

# PET-TC $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE/TOC/NOC en el diagnóstico, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento de tumores neuroendocrinos.

## Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
UETS-Madrid

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**  
INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD



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



Comunidad  
de Madrid

Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD



# PET-TC $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE/TOC/NOC en el diagnóstico, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento de tumores neuroendocrinos.

Detección Temprana de Tecnologías  
Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
UETS-Madrid

Laura Díez Izquierdo, Francisco Rodríguez Salvanés, Alfonso Jurado López y Blanca Novella Arribas.

PET-TC68Ga-DOTATATE/TOC/NOC en el diagnóstico, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento de tumores neuroendocrinos. (Información Mínima Necesaria) — Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid, 2018.

NIPO: 133-20-019-6

Palabras clave: tumores neuroendocrinos, análogos de la somatostatina, diagnóstico.



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



[comunidad.madrid/publicamadrid](http://comunidad.madrid/publicamadrid)

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autoría: Laura Díez Izquierdo; Rodríguez Salvanés; Alfonso Jurado López y Blanca Novella

Coordinador: Blanca Novella

Apoyo y gestión documental: Reillo O.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid en el marco de la financiación Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Cita sugerida: PET-TC 68Ga-DOTATATE/TOC/NOC en el diagnóstico, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento de tumores neuroendocrinos (Información Mínima Necesaria). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2018.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: Diciembre 2018

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social  
Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Infraestructuras Sanitarias.

NIPO: 133-20-019-6

Contacto: [UETS-MADRID@salud.madrid.org](mailto:UETS-MADRID@salud.madrid.org)

# PET-TC $^{68}\text{Ga}$ - DOTATATE/TOC/NOC en el diagnóstico, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento de tumores neuroendocrinos.

## Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
UETS-Madrid



MINISTERIO  
DE SANIDAD



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



Comunidad  
de Madrid

Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

## Conflicto de intereses

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

# Contribución de los autores

**Planificación y diseño de la investigación:** Blanca Novella Arribas y Laura Díez Izquierdo.

**Documentación:** Laura Díez Izquierdo y Blanca Novella Arribas.

**Obtención de los datos:** Laura Díez Izquierdo y Francisco Rodríguez Salvanés.

**Análisis y presentación de resultados:** Laura Díez Izquierdo y Francisco Rodríguez Salvanés.

**Elaboración del manuscrito:** Laura Díez Izquierdo, Blanca Novella y José Alfonso Jurado López .

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. José Luis Carreras, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Mercedes Mitjavila, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear en Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

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



# Índice

Datos generales .....	9
Nombre de la tecnología.....	9
Compañía comercial o elaboradora del producto .....	9
Breve descripción de la tecnología .....	9
Población diana y carga de la enfermedad.....	11
Área de especialización/abordaje .....	15
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias .....	15
Desarrollo y uso de la tecnología .....	17
Grado de desarrollo de la tecnología.....	17
Tipo y uso de la tecnología.....	17
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología.....	17
Relación con tecnologías previas .....	18
Tecnología alternativa en uso actual .....	18
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual .....	19
Resultado de la búsqueda y selección de la bibliografía .....	21
Riesgos y seguridad.....	23
Eficacia/efectividad .....	25
Descripción y calidad de los artículos incluidos .....	25
Principales resultados.....	25
Evaluación económica .....	35

Impactos .....	35
Impacto en salud .....	35
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología .....	35
Impacto económico de la tecnología .....	35
Impacto en la organización .....	36
Recomendaciones e investigaciones en curso .....	37
Investigación en curso .....	37
Puntos clave .....	39
Bibliografía.....	41
Anexos .....	43
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica .....	43
Anexo 2. Estrategia de búsqueda.....	49

# Datos generales

## Nombre de la tecnología

PET-TC 68Ga-DOTATATE/TOC/NOC

## Compañía comercial elaboradora del producto

Distribuido por Advanced Accelerator Applications (AAA), compañía de Novartis que comercializa el DOTATOC

## Breve descripción de la tecnología

El proceso diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (NET) incluye la valoración clínica, los estudios analíticos y las pruebas de imagen, entre las que se encuentran: las técnicas endoscópicas y ecográficas, radiológicas (Rx, TC y RM) y de medicina nuclear (gammagrafía y PET) (1)..

Una característica de los TNE, es que la mayoría sobreexpresan receptores de somatostatina (RSST) en su superficie celular, por lo que se pueden localizar y visualizar de forma eficaz con análogos RSST radiomarcados, lo que ha permitido la introducción en la clínica de la Gammagrafía de Receptores de Somatostatina marcados con  $^{111}\text{In}$  /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (GRS) representando un gran avance en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos.

La GRS es un método muy sensible, con una alta especificidad para detectar la expresión de receptores positivos a somatostatina en los tumores gastroentero-pancreáticos y sus metástasis. La GRS permite el examen del cuerpo completo del paciente de una sola vez detectando incluso tumores menores de 1 cm de diámetro, difícilmente identificables por los procedimientos morfológicos, tales como la TAC o la RMN. La gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -DTPA- octreotido (Octreoscan<sup>®</sup>) /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -octreotida (Tektrotyd<sup>®</sup>) y SPECT/TC, ha mostrado su utilidad diagnóstica en tumores positivos a RSST durante años. Aunque proporciona imágenes de todo el cuerpo, tiene limitaciones en órganos de alta captación fisiológica (como el hígado). Además, lesiones benignas, como granulomas, pueden mostrar imágenes positivas y también pueden ocurrir falsos negativos en el caso de la detección de lesiones pequeñas.

La PET/TC con análogos de somatostatina marcados con Galio68 (68Ga-DOTA-péptido) mejora la sensibilidad y resolución por lo que ha

aumentado su uso en centros especializados. Actualmente, para obtener imágenes, se dispone de tres péptidos análogos a somatostatina unidos a <sup>68</sup>Ga: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC (<sup>68</sup>Ga-edotreotide), <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC (<sup>68</sup>Ga-octreotide) y <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE (<sup>68</sup>Ga-octreotate). La principal diferencia entre ellos es su afinidad por los diferentes RSST.

LIGANDOS		IC50 (NM)				
		HSSTR-1	HSSTR-2	HSSTR-3	HSSTR-4	HSSTR-5
0.2	Péptido natural