron unos GTV significativamente más grandes con la TC que con la PET/TC, mientras que Parlak et al.<sup>29</sup> observaron que el  $GTV_{PET/TC}$  de las metástasis hepáticas fue significativamente mayor que el  $GTV_{TC}$  en 25 de los 31 casos que experimentaron un cambio de GTV tras la prueba de PET/TC con una mediana de incremento del 33,2% ( $IC_{95\%}=25,9-42,5\%$ ). Estas diferencias se debían principalmente a la existencia de unos márgenes del tumor más amplios en la PET/TC ( $n=23$ ) o a la detección de focos adicionales de tumor ( $n=4$ ). El tumor primario fue visualizado como más pequeño en 6/31 casos con una disminución del GTV de 12,8% ( $IC_{95\%}=20,3-3,2\%$ ).

La mediana del volumen de solapamiento (OV) en el estudio de Paskeviciute et al.<sup>30</sup> fue del 27%. Cuanto mayor fue el  $GTV_{PET/TC}$ , mayor fue el OV (correlación  $r_s > 0,8$ ). Una correlación similar no se confirmó en el caso del  $GTV_{TC}$  ( $r_s = 0,2$ ). El error geográfico en la definición del volumen diana ocurrió en 16/45 pacientes (46%); en 12 de ellos el  $PTV_{PET/TC}$  que se encontró fuera del  $PTV_{TC}$  fue determinado únicamente por el tumor primario. Los casos en los cuales ocurrió el error geográfico se observaron mayores valores de  $GTV_{TC}$ ,  $GTV_{PET/TC}$  y OV.

## Dosis administrada

La dosis administrada durante la RT fue objeto de investigación en un único estudio, el de Parlak et al.<sup>29</sup> Aunque la PET/TC aumentó el volumen de tejido irradiado y las dosis medias recibidas por el hígado y el riñón derecho, la diferencia en el porcentaje de la dosis PTV recibida por las estructuras críticas no fue clínicamente relevante porque nunca se sobrepasaron los límites máximos.

## Supervivencia

Ninguno de los estudios incluidos valoró el efecto de la PET/TC en el control de la enfermedad o supervivencia.

## Seguridad

No se describieron incidencias relacionadas con la prueba PET/TC o el radiofármaco 18-FDG.

## Calidad de la evidencia

Un estudio fue clasificados como nivel 1<sup>29</sup>, un estudio como nivel 2<sup>28</sup> y un estudio como nivel 3<sup>30</sup> según la clasificación de la evidencia científica del CMBE.



# Discusión

El estadiaje y la detección de recurrencias forman parte de las indicaciones establecidas en la ficha técnica de la AEMPS para la FDG-PET/TC en el tratamiento del CPNM, el CCC y el CCR. En el CCC, el uso de la FDG-PET/TC está aprobado también para monitorización de la respuesta al tratamiento. La combinación de la imagen funcional con una imagen con buena resolución de estructuras anatómicas puede, sin embargo, también servir en la PRT.

Las técnicas de RT conformacionales tienen ventajas sobre la RT clásica, pero para su planificación se necesitan unas pruebas de imagen no solo muy precisas, sino que también ayuden a establecer las relaciones espaciales entre el tumor y los tejidos circundantes. La PET/TC aporta una “cuarta dimensión”, que es la información funcional que puede ayudar a visualizar incluso focos no detectables en las pruebas convencionales como la TC o la RM.

Primero, la PET/TC puede aportar nueva información sobre el estadio de la enfermedad. La detección de nuevas lesiones o de enfermedad locorregional puede modificar el tratamiento al añadir una disección de ganglios regionales, una RT o una RQT, mientras que la detección de metástasis a distancia suele llevar a un cambio en la estrategia terapéutica de curativa a paliativa con el consecuente ahorro del tratamiento fútil que añade sufrimiento al paciente y tiene un elevado coste en recursos (tanto económicos como humanos).

En segundo lugar, la prueba puede ayudar a resolver incertidumbres en cuanto a la malignidad de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y evitar así la irradiación innecesaria si resulta negativa. Esto es especialmente importante en la detección de las recurrencias<sup>22</sup> donde la PET/TC ayuda a estimar la extensión real de la enfermedad, ya que los márgenes del tejido tumoral suelen ser difusos en el terreno afectado por cambios anatómicos importantes, como puede ser tras la resección de un tumor y debido a la cicatrización inducida, o debido al edema y a la fibrosis post-irradiación en los casos tratados con RT primaria previamente.

Tercero, los datos obtenidos con la PET/TC pueden aportar información adicional sobre la enfermedad locorregional y facilitar así la DVT tanto del tumor primario como de los ganglios regionales.

Se está estudiando otro posible uso de la PET/TC en la DVT en el escalamiento de la dosis de irradiación a áreas con alta actividad metabólica, pero esta opción todavía está por explorar.

Uno de los problemas de la DVT es la variabilidad inter e incluso intra-observador. Desafortunadamente, los estudios que abordan este tema

suelen tener un tamaño muestral muy pequeño. Se destaca la necesidad de establecer guías o atlas para hallar la DVT óptima para cada localización. Existe evidencia de que el uso de atlas de delineación disminuye la variabilidad en la DVT<sup>40</sup>. La RTOG ha publicado una guía con las estructuras a incluir en el PTV en la PRT en el CCR, basándose en datos de recurrencia, pero es necesario elaborar los criterios para los demás tipos de tumor.

La PET/TC teóricamente podría disminuir la variabilidad ya que permite una delineación semiautomática determinada por los umbrales de intensidad, pero primero es necesario resolver el problema de la falta de un protocolo a seguir respecto a los umbrales de intensidad usados para la DVT<sup>17,27</sup>.

La ausencia de comprobación histopatológica de los resultados de las imágenes obtenidas con diversas tecnologías es una limitación frecuente en los estudios que calculan la DVT.

Otro problema es la falta de seguimiento a largo plazo. En estudios de series de casos, que suponen la mayoría de la evidencia encontrada en esta búsqueda, se realiza la DVT con ambas técnicas, pero luego se elige solo una de ellas para llevar a cabo el tratamiento, por lo que es imposible comparar el papel de los cambios en los volúmenes tumorales sobre el control de la enfermedad.

En general es difícil realizar estudios prospectivos aleatorizados para evaluar nuevas tecnologías diagnósticas. Entre las razones principales están la difícil accesibilidad a las nuevas tecnologías debido a su alto precio, lo poco atractivo que resulta comparar una tecnología nueva -con todas sus ventajas- frente a una tecnología anticuada, la aparición de varias tecnologías innovadoras en el mismo periodo de tiempo (por ejemplo la PET/TC y la IMRT) lo que hace difícil compararlo con controles históricos (TC y RT clásica) e incluso los problemas éticos<sup>20</sup>.

## Cáncer de cabeza y cuello

Una de las ventajas de la PET/TC es la capacidad de esta prueba, que examina el cuerpo entero, de detectar las metástasis a distancia. Sin embargo, este tipo de metástasis aparece en una minoría de los CCC y la enfermedad ganglionar supone la causa de muerte más frecuente en estos pacientes. La disección de ganglios cervicales es un procedimiento agresivo y por eso un correcto diagnóstico es esencial para evitar un daño innecesario. En este sentido, en el estudio de Seitz et al.<sup>21</sup>, el estadiaje con la PET/TC y con la RM llevaría a un tratamiento excesivo similar en 9/61 casos y 5/61 casos respectivamente.

Los resultados de los estudios que compararon la DVT con la TC y con la PET/TC<sup>17-19</sup> señalan un menor GTV con la PET/TC que con la TC. Esto apuntaría a que la PET/TC podría, teóricamente, disminuir el campo irradiado y ahorrar así irradiación a los tejidos sanos. Al contrario, el estudio de Seitz et al.<sup>21</sup> que comparó la PET/TC con la RM reportó GTV menores con la RM, pero ambas pruebas sobreestimaban el volumen real del tumor medido tras su resección. La ausencia de comprobación histopatológica de los resultados de las imágenes con las diferentes tecnologías es una limitación frecuente en los estudios que calculan la DVT. El estudio de Seitz et al.<sup>21</sup> fue el único que comparó los volúmenes determinados por las pruebas de imagen con la histopatología, permitiendo así estimar la precisión de ambas pruebas radiológicas. La DVT con la RM se ajustó mejor a los resultados histopatológicos que la obtenida con la PET/TC.

Existen diferencias importantes entre los GTV estimados por diferentes umbrales. Esto es especialmente grave en los CCC donde se usan dosis muy altas de hasta 70 Gy administradas a tumores próximos a estructuras vitales muy radiosensibles, como el tronco encefálico o el quiasma óptico. Zheng et al.<sup>22</sup> observaron una reducción significativa del volumen irradiado y de la dosis administrada a los órganos críticos. Desafortunadamente, la dosis máxima tolerable no fue analizada en ningún otro artículo incluido en la revisión. Por otro lado, las dosis de irradiación administradas fueron similares en el estudio de Fried et al.<sup>17</sup> a pesar de las diferencias en el PTV y de la existencia de un solapamiento incompleto. Además, las únicas diferencias entre los casos con recurrencias y sin ellas se observaron en el volumen tumoral y el SUV, pero no en la dosis administrada. Los autores concluyeron que sus resultados sugerían que la PET/TC no era necesaria para la PRT.

Rothschild et al.<sup>20</sup> describieron un control de la enfermedad y una supervivencia significativamente mayor en el grupo de la PET/TC, pero estos resultados están comprometidos por el sesgo de comparar no solo las dos pruebas de imagen, sino también dos técnicas de RT. Además, no se tuvieron en cuenta los avances médicos en las técnicas de estadiaje, tratamientos de soporte y cuidados paliativos.

La calidad de los estudios detectados es moderada, se trata de estudios comparativos de una serie de casos, con excepción del estudio de casos y controles de Rothschild et al.<sup>20</sup> Este estudio, sin embargo, tiene varios sesgos importantes ya mencionados, que no permiten determinar cuál ha sido el papel exacto de la PET/TC.

## Cáncer de pulmón no microcítico

La supervivencia de los pacientes con un CPNM inoperable tratado con RT está entre el 0% y el 30%. El control de la enfermedad se podría probablemente mejorar si fuese posible usar mayores dosis de irradiación, pero la dosis que se puede administrar está fuertemente limitada por la toxicidad del tratamiento para las estructuras adyacentes. Nuevas técnicas de RT como la IMRT, la RT estereotáctica o la IGRT permiten un aumento de dosis adicional, por encima de las posibilidades de la 3D-CRT.

Dos de las principales ventajas de la PET/TC sobre la DVT con la TC son la mejora en el estadiaje de los ganglios linfáticos mediastínicos y la posibilidad de detectar focos malignos en las atelectasias<sup>25</sup>.

El cambio de estadio después de la prueba PET/TC ocurrió en el 32% de los pacientes en el estudio de Kolodziejczyk et al.<sup>25</sup> y en el 44% en el estudio de Faria<sup>24</sup>. Sin embargo, este cambio de diagnóstico fue confirmado por la prueba histopatológica en menos de la mitad de los casos. Es preocupante que el examen histopatológico alteró no solo el 69% de los estadios diagnosticados por la TC, sino también el 50% de los estadios diagnosticados por la PET/TC.

La PET/TC modificó el GTV en el 56% de los casos en el estudio de Faria et al.<sup>24</sup> y en el 54% de los casos en el estudio de Kolodziejczyk et al.<sup>25</sup> Yu et al.<sup>26</sup> no encontraron diferencias significativas en las dimensiones del tumor medidas por la TC, la PET/TC y el examen histopatológico, pero la correlación con la PET/TC fue mejor que con la TC.

El estudio de Wu et al.<sup>27</sup> confirmó la necesidad de establecer unos criterios comunes para la DVT. En la comparación de distintos métodos de la DTV se encontraron diferencias significativas entre los distintos umbrales elegidos para la delineación semiautomática. El umbral de intensidad más acertado fue el del 50% de la intensidad máxima del tumor.

Kolodziejczyk et al.<sup>25</sup> decidieron omitir la ENI en el 62% de los casos que cumplieron los criterios para el tratamiento electivo con la prueba de TC, y describe una disminución significativa de la toxicidad para el pulmón, esófago, corazón y médula espinal. Bradley, sin embargo, no encontró diferencias significativas en ninguno de los indicadores de toxicidad.

Bradley observó un fracaso terapéutico en ganglios linfáticos en un solo caso, por lo que los autores concluyeron que los GTV<sub>PET/TC</sub> se podían usar con seguridad para la irradiación en los futuros estudios. Sin embargo, la mediana del tiempo de seguimiento de ese caso fue un poco más de un año. Se necesitan más estudios sobre el efecto de la DVT con la PET/TC a largo plazo.

# Cáncer colorrectal

El tratamiento del CCR convencional es la escisión total del mesorrecto. El uso de la RT neoadyuvante está recomendado, especialmente en Europa, en pacientes con CCRLA para prevenir tanto la recurrencia locoregional como la diseminación del tumor a distancia. La técnica de imagen que actualmente se considera como gold estándar para la PRT en el CCR es la RM. La PET/TC con su información añadida sobre la actividad metabólica puede visualizar tejidos malignos no detectables en la RM o TC.

Aunque el cambio de estadio ocurrió en el 15% de los casos previamente valorados con la RM<sup>28</sup> y en el 57% de los pacientes previamente diagnosticados con la PET/TC<sup>30</sup>, se implementaron modificaciones en la estrategia terapéutica solo en el 10% y el 8% de los casos, respectivamente.

Los resultados de las comparaciones de volúmenes tumorales obtenidos con la PET/TC y las demás técnicas (RM y TC) dieron resultados contradictorios. Los  $GTV_{RM}$  fueron menores que los  $GTV_{PET/TC}$  y las discrepancias más grandes se encontraron en tumores de gran volumen<sup>28</sup>. En la comparación con la TC, la PET/TC delineó volúmenes más pequeños y la mayor variabilidad entre ambas técnicas se observó en tumores pequeños<sup>30</sup>. En las metástasis hepáticas, la comparación de la DVT con la PET/TC dio mayor GTV que con la TC, con una mediana de incremento del 33%<sup>29</sup>.

No se ha podido evaluar la influencia del cambio del GTV sobre la dosis administrada. En el único estudio en el que se determinaron las dosis de irradiación se valoró el tratamiento de las metástasis de CCR en el hígado<sup>29</sup>. Sin embargo, las diferencias en las dosis administradas fueron clínicamente irrelevantes.

La variabilidad en la DVT tampoco fue objeto de estudio de ninguno de los trabajos.

## Seguridad

Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión describió incidencias relacionadas con la prueba PET/TC o el radiofármaco 18-FDG. Los estudios identificados se centran en valorar la efectividad de la PET/TC. Algunos informes de evaluación sobre PET presentan información sobre seguridad, concluyendo que hay poco riesgo en el procedimiento de imagen de la PET/TC dada la baja dosis de radiofármaco que se emplea<sup>2</sup>.

El posible perjuicio del uso de esta tecnología se daría en caso de modificar el manejo de pacientes basándose en resultados erróneos de la prueba que provocarían un tratamiento subóptimo (excluyendo algunas zonas

del volumen tumoral a irradiar), o la irradiación de órganos críticos muy radiosensibles que se encontrarían en la cercanía del tumor.

Existe un riesgo potencial en el personal encargado de la producción y el transporte del radiofármaco y de los encargados de la preparación y del proceso de la toma de imágenes, pero este riesgo existe en muchas otras pruebas y tratamientos de medicina nuclear.

## Calidad de la evidencia

Las medidas que se realizaron para reducir los sesgos en este trabajo fueron la selección de estudios con el máximo nivel de evidencia disponible y que tanto la revisión de las citas, como la lectura completa de los artículos ha sido por pares. No obstante, cabe mencionar que se pudo haber incurrido en el sesgo de publicación, ya que se conoce que los resultados no significativos tienden a no ser publicados.

A través de la búsqueda se encontró solo un ensayo clínico<sup>23</sup>, que fue clasificado con nivel de evidencia 1 del SIGN. Otros trabajos, un estudio de casos-controles<sup>20</sup> y 12 estudios observacionales de series de casos fueron de calidad variable entre el Nivel de evidencia Ib y III de la clasificación del CMBE.

# Conclusión

Mediante la revisión de nuevos estudios publicados realizada en este informe, se ha encontrado evidencia baja/moderada sobre la efectividad y seguridad de la PET/TC en la planificación de la radioterapia en las siguientes indicaciones:

1. Cáncer de cabeza y cuello
2. Cáncer de pulmón no microcítico
3. Cáncer colorrectal

Las principales áreas de interés fueron: el cambio del estadio de la enfermedad, cambio en el manejo terapéutico del paciente, la precisión de la PET/TC en la DVT, el cambio en la dosis administrada, los resultados del uso de esta técnica de PRT a largo plazo -en cuanto al control de la enfermedad y supervivencia- y la seguridad de esta tecnología.

La calidad de la evidencia aportada es baja/moderada. Los resultados de los estudios son inconsistentes, frecuentemente falta la validación de los resultados por una prueba histopatológica. Se necesitan estudios de mayor calidad, con un número de participantes elevado, con verificación de los resultados de las pruebas de imagen por un examen histopatológico y con seguimiento de los pacientes a largo plazo. También se necesitan estudios de evaluaciones económicas que valoren la eficiencia de la PET/TC en comparación con las demás técnicas de la PRT.

Existe evidencia de baja/moderada calidad donde se observa que la PRT con la PET/TC:

- Puede diagnosticar nuevas lesiones no detectables en las pruebas de TC o RM.
- Puede cambiar el manejo terapéutico del paciente. No se conoce cómo este cambio afecta a los resultados del tratamiento.
- Puede disminuir la toxicidad del tratamiento radioterápico.
- Puede disminuir el volumen tumoral delineado en el CPNM sin empeorar el pronóstico del paciente (Recomendación A).
- En combinación con la IMRT, mejora los resultados a largo plazo en los pacientes con CCC (Recomendación C).
- La PET/TC se considera una prueba segura y el nivel de exposición a la radiación es aceptable.

Por todo ello, los autores consideran que la PRT con la PET/TC:

- Debería usarse con precauciones en el CCC.
- Puede ser usada en el CPNM.
- Debería limitarse al uso experimental en el CCR.



# Anexos

## Anexo 1. Indicaciones para fluorodesoxiglucosa 18 (18-FDG) recogidas en la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

### Oncología

En pacientes sometidos a procedimientos de diagnóstico oncológico que describan funciones o enfermedades en las que el objetivo diagnóstico sea visualizar el aumento del aporte de glucosa en órganos o tejidos concretos. Las siguientes indicaciones están suficientemente documentadas:

- Diagnóstico:
  - Caracterización del nódulo pulmonar solitario.
  - Detección del tumor de origen desconocido evidenciado, por ejemplo, por adenopatía cervical, metástasis hepáticas u óseas.
  - Caracterización de una masa pancreática.
  
- Estadificación:
  - Tumores de cabeza y cuello, incluyendo biopsia guiada asistida.
  - Cáncer de pulmón primario.
  - Cáncer de mama localmente avanzado.
  - Cáncer de esófago.
  - Carcinoma de páncreas.
  - Cáncer colorrectal, especialmente en las recurrencias.
  - Linfoma maligno.
  - Melanoma maligno, con Breslow > 1,5 mm o metástasis en nódulos linfáticos en el diagnóstico inicial.
  
- Monitorización de la respuesta al tratamiento:
  - Linfoma maligno.
  - Tumores de cabeza y cuello.
  
- Detección en caso de sospecha razonable de recidiva:
  - Gliomas con alto grado de malignidad (III o IV).
  - Tumores de cabeza y cuello.

- Cáncer de tiroides (no medular): pacientes con incremento de los niveles séricos de tiroglobulina y rastreo corporal con yodo radiactivo negativo.
- Cáncer de pulmón primario.
- Cáncer de mama.
- Carcinoma de páncreas.
- Cáncer colorrectal.
- Cáncer de ovario.
- Linfoma maligno.
- Melanoma maligno.

### Cardiología

El objetivo diagnóstico es el tejido miocárdico viable que capta glucosa pero esta hipoperfundido, aunque debe valorarse previamente utilizando técnicas de imagen de flujo sanguíneo apropiadas.

Evaluación de la viabilidad miocárdica en pacientes con disfunción grave del ventrículo izquierdo y que son candidatos a revascularización, solo cuando las técnicas de imagen convencionales no son concluyentes.

### Neurología

El objetivo diagnóstico es el hipometabolismo glucídico interictal.

Localización de focos epileptógenos en la valoración pre quirúrgica de la epilepsia temporal parcial.

## Anexo 2. Estrategia de búsqueda por base de datos

### Estrategia de búsqueda en Pubmed:

Búsqueda	Pregunta
#1	(Positron-Emission Tomography[MeSH Terms] AND Tomography, X-Ray Computed[MeSH Terms])
#2	(Positron Emission Tomography and Computed Tomography[MeSH Terms])
#3	Pet?ct[Title/Abstract]
#4	((#1) OR #2) OR #3
#5	(#4) AND Animals[Mesh:noexp]
#6	(#4) NOT #5
#7	(#6) AND (("bibliography"[Publication Type] OR "case reports"[Publication Type] OR "clinical conference"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "historical article"[Publication Type] OR "interview"[Publication Type] OR "legal cases"[Publication Type] OR "legislation"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "news"[Publication Type] OR "review"[Publication Type]))
#8	(#6) NOT #7
#9	(#8) AND ("2004/01/01"[Date - Publication] : "2013/04/17"[Date - Publication])
#10	(#9) AND ("comparative study"[Publication Type] OR "evaluation studies"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type])

### Estrategia de búsqueda en EMBASE:

Búsqueda	Pregunta
#1	'positron emission tomography'/exp AND 'computer assisted tomography'/exp
#2	'computer assisted emission tomography'/
#3	'pet ct': ab,ti
#4	1 OR 2 OR 3
#5	4 AND [humans]/lim
#6	5 AND ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)

Búsqueda	Pregunta
#7	5 NOT 6
#8	7 AND [2004-2013]/py
#9	8 AND ('diagnostic test accuracy study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)

**Cochrane library (2010-current):** lenguaje libre, PET CT. Limits: Date (2004-2013)

**Red INAHTA: Lenguaje libre:** PET CT. Disease category (all). Publication interval: 2004-2013

## Anexo 3. Nivel de calidad de la evidencia científica

### Clasificación de la evidencia científica según el SIGN

Niveles de evidencia	Tipos de estudios
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlado y aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contrroles. Estudios de cohortes o casos-contrroles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes y casos-contrroles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes y casos-contrroles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (Ej. Serie de casos)
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación	Niveles de evidencia
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificado como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

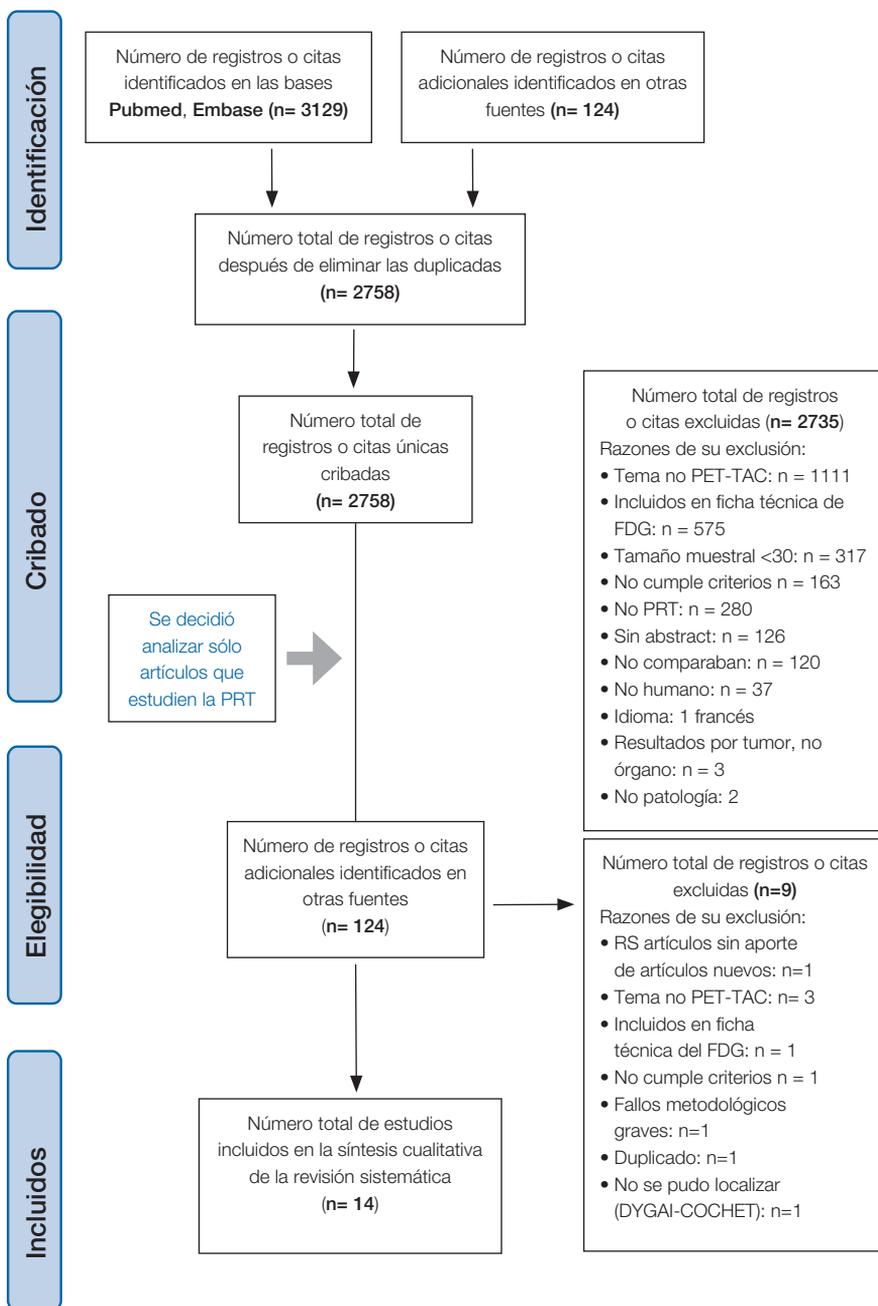
Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

## Clasificación de la evidencia científica según el CMBE adaptada por el NICE

Niveles de evidencia	Tipos de estudios
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios nivel 1
Ib	Estudios de nivel 1
II	Estudios de nivel 2 Revisión sistemática de estudios nivel 2
III	Estudios de nivel 3 Revisión sistemática de estudios nivel 3
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita
Estudios de Nivel 1	Cumplen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparación enmascarada con una prueba de referencia "patrón oro" válida</li> <li>• Espectro adecuado de pacientes</li> </ul>
Estudios de Nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba)</li> <li>• Comparación enmascarada con una prueba de referencia "patrón oro" inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro)</li> <li>• Comparación no enmascarada</li> <li>• Estudios casos-control</li> </ul>
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en el nivel 2

Grados de recomendación	Niveles de evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

## Anexo 4. Diagrama de flujo PRISMA 2009



## Anexo 5. Tablas de evidencia científica: características de los estudios incluidos

### Estudios de cánceres de cabeza y cuello

Estudio	Fried et al. (2012)
País	EEUU
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos). Retrospectivo
Intervención	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
Años del estudio	Abril 2003 – enero 2010
Seguimiento (meses)	Me=35 meses (R: 5-93 meses)
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	91 casos
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma escamoso de cabeza y cuello</li> <li>- Tratamiento con RT definitiva (3D-CRT o IMRT)</li> <li>- Prueba PET/TC pre-tratamiento</li> </ul>
Criterios de exclusión	No consta
Características iniciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me=57 años</li> <li>- Sexo: Hombres (n=70), mujeres (n=21)</li> <li>- Localización primaria: Cavidad oral (n=7; 8%), nasofaringe (n=5; 6%), orofaringe (n=50; 55%), hipofaringe (n=9; 10%), laringe (n=15; 15%), desconocido (n=5; 6%)</li> <li>- Estadio: II (n=3; 3%), III (n=12; 13%), IV (n=76; 84%)</li> <li>- Estadio T: T0 (n=5; 6%), T1 (n=7; 8%), T2 (n=24; 26%), T3 (n=25; 27%), T4 (n=30; 33%)</li> <li>- Estadio N: N0 (n=12; 13%), N1 (n=9; 10%), N2a (n=4; 4%), N2b (n=20; 22%), N2c (n=27; 30%), N3 (n=19; 21%)</li> <li>- Tipo RT: 3D-CRT (23; 25%), IMRT (67; 75%)</li> <li>- Quimioterapia (platino): Sí (84; 92%), No (7; 8%)</li> </ul>
Características de la tecnología	Equipo PET/TC: single-slice o 40-slice Biograph, Siemens (Knoxville, TN, EEUU)

Estudio	Fried et al. (2012)
<b>Resultados</b>	
<b>VARIABLES DE RESULTADOS</b>	<p><b>Primarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en el GTV</li> <li>- Fracción de solapamiento de TC y PET/TC</li> <li>- Dosis de radiación recibida</li> </ul> <p><b>Secundarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparación de GTV y dosis recibida entre casos sin y con recurrencia locorregional</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><b>Delineación del tumor</b></p> <p><b>Delineación del tumor primario (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>GTV_{TC} = 32 \text{ cm}^3</math> (R: 1,5-240)</li> <li>- <math>GTV_{PET/TC \text{ vis}} = 29 \text{ cm}^3</math> (R: 0,6-185)</li> <li>- <math>GTV_{PET/TC40} = 10,8 \text{ cm}^3</math> (R: 0,5-110)</li> <li>- <math>GTV_{PET/TC50} = 7 \text{ cm}^3</math> (R: 0,1-73)</li> </ul> <p><b>Delineación de los ganglios linfáticos regionales (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>GTV_{TC} = 16 \text{ cm}^3</math> (R: 0,7-187)</li> <li>- <math>GTV_{PET/TC} = 8 \text{ cm}^3</math> (R: 0,5-95,5)</li> </ul> <p><b>Fracción de solapamiento de GTV del tumor primario en TC (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>OF_{TC} = n, p,</math></li> <li>- <math>OF_{PET/TC \text{ vis}} = 0,32</math> (R: 0-0,86)</li> <li>- <math>OF_{PET/TC40} = 0,21</math> (R: 0-0,72)</li> <li>- <math>OF_{PET/TC50} = 0,13</math> (R: 0-0,63)</li> </ul> <p><b>Fracción de solapamiento de GTV del tumor primario en PET/TC (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>OF_{TC} = n, p,</math></li> <li>- <math>OF_{PET/TC \text{ vis}} = 0,55</math> (R: 0-1)</li> <li>- <math>OF_{PET/TC40} = 0,65</math> (R: 0-1)</li> <li>- <math>OF_{PET/TC50} = 0,74</math> (R: 0-1)</li> </ul> <p><b>Fracción de solapamiento de GTV de los ganglios regionales en TC (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>OF_{TC} = n, p,</math></li> <li>- <math>OF_{PET/TC} = 0,19</math> (R: 0-0,91)</li> </ul> <p><b>Fracción de solapamiento de GTV de los ganglios regionales en PET/TC (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>OF_{TC} = n, p,</math></li> <li>- <math>OF_{PET/TC} = 0,52</math> (R: 0-1)</li> </ul> <p><b>Dosis recibida en el tumor primario y ganglios regionales</b></p> <p><b>Dosis al 100% del volumen del tumor primario (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC=66,5 Gy (14,6-70,6 Gy)</li> <li>- PET/TCvis=65,1Gy (16,7-71,1 Gy)</li> <li>- PET/TC40=66,7 Gy (17,4-72,4 Gy)</li> <li>- PET/TC50=67,9 Gy (24,4-72,4 Gy)</li> </ul> <p><b>Dosis al 100% del volumen de los ganglios regionales (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC=65,1 Gy (28,4-72,4 Gy)</li> <li>- PET/TC=59,7 Gy (15,4-71,7 Gy)</li> </ul> <p><b>Dosis al 95% del volumen del tumor primario (Me):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC=68,6 Gy (57,6-72,2 Gy)</li> <li>- PET/TCvis=68,3 Gy (35,6-72,9 Gy)</li> <li>- PET/TC40=68,8 Gy (52,2-73,1 Gy)</li> <li>- PET/TC50=68,9 Gy (53,2-73,3 Gy)</li> </ul>

Estudio	Fried et al. (2012)
Resultados	<p>Dosis al 95% del volumen de los ganglios regionales (Me):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC=68,9 Gy (46,5-72,2 Gy)</li> <li>- PET/TC=67,4 Gy (27,5-72,5 Gy)</li> <li>- El 95% de la dosis no cubrió el 95% del GTV primario en el 12% de GTV<sub>TC</sub>, 29% de GTV<sub>PET/TC vis*</sub>, 19% de GTV<sub>PET/TC40</sub> y 15% de GTV<sub>PET/TC50*</sub></li> <li>- La dosis mínima en el 95% de GTV primario fue menor del 95% de la dosis prescrita en el 11% de GTV<sub>TC</sub>, 24% de GTV<sub>PET/TC vis*</sub>, 19% de GTV<sub>PET/TC40</sub> y 9% de GTV<sub>PET/TC50</sub></li> </ul>
Observaciones	Sesgos: PET/TC no se realizó en la posición de tratamiento. Había un retraso (M=22 días) entre la PET/TC y la y retraso hasta la PRT con TC.

GTV<sub>PET/TC vis</sub> – GTV definido visualmente (definición del margen como intensidad elevada comparado con la intensidad de fondo); GTV<sub>PET/TC 40</sub> - definición del margen como el 40% de intensidad máxima del tumor; GTV<sub>PET/TC 50</sub> - definición del margen como el 50% de intensidad máxima del tumor; Me – mediana; n,p, – no procede; OF=overlap fraction:

$$OF_{TC} = \frac{(GTV_{TC} \cap GTV_{PET/TC})}{GTV_{TC}}; OF_{PET/TC} = \frac{(GTV_{TC} \cap GTV_{PET/TC})}{GTV_{PET/TC}}$$

Estudio	Guido et al. (2009)
País	Italia
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos)
Intervención	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
Años del estudio	Abril 2004 – diciembre 2006
Seguimiento (meses)	Me=10,7 meses (R: 3-38)
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n=38
Criterios de inclusión	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello
Criterios de exclusión	No consta

Estudio	Guido et al. (2009)
Características iniciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me= 59 (R: 35-82)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=29), mujeres (n=9)</li> <li>- Localización primaria: Nasofaringe (n=9; 24%), orofaringe (n=20; 53%), hipofaringe (n=2; 5%), laringe (n=4; 11%), senos paranasales (n=2; 5%), glándula parótida (n=1;2%)</li> <li>- Estadio: I (n=7; 18%), II (n=11; 29%), III (n=10; 26%), IVa (n=8; 21%), IVb (n=2; 5%)</li> </ul>
Características de la tecnología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipo PET/TC: Discovery, GE.</li> <li>- PRT fue realizada por un solo oncólogo radioterapeuta.</li> <li>- La PET/TC se realizó en posición de tratamiento (inmovilización con máscara termoplástica individual), seguido de TC-PRT en la misma posición.</li> <li>- Para la DVT con la PET/TC se usó el umbral de 50% de intensidad relativo a la intensidad máxima dentro del tumor.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	
Variables de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en el diagnóstico inicial</li> <li>- Modificaciones en el tratamiento o estrategia terapéutica</li> <li>- Modificaciones en el GTV</li> </ul>
Resultados	<p><b>Modificaciones en el diagnóstico inicial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cambio en estadio tumoral: 6/38</b> casos (todos con información adicional sobre ganglios linfáticos: 3 orofaringe y 3 nasofaringe; en 5 casos aumento del estadio y en un caso disminución del estadio</li> <li>- <b>Información adicional sobre ganglios sin cambio de estadio: 9/38</b> casos, <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>GTV_{TC} &gt; GTV_{PET/TC}</math> en 35/38 (92%) (y <math>GTV_{TC} &lt; GTV_{PET/TC}</math> en 3/38)</li> <li>- GTV (M) en TC= 34,54 cm<sup>3</sup> (R: 3,56–109) y en PET/TC= 9,38 cm<sup>3</sup> (R: 2,87–95,02) (p=0,0467)</li> </ul> </li> <li>- <b>Tumor primario</b> <math>GTV_{TC} &gt; GTV_{PET/TC}</math> en 34/38 casos (<math>GTV_{TC} &lt; GTV_{PET/TC}</math> en 4/38 casos)</li> <li>- Diferencias GTV ns (&gt;0,05)</li> <li>- <b>Ganglios linfáticos</b> (n=22) <math>GTV_{TC} &gt; GTV_{PET/TC}</math> en 14/22 (<math>GTV_{TC} &lt; GTV_{PET/TC}</math> en 8/22 casos)</li> <li>- Diferencias GTV ns (&gt;0,05)</li> <li>- <b>Boost PTV:</b> incrementado con PET/TC en 3/38 casos y disminuido en 35/38 casos (diferencias boost PTV ns &gt;0,05)</li> </ul>
Observaciones	Sin variabilidad inter-observador (1 solo oncólogo radioterapeuta)

<b>Estudio</b>	<b>Paulino et al. (2005)</b>
<b>País</b>	EEUU
<b>Diseño del estudio</b>	
<b>Tipo de diseño</b>	Observacional comparativo (serie de casos)
<b>Intervención</b>	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
<b>Años del estudio</b>	Julio 2002 – febrero 2004
<b>Seguimiento (meses)</b>	No procede
<b>Enmascaramiento</b>	No
<b>Método de aleatorización</b>	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	n=40
<b>Criterios de inclusión</b>	- Carcinoma escamoso de cabeza y cuello inactivo
<b>Criterios de exclusión</b>	No consta
<b>Características iniciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me=56 años (R: 32-75)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=32), mujeres (n=8)</li> <li>- Localización primaria: amígdala (n=12), base de lengua (n=7), seno maxilar (n=5), nasofaringe (n=4), paladar blando (n=3), laringe supraglótica (n=2), pared posterior de la faringe (n=2), suelo de boca (n=1), lengua (n=1), laringe transglótica (n=1), cavidad nasal (n=1), glándula parótida (n=1)</li> <li>- Estadio: III (n=8), IV (n=30), desconocido (n=2)</li> <li>- Tipo de RT: IMRT</li> </ul>
<b>Características de la tecnología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipo PET/CT: Discovery LS; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, EEUU.</li> <li>- El PRPTC se realizó en posición de tratamiento (inmovilización con máscara termoplástica individual), seguido, dentro de varios días, de PET/TC en la misma posición. El DVT con la TC y con la PET/TC fue realizado por 2 oncólogos radioterapeutas distintos.</li> <li>- Para la DVTPET/TC se usó el umbral de 50% de intensidad relativo a la intensidad máxima dentro del tumor. La RT fue realizada con la técnica de IMRT.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	
<b>Variables de resultados</b>	- Modificaciones en el GTV
<b>Resultados</b>	<p><b>Modificaciones en el GTV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GTV (Me): TC=37,2 cm<sup>3</sup> (R: 2– 456), PET/TC=20,3 cm<sup>3</sup> (R: 0,2–294)</li> <li>- <math>GTV_{TC} &gt; GTV_{PET/TC}</math>: n=30 (75%), <math>GTV_{TC} = GTV_{PET/TC}</math>: n=3 (8%), <math>GTV_{TC} &lt; GTV_{PET/TC}</math>: n=7 (18%)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	

<b>Estudio</b>	<b>Rothschild et al. (2007)</b>
<b>País</b>	Suiza
<b>Diseño del estudio</b>	
<b>Tipo de diseño</b>	Caso-control. Retrospectivo
<b>Intervención</b>	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
<b>Años del estudio</b>	Enero 2002 – agosto 2005
<b>Seguimiento (meses)</b>	Casos: Me=8 meses (R: 6-49 meses) Controles: Me=28 meses (R: 1-168 meses)
<b>Enmascaramiento</b>	No
<b>Método de aleatorización</b>	No
<b>Participantes</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	n=45 casos, 86 controles (tratados con IMRT sin PET/TC en el período 1991-2001)
<b>Criterios de inclusión</b>	- Carcinoma escamoso de orofaringe o hipofaringe confirmado histológicamente - Estadio IV - Tratamiento con RT definitiva
<b>Criterios de exclusión</b>	- Diabetes (casos) - En una paciente no se ha podido encontrar una pareja por razones de edad (34 años)
<b>Características iniciales</b>	Emparejamiento 1:2 con grupo histórico (tratados con 3D-CRT sin PET/TC en el período enero 1991-diciembre 2001) <b>Casos:</b> - Edad: Me=56 años (R: 39-78) - Sexo: Hombres (80%), mujeres (20%) - Localización primaria: orofaringe (79%), hipofaringe (21%) - Estadio: IV (100%) - Grado histológico: G2 (55%), G2-3 (7%), G3 (27%), desconocido (11%) - Tipo RT: IMRT - QT: Sí (100%) <b>Controles:</b> - Edad: Me=56 años (R: 33-82) - Sexo: Hombres (80%), mujeres (20%) - Localización primaria: orofaringe (78%), hipofaringe (22%) - Estadio: IV (100%) - Grado histológico: G2 (63%), G2-3 (8%), G3 (28%), desconocido (1%) - Tipo RT: 3D-CRT - QT: Sí (n=68; 79%), No (21%); cisplatino (n=63; 93%), cetuximab (n=2; 3%), taxol con paraplato (n=2; 3%), 5-Fluorouracilo (5FU) con cisplatino (n=1; 2%) Diferencias entre grupos no significativas excepto en la QT (p<0,001)

Estudio	Rothschild et al. (2007)
<b>Características de la tecnología</b>	<p><b>Casos:</b> El DVT se realizó en las imágenes PET/TC. Se administró IMRT con la dosis total media de 69,0 Gy (R: 66,0-72,5)/30-35 fr. a 2,0-2,3 Gy una vez al día. Se planificó la QT con cisplatino en todos los pacientes, la adherencia a la QT fue de 71%.</p> <p><b>Controles:</b> El DVT se realizó en las imágenes PET/TC. Se administró 3D-CRT con la dosis total media de 71,5 Gy (R: 57,6-74,4), fracciones de 1,2 Gy/2 veces al día durante 7 semanas. Se planificó la QT con cisplatino en el 79% los pacientes, la adherencia a la QT fue de 79%.</p>
<b>Resultados</b>	
<b>VARIABLES DE RESULTADOS</b>	Supervivencia
<b>Resultados</b>	<p><b>Tiempo libre de fracaso</b> (<math>p &lt; 0,005</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A 1 año: casos 90% (SE 5%), controles 72% (SE 5%)</li> <li>- A 2 años: casos 80% (SE 8%), controles 56% (SE 6%)</li> <li>- Fracaso del tratamiento: casos 5/45 (3 muertes), controles 44/86 (42 muertes por cáncer, 56 muertes en total)</li> </ul> <p><b>Control local y regional de la enfermedad</b> (<math>p = 0,01</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A 1 año: casos 93% (SE 4%), controles 73% (SE 5%)</li> <li>- A 2 años: casos 83% (SE 8%), controles 63% (SE 6%)</li> </ul> <p><b>Supervivencia global</b> (<math>p = 0,002</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG a 1 año: casos 97% (SE 3%), controles 74% (SE 5%)</li> <li>- SG a 2 años: casos 91% (SE 5%), controles 54% (SE 5%)</li> </ul> <p><b>Hipofaringe:</b></p> <p><b>Supervivencia libre de enfermedad</b> (<math>p = 0,02</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DFS a 1 año: casos 100%, controles 56% (SE 12%)</li> <li>- DFS a 2 años: casos 100%, controles 45% (SE 12%)</li> </ul> <p><b>Supervivencia global</b> (<math>p = 0,04</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG a 1 año: casos 100%, controles 68% (SE 11%)</li> <li>- SG a 2 años: casos 100%, controles 47% (SE 11%)</li> </ul> <p><b>Orofaringe:</b></p> <p><b>Supervivencia libre de enfermedad:</b> ns (<math>p = 0,06</math>)</p> <p><b>Supervivencia global</b> (<math>p = 0,002</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG a 1 año: casos 97% (SE 3%), controles 76% (SE 5%)</li> <li>- SG a 2 años: casos 89% (SE 6%), controles 55% (SE 8%)</li> </ul> <p>Diferencia orofaringe-hipofaringe <math>p = 0,02</math></p>
<b>Observaciones</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El sesgo de selección se intentó evitar emparejando los controles en un orden cronológico inverso</li> <li>2. Otros sesgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se está evaluando solo la TC frente a la PET/TC, sino están combinadas con 2 técnicas de RT distintas, siendo la IMRT mejor que la 3D-CRT</li> </ul> </li> </ol>

Estudio	Rothschild et al. (2007)
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La IMRT tiene un boost simultáneo integrado (diferente intensidad biológica, tratamiento biológicamente más agresivo) como una ventaja en comparación con la 3D-CRT</li> <li>• Las técnicas de estadiaje, tratamiento de soporte y cuidados paliativos usados en los casos fueron mejores que los de los controles debido a avances en medicina</li> <li>• Otro sesgo de selección podría ser selección de casos menos graves/ urgentes ya que estos habrían necesitado un tratamiento más urgente y no se esperaba para la planificación de la IMRT que tarda más tiempo</li> <li>• El uso de QT no fue igual en ambos grupos</li> </ul>

Estudio	Seitz et al. (2009)
País	Alemania
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos). Retrospectivo
Intervención	Comparación de la PRT entre RM y PET/TC y correlación de los resultados con el examen patológico (prueba de referencia)
Años del estudio	No consta
Seguimiento (meses)	No procede
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n=61(66-5: tumor primario: n=41, recurrencia: n=20; en los 5 casos restantes no se confirmó el diagnóstico: en 4 casos se trató de cambios inflamatorios post-RT y en un caso de osteoradionecrosis de la mandíbula)
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha clínica de carcinoma primario de orofaringe o cavidad oral o de su recurrencia</li> <li>- Excisión quirúrgica del tumor con análisis histológico y cálculo del volumen de la muestra</li> <li>- Prueba de PET/TC de todo el cuerpo y RM de la cabeza y cuello en un intervalo de 5 días, hasta 5 días antes de la cirugía</li> </ul>
Criterios de exclusión	- Niveles de glucosa $\geq 130$ mg/dl

Estudio	Seitz et al. (2009)
Características iniciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: M=63±14 años (R: 25-89)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=39), mujeres (n=27)</li> <li>- Localización primaria: suelo de boca (n=18), lengua (n=16), orofaringe (n=7)</li> <li>- Localización de las recurrencias: suelo de boca (n=6), lengua (n=10), orofaringe (n=4)</li> <li>- Tipo histológico: carcinoma escamoso (n=55), carcinoma adenoide quístico (n=5)</li> <li>- Estadio T: T1 (n=12), T2 (n=9), T3 (n=14), T4 (n=6)</li> <li>- Estadio T de las recurrencias: T2 (n=9), T3 (n=4), T4 (n=6)</li> <li>- Estadio N: N0 (n=23), N1 (n=2), N2a (n=5), N2b (n=5), N2c (n=4), N3 (n=2)</li> <li>- Estadio T de las recurrencias: N1 (n=5), N2a (n=7), N2b (n=4), N2c (n=4)</li> <li>- Otras terapias: RQT neoadyuvante: en T3 y T4 (n=18)</li> <li>- Otras terapias anteriores en las recurrencias: RT (n=12), RQT (n=8); tiempo desde el tratamiento hasta la recurrencia: Me=10 meses (R: 5-14)</li> </ul>
Características de la tecnología	El DVT se realizó en las imágenes RM y PET/TC. Se comparó el GTV con el volumen real del tumor resecaado.
<b>Resultados</b>	
Variables de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinación de GTV</li> <li>- Precisión de la prueba</li> </ul>
Resultados	<p><b>Determinación de GTV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GTV (M): histología=16,6±18,6 ml, PET/TC=18,8±18,1 ml, RM =17,6±19,1 ml (diferencias PET/TC vs MRI: p≤0,007)</li> <li>- Ambas técnicas sobreestimaron el GTV: diferencias de Ms entre GTV patológico y GTV: PET/TC=-0,1±0,19 (IC<sub>95%</sub> =-0,14-(-0,04); p=0,007); RM=-0,05±0,14 (IC<sub>95%</sub> =-0,08-(-0,009) (p&lt;0,001); PET/TC vs RM: p=0,002</li> </ul> <p><b>Precisión de la prueba:</b></p> <p><b>Detección de la enfermedad (tumores primarios y recurrencias):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC: Se=96,72%; Sp=60%; PLR=2,42; NLR=0,05; VPP=96,72%; VP=60%</li> <li>- RM: Se=100%; Sp=80%; PLR=5; NLR=0; VPP=98,39%; VP=100%</li> </ul> <p><b>Detección de la enfermedad (casos primarios):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC: Se=95,12%; VPP=100%; VP=0</li> <li>- RM: Se=100%; VPP=100%</li> </ul> <p><b>Detección de enfermedad (recurrencias):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC: Se=100%; Sp=60%; PLR=2,5; NLR=0; VPP=90,91%; VP=100%</li> <li>- RM: Se=100%; Sp=80%; PLR=5; NLR=0; VPP=95,24%; VP=100%</li> </ul> <p><b>Detección de las metástasis nodulares (n=114):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC: Se=83,81%; Sp=73,91%; PLR=3,21; NLR=0,22; VPP=93,62%; VP=50%; TP=88/114; FP=6/144; VN=17/144; FN=17/144</li> <li>- RM: Se=88,46%; Sp=75%; PLR=3,54; NLR=0,15; VPP=93,88%; VP=60%; TP=92/114; FP=6/144; VN=18/144; FN=12/144</li> </ul> <p><b>Sobre- o infraestimación del estadio de la enfermedad (p&gt;0,1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobreestimación del estadio T: PET/TC=22%, MRI=18%</li> <li>- Infraestimación del estadio T: PET/TC=12%, MRI=8%</li> <li>- Sobreestimación del estadio N: PET/TC=14%, MRI=26%</li> <li>- Infraestimación del estadio N: PET/TC=17%, MRI=12%</li> <li>- Sobreestimación del estadio N en casos de pN0: PET/TC=26% (se podrían haber evitado 3 disecciones bilaterales y 3 disecciones unilaterales), MRI=22% (se podrían haber evitado 4 disecciones bilaterales y 1 disección unilateral)</li> </ul>

Estudio	Seitz et al. (2009)
Observaciones	<p><b>Sesgos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La DVT con la PET/TC fue semiautomática (y por eso más objetiva), mientras que la DVT con la RM o la medición del espécimen histológico son más subjetivas.</li> <li>- Se incluyeron carcinomas adenoides quísticos (7% del total) que pueden influir el SUV</li> </ul>

Estudio	Zheng et al. (2007)
País	China
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos) Prospectivo
Intervención	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
Años del estudio	No consta
Seguimiento (meses)	No procede
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n= 39 (43-4 excluidos)
Criterios de inclusión	- Carcinoma de nasofaringe recurrente
Criterios de exclusión	- Presencia de metástasis a distancia encontrada en la PET/TC (n=4)
Características iniciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me=48 (R: 21-71)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=30), mujeres (n=9)</li> <li>- Tipo RT: 3D-CRT</li> <li>- Estadio: IV (100%)</li> <li>- Localización primaria: nasofaringe</li> <li>- Estadio T (TC): T1 (n=7; 18%), T2 (n=11; 28%), T3 (n=12; 31%), T4 (n=9; 23%)</li> <li>- Estadio T (PET/TC): T1 (n=6; 15%), T2 (n=13; 33%), T3 (n=12; 31%), T4 (n=10; 26%)</li> <li>- GTV (TC): M 15,9 cm<sup>3</sup> (R: 3,1-37,4)</li> <li>- GTV (PET/TC): M 13,7 cm<sup>3</sup> (R: 1,3-31,3)</li> </ul>

Estudio	Zheng et al. (2007)
Características de la tecnología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un grupo de médicos delineó el GTV basándose en información procedente de una PRT CON TC (ganglios retrofaríngeos incluidos en el GTV, ganglios cervicales excluidos y removidos quirúrgicamente).</li> <li>- Otro grupo de médicos delineó el GTV basándose en información procedente de una PET/TC.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	
Variables de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en el diagnóstico inicial</li> <li>- Modificaciones en el tratamiento o estrategia terapéutica</li> <li>- Modificaciones del GTV</li> <li>- Error geográfico en definición del volumen diana:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado 1: fallo en definición bruta del tumor</li> <li>• Grado 2: fallo en detección de la enfermedad microscópica</li> </ul> </li> <li>- Dosis administrada /dosis inadecuada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado 1: &lt;95% del volumen GTV<sub>PET/TC</sub> recibe ≥95% de la dosis prescrita</li> <li>• Grado 2: &lt;95% del volumen PTVPET/CT recibe ≥95% de la dosis prescrita</li> </ul> </li> </ul>
Resultados	<p><b>Modificaciones en el estadio clínico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios de tratamiento o estrategia en 7/43 casos (16,3%): en 4 casos cambio de M0 a M1(excluidos del estudio, tratamiento paliativo); en 3 casos las recurrencias ganglionares regionales N+ exigieron el cambio de RQT a RQT+ cirugía)</li> </ul> <p><b>Modificaciones en el GTV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GTV<sub>PET/TC</sub> &lt; GTV<sub>TC</sub>: n=27 (69%), GTV<sub>PET/TC</sub> &gt; GTV<sub>TC</sub>: n=12 (31%)</li> <li>- VDR (volume difference ratio): M=0,21 (R: 0,05–0,76)</li> </ul> <p><b>Error geográfico en la definición del volumen diana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Error geográfico usando TC: Grado 1: 7/39 casos (18%), Grado 2: 20/39 casos (51%)</li> </ul> <p><b>Dosis administrada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis media y dosis máxima menor con el PET/TC que con el TC (p&lt;0,05)</li> <li>- Volumen irradiado menor con el PET/TC que con el TC (p&lt;0,05)</li> <li>- Dosis inadecuada usando TC: Grado 1: 4/39 casos (10%), Grado 2: 13/39 casos (33%)</li> </ul>
Observaciones	

VDR – volume difference ratio, evalúa cuantitativamente la diferencia entre el GTV<sub>TC</sub> y GTV<sub>PET/TC</sub> para el tamaño del volumen y localización (valor 0-1):

$$VDR = \frac{GTV_{TC} + GTV_{PET/TC} - 2x(\text{overlap volume of GTV}_{TC} \text{ y } GTV_{PET/TC})}{GTV_{TC} + GTV_{PET/TC}}$$

## Estudios de cáncer de pulmón no microcítico

Estudio	Bradley et al. (2012)
País	Multicéntrico – EEUU, Canadá
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Ensayo clínico (RTOG 0515)
Intervención	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
Años del estudio	Febrero 2006 – febrero 2008
Seguimiento (meses)	Me=12,9 meses (R: 2,7-22,2) para todos los pacientes Me=13,6 meses (R: 5,9-22,2) para los pacientes supervivientes
Enmascaramiento	Si
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n=52 de 8 centros (incluidos 34)
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico histológico de CPNM</li> <li>- Estadio II o III</li> <li>- Tratamiento primario con RT o RQT</li> <li>- Dosis de radiación <math>\geq 60</math> Gy</li> <li>- Edad <math>\geq 18</math> años</li> <li>- Estado general (Zubrod) 0-2</li> </ul>
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis a distancia detectadas en la PRT con PET/TC (n=1)</li> <li>- Efusión pleural maligna detectada en el PET/TC (n=1)</li> <li>- Prueba TC realizada &gt;8 semanas antes de la entrada en el estudio (n=2)</li> <li>- PET/TC no disponible para planificación por dificultades técnicas (n=1)</li> </ul>
Características iniciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me= 64 años (R: 46-84)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=30; 64%), mujeres (n=17; 36%)</li> <li>- Zubrod performance scale: 0 (n=28; 60%), 1 (n=15; 32%), 2 (n=4; 9%)</li> <li>- Estadio: IIA (n=1; 2%), IIB (n=2; 4%), IIIA (n=19; 40%), IIIB (n=25; 53%)</li> <li>- Tipo histológico: carcinoma escamoso (n=18; 38%), adenocarcinoma (n=10; 21%), carcinoma de células grandes no diferenciado (n=1; 2%), NSLCL no especificado (n=18; 38%)</li> <li>- QT neoadyuvante: No (n=18; 38%), Si (n=18; 38%), No procede (registrado antes de la revisión; n=11; 23%)</li> </ul>

Estudio	Bradley et al. (2012)
<b>Características de la tecnología</b>	<p>A cada paciente se le hizo un TC y un PET/TC para la PRT (la porción TC del PET/TC se pudo usar para la PRT si se registró en la posición del tratamiento RT esperada). Se delinearon los GTV por un oncólogo radioterapeuta o médico nuclear. La DVT fue manual, la masa tumoral y los ganglios se delinearon según criterios de tamaño o histología. El PTV se creó aumentando el GTV unos 15 mm en todas las dimensiones. Regiones de ganglios clínicamente no involucrados (ganglios electivos) no fueron irradiados. La dosis de radiación (<math>\geq 60</math> Gy) fue prescrita de una manera para que el 95% de la dosis cubra el 100% del volumen obtenido por ambas técnicas. La PRT usó las mismas dosis en los volúmenes de TC y de PET/TC. Para cada paciente se crearon dos planes. En el caso de PET/TC el DVT fue elaborado por el médico que trataba al paciente, y en el caso de TC el DVT se hizo sin acceso a las imágenes PET/TC por uno de dos oncólogos radioterapeutas designados (cada centro determinó previamente a 2 oncólogos radioterapeutas que se alternaban). Cada centro envió para el análisis los datos credenciales del PET/TC, imágenes PET/TC y 2 planos de tratamiento y estos fueron revisados centralmente por el investigador principal. Las imágenes PET/TC y TC se evaluaron para valorar la precisión de fusión de la imagen, contornos de GTV, contornos de tejido pulmonar normal, contornos de esófago e histogramas de dosis-volumen para el GTV, los pulmones totales y el esófago. El volumen tratado fue el volumen planificado con el PET/TC.</p>
<b>Resultados</b>	
<b>VARIABLES DE RESULTADOS</b>	<p>VARIABLES PRINCIPALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en el GTV (se consideraban clínicamente relevantes cambios de GTV <math>\geq 15</math> cm<sup>3</sup> (SD=26,2)</li> <li>- Número de ganglios y de estaciones ganglionares involucradas (clínicamente relevante: n=1)</li> <li>- Medidas aceptadas en toxicidad del tejido normal: MLD, V20 (ambos pulmones excepto por el PTV), MED (clínicamente relevantes cambios en MLD=3 Gy/20%; V20=4,8%, MED=6,6 Gy/30%)</li> </ul> <p>VARIABLE SECUNDARIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracaso terapéutico en ganglios electivos (ganglios intencionadamente no irradiados con dosis definitivas)</li> </ul>

Estudio	Bradley et al. (2012)
Resultados	<p>- Se revisaron 34 conjuntos de datos que incluyeron imágenes PET/TC, delineación PET/TC y solo delineación TC. Trece conjuntos no se pudieron evaluar por datos incompletos. No se observaron diferencias entre los casos de pacientes incluidos y los excluidos.</p> <p>- Dos de los 34 conjuntos no tuvieron los planes según el protocolo (1 caso de un ganglio con captación de FDG que no fue incluido en el PTV, 1 caso con ganglios bilaterales sin captación de FDG incluidos en el PTV)</p> <p><b>Modificaciones en el GTV (<math>p &lt; 0,0001</math>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>GTV_{TC}</math>: <math>M=98,7 \text{ cm}^3</math> (<math>SD=102,5</math>), <math>Me=66,1</math> (R: 2,3-441,7)</li> <li>- <math>GTV_{PET/TC}</math>: <math>M=86,2 \text{ cm}^3</math> (<math>SD=88,1</math>); <math>Me=59,9</math> (R: 0,7-471,2)</li> <li>- Diferencia <math>GTV_{PET/TC} - GTV_{TC}</math>: diferencia de <math>M=-12,5 \text{ cm}^3</math> (<math>SD=61,5</math>); diferencia de <math>Me=-4,4 \text{ cm}^3</math> (<math>SD=-215,3-112,9</math>)</li> </ul> <p><b>Número de estaciones ganglionares incorporadas en el GTV (<math>p=0,41</math>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC: <math>M=2,1</math> (<math>SD=2,1</math>), <math>Me=2</math> (R: 0-10)</li> <li>- PET/TC: <math>M=2,4</math> (<math>SD=2,3</math>), <math>Me=2</math> (R: 0-12)</li> <li>- Diferencia PET/TC – TC: diferencia <math>M=0,2</math> (<math>SD=2,0</math>); diferencia de <math>Me=0</math> (R: -6-10)</li> </ul> <p><b>Comparación DVT de las estaciones ganglionares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concordancia de contornos para todas las 13 estaciones ganglionares e hilares: <math>n=23/47</math> (49%); <math>M=92\%</math> (<math>IC_{95\%}=88-96\%</math>)</li> <li>- Diferencias en solo 1-2 estaciones: <math>n=20-24</math> (43%)</li> </ul> <p><b>Medidas de toxicidad</b></p> <p><b>MLD (<math>p=0,06</math>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>MLD_{TC}</math>: <math>M=19,0 \text{ Gy}</math> (<math>SD=8,0</math>), <math>Me=19,0 \text{ Gy}</math> (R: 7,2-49,0)</li> <li>- <math>MLD_{PET/TC}</math>: <math>M=17,8 \text{ Gy}</math> (<math>SD=7,2</math>), <math>Me=16,3 \text{ Gy}</math> (R: 6,3-43,6)</li> <li>- Diferencia <math>MLD_{PET/TC} - MLD_{TC}</math>: diferencia de <math>M=-1,2 \text{ Gy}</math> (<math>SD=4,0</math>); diferencia de <math>Me=-0,4 \text{ Gy}</math> (R: -13,1-6,4)</li> </ul> <p><b>V20 (<math>p=0,21</math>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>V20_{TC}</math>: <math>M=32,0\%</math> (<math>SD=13,8</math>), <math>Me=31\%</math> (R: 10-80)</li> <li>- <math>V20_{PET/TC}</math>: <math>M=30,8\%</math> (<math>SD=14,4</math>), <math>Me=27\%</math> (R: 9-74)</li> <li>- Diferencia <math>V20_{PET/TC} - V20_{TC}</math>: diferencia de <math>M=-1,1</math> (<math>SD=6,2</math>); diferencia de <math>Me=-1</math> (R: -13-13)</li> </ul> <p><b>MED (<math>p=0,3</math>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>MED_{TC}</math>: <math>M=28,7 \text{ Gy}</math> (<math>SD=12,6</math>), <math>Me=26,8 \text{ Gy}</math> (R: 0,9-57,5)</li> <li>- <math>MED_{PET/TC}</math>: <math>M=27,1 \text{ Gy}</math> (<math>SD=10,8</math>), <math>Me=25,1 \text{ Gy}</math> (R: 8,9-57,1)</li> <li>- Diferencia <math>MED_{PET/TC} - MED_{TC}</math>: diferencia de medias <math>=-1,4 \text{ Gy}</math> (<math>SD=9,4</math>); diferencia de <math>Me=-1,8 \text{ Gy}</math> (R: -25,3-21,3)</li> </ul> <p><b>Fracaso terapéutico en ganglios electivos:</b> <math>n=1</math> (2%)</p>
Observaciones	Incluye también pacientes con PET (no PET/TC)

<b>Estudio</b>	<b>Faria et al. (2008)</b>
<b>País</b>	Canadá
<b>Diseño del estudio</b>	
<b>Tipo de diseño</b>	Observacional comparativo (serie de casos). Retrospectivo
<b>Intervención</b>	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
<b>Años del estudio</b>	Enero 2002 – agosto 2005
<b>Seguimiento (meses)</b>	Casos: Me=8 meses (R: 6-49 meses) Controles: Me=28 meses (R: 1-168 meses)
<b>Enmascaramiento</b>	No
<b>Método de aleatorización</b>	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	n=32
<b>Criterios de inclusión</b>	- Pacientes de CPNM que se sometieron a cirugía, con piezas quirúrgicas del tumor primario y de ganglios mediastinales disponibles - Pruebas de TC y PET/TC pre-tratamiento - M0
<b>Criterios de exclusión</b>	No consta
<b>Características iniciales</b>	No consta
<b>Características de la tecnología</b>	Se realizaron las pruebas de TC y de PET/TC. Un solo oncólogo radioterapeuta delineó los GTV teóricos para la realización de RT curativa para ambas pruebas. Ambas determinaciones de GTV se hicieron por separado y en diferentes momentos temporales. La distinción entre el tejido tumoral y el tejido normal en la PET/TC fue visual, usando toda la información clínica y radiológica disponible. Ambas determinaciones de GTV se hicieron por separado y en diferentes momentos temporales.
<b>Resultados</b>	
<b>Variables de resultados</b>	- Modificaciones en la estadificación - Modificaciones del GTV (se consideró relevante una diferencia >30%)

Estudio	Faria et al. (2008)
Resultados	<p><b>Modificaciones en la estadificación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El examen histológico cambió el estadio diagnosticado con el TC en 22/32 casos (69%) y con el PET/TC en 16/32 casos (50%)</li> <li>- El PET/TC cambió el estadio diagnosticado con el TC en 15/32 casos (44%), pero solo 7 de estos 15 casos fueron confirmados histológicamente</li> <li>- Los cambios más frecuentes eran de tipo N</li> <li>- Diferencia en el estadio N y la patología: PET/TC=10/32, TC=18/32; diferencia en el estadio N entre el TC y el PET/TC=9/32</li> </ul> <p><b>Modificaciones del GTV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El PET/TC alteró el GTV<sub>TC</sub> en 18/32 casos (56%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencia de GTV &gt;30% encontrada en 16/18 casos</li> <li>• Cambio del estado ganglionar: 2/18</li> <li>• Disminución del GTV<sub>TC</sub> ocurrió en 12/18 casos (R: 20-100)</li> <li>• Incremento de GTV<sub>TC</sub> ocurrió en 6/18 casos (R: 4-237)</li> </ul> </li> </ul>
Observaciones	

Estudio	Kolodziejczyk et al. (2011)
País	Polonia
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos)
Intervención	Comparación de la DVT con TC y con PET/TC. Comparación de las dosis en casos con irradiación nodal electiva (elective node irradiation, ENI) y en casos donde el PET/TC permitió omitir la ENI.
Años del estudio	Abril 2008 – julio 2009
Seguimiento(meses)	No procede
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n=75 (100-25 excluidos)

Estudio	Kolodziejczyk et al. (2011)
<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CPNM</li> <li>- pTNM=I-III</li> <li>- inoperable</li> <li>- KPS &gt;70</li> <li>- Pérdida de peso en los últimos 6 meses &lt;10%</li> <li>- No ganglios supraclaviculares clínicamente patológicos</li> <li>- Casos con KPS&lt;70 o pérdida de peso &gt;10% pudieron ser incluidos si la causa no fue el CPNM</li> <li>- La extensión de la enfermedad se considera adecuada para la RT radical</li> <li>- VEF<sub>1</sub> &gt; 1 litro (excepto lesiones pequeñas si la dosis dad al pulmón se consideró tolerable)</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detección de M1 (n=19)</li> <li>- Enfermedad locorregional extensa no adecuada para RT (n=5)</li> <li>- No confirmación de malignidad (n=1)</li> </ul>
<b>Características iniciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me=67 años (R: 43-86)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=78), mujeres (n=22)</li> <li>- KPS: 90-100 (n=67; 67%), 80 (n=32; 32%), 70 (n=1; 1%)</li> <li>- Pérdida de peso en los últimos 6 meses:&gt;10% (n=5; 5%), 5-10% (n=12; 12%), no perdida o &lt;5% (n=83; 83%)</li> <li>- Tipo histológico: carcinoma escamoso (n=41; 41%), adenocarcinoma (n=8; 8%), carcinoma de células grandes (n=2; 2%), CPNM no especificado (n=45; 45%), sin histología (n=4; 4%)</li> <li>- Estadio clínico antes del PET/TC: I (n=21; 21%), II (n=9; 9%), IIIA (n=31; 31%), IIIB (n=39; 39%)</li> <li>- Estadio T antes del PET/TC: T1 (n=15; 15%), T2 (n=35; 35%), T3 (n=12; 12%), T4 (n=37; 37%), rT0 (n=1; 1%)</li> <li>- Estadio N antes del PET/TC: N0 (n=34; 34%), N1 (n=13; 13%), N2 (n=50; 50%), N3 (n=3; 3%)</li> <li>- QT neoadyuvante: No (n=54, 54%), Si (n=46; 46%)</li> </ul>

Estudio	Kolodziejczyk et al. (2011)
<p><b>Características de la tecnología</b></p>	<p>Los pacientes en estadio III recibieron 2-3 ciclos de QT neoadyuvante con cisplatino si lo permitía su estado de salud.</p> <p>La PRT del DVT con TC se realizó de la siguiente manera: GTV= Tumor macroscópico + ganglios linfáticos &gt;1-1,5 cm; CTV=GTV+ margen 1 cm; PTV=CTV + margen 1 cm.</p> <p>Pacientes fueron asignados a uno de los 3 regímenes terapéuticos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régimen I (T1-T3N0)=52 Gy/13 fr., 5 fr./semana; campo limitado al tumor con márgenes sin ENI</li> <li>• Régimen II (tumores centrales tempranos, T1-T2N0-N1 y T3N0): 66 Gy/30 fr. en 6 semanas; campo limitado al tumor con márgenes y a los ganglios hilares homolaterales incluso si no estuvieran afectados</li> <li>• Régimen III (tumores de estadio III): 58,8 Gy en 4 semanas + 39,9 Gy/21 fr. para una irradiación de ganglios electivos (ENI) limitada, usando la técnica del boost simultáneo, incluyendo solo las estaciones ganglionares con la probabilidad de invasión microscópica más alta.</li> </ul> <p>El PET/TC se realizó en las 2 semanas posteriores a la PRT CON TC (en pacientes con QT neoadyuvante el PET/TC se realizó 14 días después de terminar el último ciclo). Las imágenes de la PRT CON TC se fusionaron con las de la PET/TC y se hizo un nuevo DVT. La delineación con el PET/TC la hizo o supervisó un único oncólogo radioterapeuta.</p> <p>Los pacientes en estadio III con invasión ganglionar mínima (T3N1, T4N0, T4N1 y todos los estadios N2 con invasión de una única estación ganglionar &lt;3cm) recibieron 58,8 Gy/21 fr. en el tumor primario más márgenes y en las estaciones ganglionares incluidas en el GTV calculado con la PET/TC (sin ENI). En el resto de los pacientes que se consideraron aptos para la RT después de la prueba PET/TC mantuvieron el plan y las dosis basadas en la prueba TC (Regimen I-III).</p>
<p><b>Resultados</b></p>	
<p><b>VARIABLES DE RESULTADOS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones de la estadificación</li> <li>- Modificaciones en la estrategia terapéutica</li> <li>- Modificaciones de los volúmenes: GTV, PTV</li> <li>- Modificaciones en la dosis</li> <li>- Volúmenes que recibieron &lt;80% de la dosis prescrita</li> <li>- En pacientes donde el PET/TC causó la omisión de ENI, medidas aceptadas en toxicidad del tejido normal: MLD, V20, MED, MHD (mean heart dose), V40 (volumen del corazón que recibió &gt;40 Gy), dosis máxima a la médula espinal (MSCD)</li> </ul>

Estudio	Kolodziejczyk et al. (2011)
Resultados	<p><b>Modificaciones de la estadificación</b></p> <p>Cambio de estadio registrado en el TC después de la prueba PET/TC: Aumento del estadio en el total de 32 casos (32%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio<sub>TC</sub> I (n=21) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del estadio (5%): No tumor (n=1)</li> <li>• No cambio (43%): Estadio I (n=9)</li> <li>• Aumento del estadio (52%): Estadio II (n=3), Estadio IIIA (n=3), Estadio IIIB (n=1), Estadio IV (n=4)</li> </ul> </li> <li>- Estadio<sub>TC</sub> II (n=9) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del estadio (33%): Estadio I (n=3)</li> <li>• No cambio (45%): Estadio II (n=4)</li> <li>• Aumento del estadio (22%): Estadio IIIB (n=2)</li> </ul> </li> <li>- Estadio<sub>TC</sub> IIIA (n=31) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del estadio (6%): Estadio II (n=2)</li> <li>• No cambio (55%): Estadio IIIA (n=17)</li> <li>• Aumento del estadio (39%): Estadio IIIB (n=4), Estadio IV (n=8)</li> </ul> </li> <li>- Estadio<sub>TC</sub> IIIB (n=39) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del estadio (3%): Estadio IIIA (n=1)</li> <li>• No cambio (79%): Estadio IIIB (n=31)</li> <li>• Aumento del estadio (18%): Estadio IV (n=7)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Modificaciones en la estrategia terapéutica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En 25 casos (25%) se cambió el tratamiento después del PET/TC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección de M1: 19 casos (76%)</li> <li>• Enfermedad locorregional extensa no adecuada para RT: 5 casos (20%)</li> <li>• No confirmación de malignidad: 1 caso (4%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Modificaciones en la DVT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios de RT en 40/75 casos (54%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Omisión de ENI: 31/40 casos</li> <li>• Cambio de GTV en 28/75 casos (37%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- GTV reducido en 10/28 casos: M=31% (R: 2-52)</li> <li>- GTV ampliado en 18/28 casos: M=23% (R: 3-364)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Fallo geográfico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fallo geográfico en 20/75 casos (27%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• En 3/20 casos, focos adicionales fueron encontrados dentro de las atelectasias</li> <li>• En 17/20 casos, el fallo geográfico fue localizado dentro de las áreas ganglionares que demostraron captación de FDG patológica</li> </ul> </li> <li>- El riesgo de fallo geográfico no fue relacionado con ninguna otra variable (sexo, histología, estadio inicial, localización tumoral, lóbulo, presencia de la atelectasia, número de ganglios patológicos)</li> <li>- Dosis mínima en GTV<sub>PET/TC</sub> y PTV<sub>PET/TC</sub> en casos de fallo geográfico potencial: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTV=0-96% (M=39%)</li> <li>• PTV=0-94% (M=33%)</li> </ul> </li> <li>- % de volumen fuera del 80% de la dosis prescrita en casos de fallo geográfico potencial: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTV=0-100% (M=27%)</li> <li>• PTV=0-100% (M=30%)</li> </ul> </li> </ul>

Estudio	Kolodziejczyk et al. (2011)
Resultados	<p><b>Impacto de la omisión de ENI a la dosis administrada a las áreas críticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ENI planificada con el TC en 50% de los casos</li> <li>- En 31/50 casos (62%) fue posible omitir ENI después de la prueba PET/TC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de PTV: M=42% (R: 12-78); p&lt;0,001</li> <li>• MLD<sub>TC</sub>: M=15,0 Gy (IC<sub>95%</sub>=13,8-16,2 Gy), MLD<sub>PET/TC</sub>: M=12,8 Gy (IC<sub>95%</sub>=11,3-13,5 Gy); p&lt;0,001</li> <li>• V20<sub>TC</sub>: M=27,1% (IC<sub>95%</sub>=24,7-29,7%), V20<sub>PET/TC</sub>: M=21,3% (IC<sub>95%</sub>=19,1-23,6%); p&lt;0,001</li> <li>• MHD<sub>TC</sub>: M=12,5 Gy (IC<sub>95%</sub>=8,9-16,1 Gy), MHD<sub>PET/TC</sub>: M=9,7 Gy (IC<sub>95%</sub>=6,6-12,7 Gy); p&lt;0,001</li> <li>• V40<sub>TC</sub>: M=14,0% (IC<sub>95%</sub>=8,9-19,1%), V40<sub>PET/TC</sub>: M=9,0% (IC<sub>95%</sub>=5,0-13,1%); p=0,001</li> <li>• MED<sub>TC</sub>: M=24,2 Gy (IC<sub>95%</sub>=21,8-26,5 Gy), MED<sub>PET/TC</sub>: M=19,1 Gy (IC<sub>95%</sub>=16,6-21,7 Gy); p&lt;0,001</li> <li>• MSCD<sub>TC</sub>: M=41,6 Gy (IC<sub>95%</sub>=41,0-42,3 Gy), MSCD<sub>PET/TC</sub>: M=29,4 Gy (IC<sub>95%</sub>=25,5-33,3 Gy); p&lt;0,001</li> </ul> </li> </ul>
Observaciones	

Estudio	Yu et al. (2009)
País	China
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos). Prospectivo
Intervención	Comparación de la PRT entre TC, PET y PET/TC y correlación de los resultados con el examen patológico (prueba de referencia)
Años del estudio	Agosto 2004 – marzo 2006
Seguimiento (meses)	No procede
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (las tres técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n=43 (52-9 excluidos)
Criterios de inclusión	- CPNM - Operable
Criterios de exclusión	9 casos fueron excluidos porque el proceso de fijación la pieza quirúrgica no se realizó correctamente

Estudio	Yu et al. (2009)
<b>Características iniciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: M=64,07±7,49 años</li> <li>- Sexo: Hombres (n=31; 72,1%), mujeres (n=12; 27,9%)</li> <li>- Estadío: IB (n=17; 39,5%), II (n=14; 32,6%), IIIA (n=12; 27,9%)</li> <li>- Localización: Lóbulo superior izquierdo (n=6; 14%), lóbulo inferior izquierdo (n=12; 27,9%), lóbulo superior derecho (n=8; 18,6%), lóbulo medio derecho (n=4; 9,3%), lóbulo inferior derecho (n=13; 30,2%)</li> <li>- Atelectasia: Sí (n=19; 44,2%), No (n=24; 55,8%)</li> </ul>
<b>Características de la tecnología</b>	<p>Antes de la cirugía, todos los pacientes se sometieron a la prueba PET/TC. Se midió el tamaño del tumor con las tres tecnologías de imagen radiológica y luego los datos obtenidos se compararon con el tamaño real del tumor resecado. El umbral para la definición del margen tumoral con la PET/TC fue de SUV=2,5</p>
<b>Resultados</b>	
<b>VARIABLES DE RESULTADOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño del tumor (eje X, Y, Z)</li> <li>- Coeficiente de correlación (CC) entre los resultados de la prueba de imagen y el tamaño patológico</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><b>Tamaño del tumor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eje X: TC=5,51±1,36 cm; PET=4,92±1,20 cm; PET/TC=5,07±1,28 cm; tamaño patológico=5,20±1,22 cm (p&gt;0,05) <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC: TC=0,76; PET=0,75; PET/TC=0,88 (p&lt;0,01)</li> <li>• CC en casos con atelectasia: TC=0,79; PET=0,81; PET/TC=0,89 (p&lt;0,01)</li> </ul> </li> <li>- Eje Y: TC=5,58±1,60 cm; PET=5,14 ±1,48 cm; PET/TC=5,18±1,50 cm; tamaño patológico=5,27±1,61 cm (p&gt;0,05) <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC: TC=0,79; PET=0,82; PET/TC=0,83 (p&lt;0,01)</li> <li>• CC en casos con atelectasia: TC=0,93; PET=0,90; PET/TC=0,92 (p&lt;0,01)</li> </ul> </li> <li>- Eje Z: TC=5,67±1,39 cm; PET=5,34±1,25 cm; PET/TC=5,40±1,25 cm; tamaño patológico=5,50±1,37 cm (p&gt;0,05) <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC: TC=0,74; PET=0,89; PET/TC=0,89 (p&lt;0,01)</li> <li>• CC en casos con atelectasia: TC=0,64; PET=0,87; PET/TC=0,94 (p&lt;0,01)</li> </ul> </li> <li>- El CC en las tres ejes X, Y, Z fue significativamente mayor en PET/TC que en el PET (p&lt;0,01) o TC (p&lt;0,01)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	No tomaban en cuenta la extensión microscópica

<b>Estudio</b>	<b>Wu et al. (2010)</b>
<b>País</b>	Canadá
<b>Diseño del estudio</b>	
<b>Tipo de diseño</b>	Observacional comparativo (serie de casos). Prospectivo
<b>Intervención</b>	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC y correlación de los resultados con el examen patológico (prueba de referencia)
<b>Años del estudio</b>	Agosto 2004 – mayo 2007
<b>Seguimiento (meses)</b>	No procede
<b>Enmascaramiento</b>	No
<b>Método de aleatorización</b>	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	n=31
<b>Criterios de inclusión</b>	- CPNM histológicamente confirmado - quirúrgicamente resecable
<b>Criterios de exclusión</b>	No consta
<b>Características iniciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me=65 años (R: 50-85)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=14), mujeres (n=17)</li> <li>- Localización: Lóbulo superior izquierdo (n=9), lóbulo inferior izquierdo (n=6), lóbulo superior derecho (n=12), lóbulo inferior derecho (n=4)</li> <li>- Diámetro máximo patológico del tumor (DM): Me=2,69 cm (R: 1,1-10,0 cm); ≤3 cm (n=20), 3-5 cm (n=9), ≥5 cm (n=2)</li> <li>- Tipo histológico: carcinoma escamoso (n=5; incluido carcinoma bronquioalveolar mixto n=2), adenocarcinoma (n=21; incluido carcinoma bronquioalveolar mixto n=6), carcinoma de células grandes (n=1), carcinoma bronquioalveolar (n=4)</li> <li>- Grado histológico: 1 (n=11), 2 (n=12), 3 (n=3)</li> <li>- Atelectasia: Sí (n=1), No (n=30)</li> </ul>

Estudio	Wu et al. (2010)
Características de la tecnología	<p>- El DVT<sub>TC</sub> fue realizado por un único observador. Se elaboraron 13 grupos separados de GTV usando varios umbrales diferentes. El GTV solo incluyó el tumor primario. La DVT se realizó primero con la porción TC sin previo conocimiento de los hallazgos de la PET con los siguientes umbrales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GTV<sub>TC1</sub>=1600 HU (ventana) y -300 HU (nivel), GTV<sub>TC2</sub>=1600 HU (ventana) y -400 HU (nivel), GTV<sub>TC3</sub>=1600 HU (ventana) y -450 HU (nivel), GTV<sub>TC4</sub>=1600 HU (ventana) y -600 HU (nivel), GTV<sub>TC5</sub>=1200 HU (ventana) y -700 HU (nivel), GTV<sub>TC6</sub>=900 HU (ventana) y -450 HU (nivel), GTV<sub>TC7</sub>=700 HU (ventana) y -450 HU (nivel).</li> <li>• Luego se realizó la DVT automatizada con el PET con los siguientes umbrales:</li> <li>• GTV<sub>20</sub>=20% de la intensidad máxima del tumor, GTV<sub>30</sub>=30%, GTV<sub>40</sub>=40%, GTV<sub>45</sub>=45%, GTV<sub>50</sub>=50%, GTV<sub>55</sub>=55%.</li> <li>• Se midió el diámetro máximo en cada corte en la orientación sagital, coronal y axial y se calculó el diámetro máximo (DM) para correlacionar con los hallazgos patológicos. Se calculó el DVT con la TC y con la PET para cada paciente.</li> </ul> <p>- Todos los pacientes fueron sometidos a la resección quirúrgica del tumor pulmonar. Los lóbulos pulmonares se insuflaron y se fijaron en formalina al 10% durante 12-24 horas. Se realizaron cortes en intervalos de 3-5 mm y el tamaño del tumor fue medido macroscópicamente en 3 dimensiones.</p>
<b>Resultados</b>	
Variables de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones del GTV</li> <li>- Correlación patológica-radiológica: DM</li> </ul>
Resultados	<p><b>Modificaciones del GTV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferencias significativas en GTV<sub>TC</sub> entre los grupos con ventana=1600 HU y grupos con ventana≠1600 HU</li> <li>- No hubo diferencias dentro los diferentes grupos de GTV<sub>TC</sub></li> <li>- Correlación inversa entre el GTV<sub>PET/TC</sub> y el umbral de la PET/TC: GTV20: M=19,79 cm<sup>3</sup>, GTV55: M=2,19 cm<sup>3</sup></li> <li>- Diferencias significativas entre GTV20 y GTV40 (p&lt;0,01), GTV45 (p&lt;0,001), GTV<sub>50</sub> (p&lt;0,001) y GTV55 (p&lt;0,001)</li> </ul> <p><b>Correlación patológica – radiológica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanto el TC como el PET sobreestimaba el tamaño del tumor. El GTV<sub>TC1</sub> y GTV<sub>50</sub> fueron los que más se acercaron a los hallazgos patológicos.</li> <li>- DM (GTV<sub>patol</sub>): n=31; Me=2,00 cm (R: 1,10-6,50)</li> <li>- DM (GTV<sub>TC1</sub>): n=31; Me=3,13 cm (R: 1,20-7,64); p&lt;0,0001; rP=0,87</li> <li>- DM (GTV<sub>TC2</sub>): n=31; Me=2,89 cm (R: 1,34-8,43); p=0,001; rP=0,78</li> <li>- DM (GTV<sub>TC3</sub>): n=30*; Me=3,07 cm (R: 1,36-8,76); p=0,002; rP=0,80</li> <li>- DM (GTV<sub>TC4</sub>): n=30; Me=3,08 cm (R: 1,29-9,01); p&lt;0,0001; rP=0,84</li> <li>- DM (GTV<sub>TC5</sub>): n=30; Me=3,25 cm (R: 1,61-8,02); p&lt;0,0001; rP=0,77</li> <li>- DM (GTV<sub>TC6</sub>): n=30; Me=3,44 cm (R: 1,30-10,13); p=0,0098; rP=0,76</li> <li>- DM (GTV<sub>TC7</sub>): n=23*; Me=4,46 cm (R: 2,67-9,39); p&lt;0,0001; rP=0,81</li> <li>- DM (GTV<sub>20</sub>): n=14*; Me=5,72 cm (R: 2,96-10,24); p=0,0012; rP=0,51</li> <li>- DM (GTV<sub>30</sub>): n=17*; Me=5,20 cm (R: 2,60-8,53); p=0,0037; rP=0,54</li> <li>- DM (GTV<sub>40</sub>): n=17; Me=4,20 cm (R: 2,13-8,01); p=0,0444; rP=0,68</li> <li>- DM (GTV<sub>45</sub>): n=19*; Me=4,07 cm (R: 1,51-7,17); p=0,09; rP=0,63</li> <li>- DM (GTV<sub>50</sub>): n=22*; Me=3,25 cm (R: 1,50-7,41); p=0,0352; rP=0,77</li> <li>- DM (GTV<sub>55</sub>): n=22; Me=2,67 cm (R: 1,08-7,31); p=0,5944; rP=0,68</li> </ul>
Observaciones	<p>* n varía porque solo una parte de los tumores se pudo autodelimitar con dados parámetros de ventana/nivel o intensidad</p>

rP – r de Pearson

## Estudios de cáncer colorrectal

Estudio	Braendengen et al. (2011)
País	Suecia
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo de diseño	Observacional comparativo (serie de casos). Prospectivo Multicéntrico (2 hospitales)
Intervención	Comparación de la PRT entre RM y PET/TC
Años del estudio	Noviembre 2007 – diciembre 2009
Seguimiento (meses)	No procede
Enmascaramiento	No
Método de aleatorización	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
Tamaño muestral	n=68 (77-9 excluidos)
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer rectal</li> <li>- Localmente avanzado:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• estadio cT4a,</li> <li>• cT3 mrf+ (=afectación de la fascia mesorrectal) o</li> <li>• ganglios laterales extra-mesorrectales radiológicamente malignos (ganglios incluidos en el volumen de irradiación estándar)</li> </ul> </li> <li>- Prueba de PET/TC</li> <li>- Prueba de RM</li> </ul>
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervalo entre la prueba de RM y PET/TC &gt; 60 días (n=3)</li> <li>- Otro tipo de cáncer (n=2)</li> <li>- Dificultades técnicas (n=4)</li> </ul>

Estudio	Braendengen et al. (2011)
Características iniciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me= 66 (R:, 38-87)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=27), mujeres (n=41)</li> <li>- Estadío: T3N0M0 (n=6; 9%), T3N0M1 (n=1; 1%), T3N1M0 (n=5; 7%), T3N2M0 (n=4; 6%), T3N1M1 (n=2; 3%), T4N0M0 (n=13; 19%), T4N0M1 (n=2; 3%), T4N1M0 (n=8; 12%), T4N1M1 (n=7; 10%), T4N2M0 (n=10; 15%), T4N2M1 (n=10; 15%)</li> <li>- Segmento endoscópico: Tercio inferior del recto <math>\leq 5</math> cm (n=18; 50%); tercio medio <math>&gt; 5</math> cm <math>\leq 10</math> cm (n=14; 39%); tercio superior <math>&gt; 10</math> cm y <math>&lt; 15</math> cm (n=4; 11%)</li> <li>- Localización: Tercio superior del recto (15%); tercio medio (44%); tercio inferior (n=41%)</li> <li>- Intervalo entre la prueba del RM y PET/TC: Me= 20 días (R: 1-58)</li> <li>- La mayoría de pacientes recibió una RQT neoadyuvante de larga duración (50,4 Gy con capecitabine al GTV, 45 Gy a los ganglios clínicamente no afectados)</li> <li>- Algunos pacientes empezaron directamente con la QT combinada por metástasis sincrónicas</li> </ul>
Características de la tecnología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 oncólogos radioterapeutas y un radiólogo determinaron por separado los GTV de todos los pacientes.</li> <li>- Las imágenes RM fueron analizadas sin tener en cuenta la información proporcionada por la PET/TC,</li> <li>- Para la delineación por el TC se usó la porción TC de la PET/TC. La intensidad de fondo fue ajustada visualmente según la retención de FDG en el hígado</li> </ul>
<b>Resultados</b>	
Variables de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en el GTV</li> <li>- Modificaciones de la estadificación</li> </ul>
Resultados	<p><b>Modificaciones de la estadificación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET/TC aportó información adicional en el 15% de los casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 pacientes con nuevos ganglios regionales</li> <li>• 5 pacientes con nuevos ganglios a distancia y/o metástasis a distancia (hígado y pulmón)</li> <li>• Cambio de estadio: aumento del estadio en un paciente (cTIII <math>\rightarrow</math> cTIV) e disminución del estadio en un paciente (M1 <math>\rightarrow</math> M0)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Modificaciones en el GTV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>GTV_{RM}</math>: Me=111 cm<sup>3</sup> (R: 36-715) significativamente mayor que <math>GTV_{PET/TC}</math>: Me=87 cm<sup>3</sup> (R: 20-576) (p&lt;0,001)</li> <li>- Me de GTV (tanto RM como PET/TC): tumores del tercio medio del recto &gt; tercio inferior &gt; tercio superior</li> <li>- El GTV total (<math>GTV_{RM} \cup GTV_{PET/TC}</math>) aumentó una Me=11% (R: 0,5-72) comparado con el <math>GTV_{RM}</math></li> <li>- Relación lineal entre <math>GTV_{MRI}</math> y <math>GTV_{PET/TC}</math>: R2=0,89</li> </ul>
Observaciones	<p>Sesgo: intervalo de tiempo relativamente largo entre el MRI y PET/TC (el tumor podría haber crecido)</p>

<b>Estudio</b>	<b>Parlak et al. (2012)</b>
<b>País</b>	Turquía
<b>Diseño del estudio</b>	
<b>Tipo de diseño</b>	Observacional comparativo (serie de casos)
<b>Intervención</b>	Comparación de la PRT de las metástasis hepáticas entre TC y PET/TC
<b>Años del estudio</b>	No consta
<b>Seguimiento (meses)</b>	No procede
<b>Enmascaramiento</b>	No
<b>Método de aleatorización</b>	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	n=38 (54-16 excluidos)
<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer colorrectal confirmado por histología</li> <li>- No candidatos a resección por razones técnicas o médicas</li> <li>- Metástasis hepáticas inoperables</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraindicación para la prueba de TC o FDG-PET</li> <li>- Descubrimiento de metástasis intrahepáticas adicionales que impedirían RT por razones de riesgo de dosis intolerables para los órganos críticos (n=10; 18,5%)</li> <li>- Metástasis extrahepáticas (n=6; 11,1%)</li> </ul>
<b>Características iniciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Edad:</b> Me= 53 (R: 29-68)</li> <li>- <b>Sexo:</b> Hombres (n=11), mujeres (n=27)</li> <li>- <b>Estado general:</b> ECOG 0-1 (n=30; 78,9%), ECOG 2 (n=8; 21,1%)</li> <li>- <b>SUV<sub>max</sub>:</b> Me= 19,3 (R: 7,8-28,4)</li> <li>- Todos los pacientes fueron anteriormente tratados con cirugía y RQT (7-39 meses antes)</li> </ul>
<b>Características de la tecnología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipo PET/TC: Discovery-STE 8 (GE Systems, Milwaukee, WI, USA).</li> <li>- Prueba de PET/TC&lt; 10 días después de la prueba TC (R: 2-10)</li> <li>- 2 oncólogos radioterapeutas hicieron el DVT en el TC</li> <li>- Un médico nuclear definió el tumor en el PET/TC (SUV<sub>max</sub>≥10% más alto que el parenquima hepático normal)</li> <li>- El CTV fue creado con un margen de 1 cm alrededor de GTV</li> <li>- El PTV incluyó el CTV mas 1 cm para incluir los movimientos de respiración</li> <li>- La dosis total de la PTV fue de 60 Gy (1,5 Gy/fr., 2 fr, al día)</li> </ul>
<b>Resultados</b>	
<b>Variables de resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en el GTV</li> <li>- Datos dosimétricos</li> </ul>

Estudio	Parlak et al. (2012)
Resultados	<p><b>Modificaciones en el GTV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 31/38 casos (81,6%): <math>GTV_{TC} &lt; GTV_{PET/TC}</math> en 25/38 casos (65,8%) (<math>p &lt; 0,001</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>GTV_{TC}</math>: <math>Me = 73,7 \pm 42,6 \text{ cm}^3</math> (R: 28,9-213,2);</li> <li>• <math>GTV_{PET/TC}</math>: <math>Me = 103,9 \pm 71,8 \text{ cm}^3</math> (R: 30,3-322,8)</li> </ul> </li> <li>- Me incremental = 33,2% (<math>IC_{95\%} = 25,9-42,5</math>)</li> <li>- Causas: los márgenes del tumor fueron más grandes en el PET/TC que en el TC (n=21; 55,2%), detección de focos de tumor adicionales (n=2; 5,3%), o ambas (n=2; 5,3%)</li> <li>- <math>GTV_{TC} &gt; GTV_{PET/TC}</math>: 6/38 casos (15,8%) (<math>p &lt; 0,001</math>):</li> <li>- Me de la disminución = 12,8% (<math>IC_{95\%} = 20,3-3,2</math>)</li> <li>- Causas: tumor primario visualizado como más pequeño en el PET/TC (15,8%)</li> </ul> <p><b>Datos dosimétricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No cambios significativos en el porcentaje de dosis al PTV administrada a distintos órganos críticos</li> <li>- Las dosis medias para el hígado entero, un tercio del hígado y riñón derecho fueron significativamente mayores con el PET/TC (pero siempre por debajo de las dosis críticas, por lo que se considera clínicamente irrelevante)</li> </ul>
Observaciones	

<b>Estudio</b>	<b>Paskeviciute et al. (2009)</b>
<b>País</b>	Alemania
<b>Diseño del estudio</b>	
<b>Tipo de diseño</b>	Observacional comparativo (serie de casos). Retrospectivo
<b>Intervención</b>	Comparación de la PRT entre TC y PET/TC
<b>Años del estudio</b>	Enero 2003 – diciembre 2007
<b>Seguimiento (meses)</b>	No procede
<b>Enmascaramiento</b>	No
<b>Método de aleatorización</b>	No precisa (ambas técnicas se realizaron en todos los pacientes)
<b>Participantes</b>	
<b>Tamaño muestral</b>	n=35 (36-1 excluido)
<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenocarcinoma rectal (diagnosticado por histología)</li> <li>- Estadio localmente avanzado (T3-T4 o N+, afectando la pared rectal en el segmento endoscópico entre 0 y 15 cm)</li> <li>- Candidato para RQT neoadyuvante</li> <li>- Prueba PET/TC para PRT</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	Metástasis ganglionares y óseas diagnosticadas en el PET/TC (n=1)
<b>Características iniciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: Me= 56,5 (H=54,3; M=52,7)</li> <li>- Sexo: Hombres (n=27), mujeres (n=9)</li> <li>- Estadio: II (n=9; 25%), IIIA (n=4; 11%), IIIB (n=19; 53%), IV (n=4; 11%)</li> <li>- Estadio T: T2 (n=4; 11%), T3 (n=24; 67%), T4 (n=8; 22%)</li> <li>- Segmento endoscópico: Tercio inferior del recto ≤5 cm (n=18; 50%); tercio medio &gt;5 cm ≤10 cm (n=14; 39%); tercio superior &gt;10 cm &lt; 15 cm (n=4; 11%)</li> <li>- Distancia del tumor desde el margen anal (Me): Todos los estadios=5,7 cm; T3=6,5 cm; T4=4,4 cm</li> </ul>
<b>Características de la tecnología</b>	- Delineación retrospectiva de las imágenes PET/TC: un oncólogo radioterapeuta delineó el tumor (GTV, CTV, PTV) con la porción TC de la imagen sin tener disponible la información de PET. Luego delineó el tumor en la imagen PET (GTV, PTV).

Estudio	Paskeviciute et al. (2009)
<b>Resultados</b>	
<b>Variables de resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modificaciones en la estadificación</li> <li>- Modificaciones en el tratamiento</li> <li>- Modificaciones en los volúmenes tumorales: GTV, CTV, PTV</li> <li>- Volumen de solapamiento (OV)*</li> <li>- Índice de conformalidad (CI) **</li> <li>- Error geográfico en definición del volumen diana</li> <li>- Comparación de las características volumétricas entre los pacientes con y sin error geográfico</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><b>Modificaciones en la estadificación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N+→N0 (n=15); N0→N+ (n=1); M0→M1 (n=2); M1 metástasis hepática única→ M1 metástasis hepáticas múltiples (n=2)</li> <li>- 26 casos (72%) fueron considerados como estadio cN+ en la TC frente a 12 pacientes (n=33%) en la PET/CT</li> </ul> <p><b>Modificaciones en el tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio de tratamiento curativo definitivo a tratamiento paliativo por detección de metástasis a distancia: n=3 (8%)</li> </ul> <p><b>Volumen tumoral (Me)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>GTV_{TC} = 138 \text{ cm}^3</math> (M=163 <math>\text{cm}^3</math>, SD=103); <math>GTV_{PET/TC} = 42 \text{ cm}^3</math> (M=62 <math>\text{cm}^3</math>, SD=71) (p&lt;0,001)</li> <li>- <math>PTV_{TC} = 2192 \text{ cm}^3</math> (M= 2194 <math>\text{cm}^3</math>, SD=322); <math>PTV_{PET/TC} = 312 \text{ cm}^3</math> (M= 408 <math>\text{cm}^3</math>, SD=29)</li> </ul> <p><b>Volumen de solapamiento (OV):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OV (Me)=27% (M=31%, SD=19)</li> <li>- Se observó una correlación entre el <math>GTV_{PET/TC}</math> y el OV (rho de Spearman <math>[r_s] &gt; 0,8</math>; p&lt;0,001)</li> <li>- No relación entre <math>GTV_{TC}</math> y OV (rs=0,2; p&gt;0,05)</li> </ul> <p><b>Error geográfico en la definición del volumen diana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Error geográfico en definición del volumen diana (<math>PTV_{TC}</math> corregido por el PET/TC): 16/35 casos (46%); en 12 de ellos el error ocurrió solo en el área de tumor primario</li> <li>- El error geográfico más grande se observó en los tumores del tercio medio del recto: Me de <math>PTV_{PET/TC}</math> que se quedó fuera del <math>PTV_{TC}</math> en el tercio medio=14,5 <math>\text{cm}^3</math> (32% de la longitud de <math>PTV_{TC}</math> total), tercio inferior=8,6 <math>\text{cm}^3</math> (23%), tercio superior=3,1 <math>\text{cm}^3</math> (10%)</li> <li>- Las Me de <math>GTV_{TC}</math>, <math>GTV_{PET/TC}</math> y OV fueron más grandes en los casos con error geográfico (p&lt;0,05)</li> <li>- Se observó una correlación entre el <math>GTV_{TC}</math> o <math>GTV_{PET/TC}</math> y el <math>PTV_{PET/TC}</math> fuera del <math>PTV_{TC}</math> (p&lt;0,005)</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	

\*OV – volumen de solapamiento (overlap volume)

$$OV\% = \frac{OV}{GTV_{TC}} * 100\%; CI = \frac{OV}{GTV_{TC} + GTV_{PET/TC}}$$

## Anexo 6. Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico, de cabeza y cuello y colorrectal: clasificación TNM<sup>33;41</sup>

Estadificación de cánceres de cabeza y cuello: clasificación TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC)

### Cáncer de labio, cavidad oral (a), orofaringe (b), glándulas salivales (c), seno paranasal y cavidad nasal (d) y laringe (d)

**Tabla 1a. Tamaño del tumor primario de cáncer de labio, de cavidad oral, de glándulas salivales y de orofaringe (T)**

<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No hay prueba de un tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>T1</b>	Tumor $\leq 2$ cm en su dimensión mayor. (*)
<b>T2</b>	Tumor $> 2$ cm, pero $\leq 4$ cm en su mayor dimensión. (*)
<b>T3</b>	Tumor $> 4$ cm en su mayor dimensión.
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada. (**)
	<b>Labio:</b> El tumor invade a través del hueso cortical, el nervio alveolar inferior, el piso de la boca o la piel de la cara; es decir, el mentón o la nariz.
	<b>Cavidad oral:</b> El tumor invade solo las estructuras adyacentes (mandíbula, maxilar, geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso, seno maxilar o piel de la cara).
	<b>Orofaringe:</b> El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medio, el paladar duro o la mandíbula. (***)
<b>T4b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad local muy avanzada.</li> <li>• El tumor invade el espacio masticatorio, las placas pterigoides o la base del cráneo, o envuelve la arteria carótida interna.</li> </ul>

(\*) Glándulas salivales: La diseminación parenquimatosa es una prueba clínica o macrocópica de invasión de los tejidos. T1 sin diseminación parenquimatosa, T2 con diseminación parenquimatosa.

(\*\*) Cáncer de labio y de cavidad oral: La erosión superficial sola de la cavidad del hueso o el diente a causa de un tumor primario gingival no es suficiente para clasificar el tumor como T4

(\*\*\*) Orofaringe: La extensión de la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de los tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituyen una invasión de la laringe.

**Tabla 1b. Tamaño del tumor primario de seno paranasal y de cavidad nasal (T)**

<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No hay prueba de un tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>Seno maxilar</b>	
<b>T1</b>	El tumor se limita a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción del hueso.
<b>T2</b>	El tumor causa erosión o destrucción ósea que se extiende hasta el paladar duro o el meato nasal medio, excepto la extensión a la pared posterior del seno maxilar y los platos pterigoideos.
<b>T3</b>	El tumor invade cualquiera de los siguientes: huesos de la pared posterior del seno maxilar, tejidos subcutáneos, piso o pared media de la órbita, fosa pterigoidea o senos etmoides.
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor invade el contenido orbital anterior, la piel de los pómulos, platos terigoides, fosa infratemporal, plato cribiforme o senos esfenoidales o frontales.
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade cualquiera de los siguientes: vértice orbital, dura, cerebro, fosa media craneal, nervios craneales a parte del nervio trigémino (V2), de la división maxilar, nasofaringe o el canal basilar.
<b>Cavidad nasal y seno etmoidal</b>	
<b>T1</b>	El tumor está restringido a cualquier subsitio, con invasión ósea o sin esta.
<b>T2</b>	El tumor invade dos subsitios en una sola región o se extiende hasta comprometer una región adyacente dentro del complejo nasoetmoide, con o sin invasión ósea.
<b>T3</b>	El tumor se extiende hasta invadir la pared mediana o piso de la órbita, el seno maxilar, paladar o el plato cribiforme.
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor invade cualquiera de los siguientes: contenido orbital anterior, la piel de la nariz o los pómulos, extensión mínima a la fosa craneal anterior, platos terigoides, o senos esfenoidales o frontales.
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade cualquiera de los siguientes: vértice orbital, dura, cerebro, medio de la fosa craneal, nervios craneales aparte de (V2), nasofaringe, o el canal basilar.

**Tabla 1b. Tamaño del tumor primario de laringe (T)**

<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No hay prueba de un tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>Supraglotis</b>	
<b>T1</b>	Tumor confinado a un subsitio de la supraglotis, con movilidad normal de la cuerda vocal.
<b>T2</b>	El tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glotis, o una región fuera de la supraglotis (por ejemplo, la mucosa de la base de la lengua, la valécula, la pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe.
<b>T3</b>	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de cuerda vocal o invade cualquiera de los siguientes sitios: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico o corteza interna del cartílago tiroideo.
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor se disemina a través del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello —incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago—).
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
<b>Glotis</b>	
<b>T1</b>	El tumor está confinado en la(s) cuerda(s) vocal(es) (puede comprometer la comisura anterior o posterior), con movilidad normal.
<b>T1a</b>	El tumor está confinado en una cuerda vocal.
<b>T1b</b>	El tumor compromete ambas cuerdas vocales.
<b>T2</b>	El tumor se diseminó hasta la supraglotis o la subglotis, o con deterioro de movilidad de la cuerda vocal.
<b>T3</b>	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de una cuerda vocal, o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartílago tiroideo.
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor se disemina a través de la corteza externa del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello —incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago—).
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

**Tabla 1b. Tamaño del tumor primario de laringe (T)**

Subglotis	
<b>T1</b>	El tumor está confinado en la subglotis.
<b>T2</b>	El tumor se disemina hasta la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada.
<b>T3</b>	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de la cuerda vocal.
<b>T4a</b>	Enfermedad local moderadamente avanzada.
	El tumor invade el cartílago cricoideo o tiroideo, o invade los tejidos mas allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello —incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago—).
<b>T4b</b>	Enfermedad local muy avanzada.
	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o las estructuras mediastínicas.

**Tabla 2. Ganglios linfáticos regionales (N)¥**

<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
<b>N0</b>	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
<b>N1</b>	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $\leq 3$ cm en su dimensión mayor.
<b>N2a</b>	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, $>3$ cm, pero $\leq 6$ cm en su mayor dimensión.
<b>N2b</b>	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno $>6$ cm en su mayor dimensión.
<b>N2c</b>	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno $>6$ cm en su mayor dimensión.
<b>N3</b>	Metástasis en un ganglio linfático $>6$ cm en su mayor dimensión.

(¥) Carcinoma orofaríngeo y de laringe: Las metástasis de nivel VII se consideran metástasis en ganglio linfático regional

**Tabla 3. Metástasis a distancia (M)**

<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia.

**Tabla 4. Estadio anatómico/Grupos de pronóstico**

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>IVA</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
<b>IVB</b>	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
<b>IVC</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Cáncer de nasofaringe (e)

**Tabla 1. Tamaño del tumor primario (T)**

<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No hay prueba de un tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>T1</b>	El tumor está confinado a la nasofaringe, o el tumor se extiende a la orofaringe o a la cavidad nasal o a ambas, sin extensión parafaríngea. (*)
<b>T2</b>	Tumor con extensión parafaríngea. (*)
<b>T3</b>	Tumor invade las estructuras óseas de la base del cráneo o los senos paranasales o ambos.
<b>T4</b>	Tumor con extensión intracraneal o compromiso de los nervios craneales o ambos, la hipofaringe, la órbita o con extensión a la fosa infratemporal o el espacio masticador.

(\*) La extensión parafaríngea significa infiltración posterolateral del tumor.

**Tabla 2. Ganglios linfáticos regionales (N)‡**

<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
<b>N0</b>	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales.
<b>N1</b>	Metástasis unilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) $\leq 6$ cm en su mayor dimensión, sobre la fosa supraclavicular, o de los ganglios linfáticos retrofaríngeos o de ambos, de manera unilateral o bilateral, $\leq 6$ cm en su mayor dimensión. (*)
<b>N2</b>	Metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es), $\leq 6$ cm en su mayor dimensión, sobre la fosa supraclavicular. (**)
<b>N3</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) (*) $> 6$ cm o en la fosa supraclavicular. (**)
<b>N3a</b>	$> 6$ cm en dimensión.
<b>N3b</b>	Extensión a la fosa supraclavicular. (**)

(‡) La distribución y el efecto en el pronóstico de la diseminación a los ganglios linfáticos regionales, principalmente del tipo indiferenciado, son diferentes de aquellos otros cánceres de la mucosa de la cabeza y el cuello y justifica el uso de un esquema diferente de clasificación N.

(\*) Los ganglios de la línea media son considerados ganglios ipsilaterales.

(\*\*) La zona o fosa supraclavicular corresponde a la región triangular descrita originalmente como Ho. Se define con 3 puntos: (1) el margen superior del borde esternal de la clavícula, (2) el margen superior del borde lateral de la clavícula, (3) el punto donde el cuello se encuentra con el hombro. Nótese que esto incluiría las porciones caudales de los niveles IV y VB. Todos los casos con ganglios linfáticos (completos o parciales) en la fosa, se consideran N3b.

**Tabla 3. Metástasis a distancia (M)**

<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia.

**Tabla 4. Estadio anatómico/Grupos de pronóstico**

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
<b>III</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IVA</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>IVB</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IVC</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Estadificación del cáncer del pulmón no microcítico: clasificación TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC)

**Tabla 1. Tamaño del tumor primario (T)**

<b>TX</b>	Presencia de células malignas en la citología de esputo o en el lavado bronquial pero no se visualiza el tumor primario mediante técnicas de imagen o por broncoscopio
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor menor o igual a 3 cm de diámetro máximo, rodeado de pulmón o pleura visceral sana, sin invasión del bronquio principal. El infrecuente tumor bronquial superficial, de cualquier tamaño, cuya invasión se limita a pared bronquial aunque invada el bronquio principal es considerado T1
<b>T2</b>	Tumor mayor de 3 cm de diámetro máximo, o de cualquier tamaño que invade pleura visceral, o que produce atelectasia o neumonitis hasta el hilio sin afectar a todo el pulmón, o que invade el bronquio principal hasta una distancia mayor o igual a 2 cm de la carina traqueal
<b>T3</b>	Tumor de cualquier tamaño que invade directamente la pared torácica, o el diafragma, o la pleura mediastínica, o el pericardio parietal, o el bronquio principal a una distancia menor a 2 cm de la carina traqueal sin afectarla, o produce atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño que invade mediastino, o corazón, o grandes vasos, o carina traqueal, o tráquea, o esófago, o que se acompaña de nódulos pulmonares metastásicos en el mismo lóbulo, o que produce derrame pleural maligno (la mayoría de los derrames pleurales asociados al cáncer de pulmón son neoplásicos; sin embargo, en ocasiones la citología repetida es negativa y el líquido no es exudado ni serohemático; en estos casos, si el juicio clínico descarta su origen neoplásico, el derrame pleural no debe utilizarse como criterio para clasificar el tumor primario como T4).

**Tabla 2. Ganglios linfáticos regionales (N)**

<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Afectación neoplásica de los ganglios intrapulmonares y/o peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluida la invasión directa por el tumor
<b>N2</b>	Afectación neoplásica de los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
<b>N3</b>	Afectación neoplásica de los ganglios hiliares y/o mediastínicos contralaterales y/o de los ganglios escalénicos y/o supraclaviculares ipsi y/o contralaterales

NOTA: La clasificación patológica N0 (pN0) a nivel hilar y mediastínico requiere el examen normal de 6 o más ganglios.

**Tabla 3. Metástasis a distancia (M)**

<b>MX</b>	La presencia de metástasis a distancia no puede evaluarse
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Hay metástasis (incluidos los nódulos metastásicos intrapulmonares en un lóbulo distinto de la localización del tumor primario)

**Tabla 4. Estadio anatómico/Grupos de pronóstico**

Estadio	T	N	M
<b>Carcinoma oculto</b>	Tx	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N1	M0
<b>IIB</b>	T3/T4	N1/N0	M0
<b>IIIA</b>	Cualquier T	N1/N2	M0
<b>IIIB</b>	Cualquier T	N2/N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Estadificación del cáncer colorrectal: clasificación TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC)

**Tabla 1. Tamaño del tumor primario (T)**

<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No hay prueba de un tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ. (carcinoma intraepitelial o intramucosal)
<b>T1</b>	El tumor invade la submucosa
<b>T2</b>	El tumor invade la muscular propia
<b>T3</b>	El tumor atraviesa la muscular propia y llega a la subserosa o al tejido pericolónico o perirrectal no peritonealizado
<b>pT3a</b>	Expansiones opcionales de T3
<b>pT3b</b>	Invasión mínima: 0-1mm por fuera de la muscular propia
<b>pT3c</b>	Invasión ligera: 1-5mm por fuera de la muscular propia
<b>pT3d</b>	Invasión moderada: 4-5-15mm por fuera de la muscular propia
<b>T4</b>	Invasión extensa: >15mm por fuera de la muscular propia
<b>T4a</b>	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras
<b>T4b</b>	El tumor perfora el peritoneo visceral

**Tabla 2. Ganglios linfáticos regionales (N)**

<b>NX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
<b>N0</b>	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
<b>N1</b>	Hay metástasis en uno a 3 ganglios linfáticos regionales
<b>N2</b>	Hay metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

**Tabla 3. Metástasis a distancia (M)**

<b>MX</b>	La presencia de metástasis a distancia no puede evaluarse
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia.

**Tabla 4. Clasificación del tumor residual**

<b>RX</b>	La presencia de tumor residual no puede evaluarse
<b>R0</b>	No hay tumor residual
<b>R1</b>	Tumor residual microscópico
<b>R2</b>	Tumor residual macroscópico

**Tabla 5. Estadio anatómico/Grupos de pronóstico**

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1/T2	N0	M0
<b>IIa</b>	T3	N0	M0
<b>IIb</b>	T4	N0	M0
<b>IIIa</b>	T1/T2	N1	M0
<b>IIIb</b>	T3/T4	N1	M0
<b>IIIc</b>	Cualquier T	N2	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1



# Bibliografía

1. MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de prescripción. Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado. 2011. Madrid.
2. Reza Goyanes M. Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido PET/TAC. IT01/2004. UETS. 2004. Madrid.
3. Pellejero S, Lozares S, Maneru F. [Description of latest generation equipment in external radiotherapy]. *An Sist.Sanit.Navar.* 2009;32 Suppl 2:13-20.
4. Glaholm J. Radiotherapy and chemotherapy. In: Shah JP JNBJ, editor. *Oral cáncer.* London: Martin Dunitz, 2003:339-66.
5. IAEA. The role of PET/CT in radiation treatment planning for cancer patient treatment. International Atomic Energy Agency. 2008. Vienna.
6. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 2002;225(2):575-81.
7. Gomez-Leon N, Pinilla I, Rodriguez-Vigil B, Hernandez D, Reza M, Madero R. [Integrated PET/CT scanner in oncology applications: a radiologic perspective]. *Radiologia* 2007;49(1):29-36.
8. Urrutia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc.)* 2010;135(11):507-11.
9. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1432-41.
10. Steenbakkens RJ, Duppen JC, Fitton I et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat.Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):435-48.
11. Schinagl DA, Vogel WV, Hoffmann AL, van Dalen JA, Oyen WJ, Kaanders JH. Comparison of five segmentation tools for 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1282-89.
12. Gwynne S, Webster R, Mukherjee S, Staffurth J, Spezi E, Adams R. Imaging for rectal cancer radiotherapy - A systematic review. *Clin.Oncol.* 2011;23(3):S37.

13. Baek CH, Chung MK, Son YI et al. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med* 2008;49(9):1422-28.
14. Vernon MR, Maheshwari M, Schultz CJ et al. Clinical outcomes of patients receiving integrated PET/CT-guided radiotherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):678-84.
15. Du XL, Jiang T, Sheng XG, Li QS, Wang C, Yu H. PET/CT scanning guided intensity-modulated radiotherapy in treatment of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2012;81(11):3551-56.
16. Gwynne S, Mukherjee S, Webster R et al. Imaging for target volume delineation in rectal cancer radiotherapy - a systematic review. *Clin.Oncol.* 2012;24(1):52-63.
17. Fried D, Lawrence M, Khandani AH, Rosenman J, Cullip T, Chera BS. Is image registration of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for head-and-neck cancer treatment planning necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):748-54.
18. Guido A, Fuccio L, Rombi B et al. Combined 18F-FDG-PET/CT imaging in radiotherapy target delineation for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):759-63.
19. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1385-92.
20. Rothschild S, Studer G, Seifert B et al. PET/CT staging followed by Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. *Radiat Oncol* 2007;2:22.
21. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology* 2009;51(10):677-86.
22. Zheng XK, Chen LH, Wang QS et al. Influence of FDG-PET on computed tomography-based radiotherapy planning for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1381-88.
23. Bradley J, Bae K, Choi N et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):435-41.

24. Faria SL, Menard S, Devic S et al. Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1035-38.
25. Kolodziejczyk M, Kepka L, Dziuk M et al. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT staging on treatment planning in radiotherapy incorporating elective nodal irradiation for non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1008-14.
26. Yu HM, Liu YF, Hou M, Liu J, Li XN, Yu JM. Evaluation of gross tumor size using CT, 18F-FDG PET, integrated 18F-FDG PET/CT and pathological analysis in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2009;72(1):104-13.
27. Wu K, Ung YC, Hornby J et al. PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non-small-cell lung cancer: how close are we to the pathologic findings? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):699-706.
28. Braendengen M, Hansson K, Radu C, Siegbahn A, Jacobsson H, Glimelius B. Delineation of gross tumor volume (GTV) for radiation treatment planning of locally advanced rectal cancer using information from MRI or FDG-PET/CT: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e439-e445.
29. Parlak C, Topkan E, Sonmez S, Onal C, Reyhan M. CT-versus co-registered FDG-PET/CT-based radiation therapy plans for conformal radiotherapy in colorectal liver metastases: A dosimetric comparison. *Jap.J.Rad.* 2012;30(8):628-34.
30. Paskeviciute B, Bolling T, Brinkmann M et al. Impact of 18F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther.Onkol.* 2009;185(4):260-265.
31. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-45.
32. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur.J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
33. Navarro Expósito F, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de cabeza y cuello. *Medicine* 2009;(10):1656-66.
34. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res.Clin Oncol* 2010;136(1):55-63.

35. Lung T, Tascau OC, Almasan HA, Muresan O. Head and neck cancer, treatment, evolution and post therapeutic survival - Part 2: a decade's results 1993-2002. *J Craniomaxillofac.Surg* 2007;35(2):126-31.
36. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002;112(4):616-25.
37. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212-36.
38. Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, Trama A, Siesling S, Capocaccia R. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. *Ann Oncol* 2013;24(6):1660-1666.
39. Myerson RJ, Garofalo MC, El N, I et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):824-30.
40. Fuller CD, Nijkamp J, Duppen JC et al. Prospective randomized double-blind pilot study of site-specific consensus atlas implementation for rectal cancer target volume delineation in the cooperative group setting. *Int J Radiat.Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):481-89.
41. AJCC. *Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.



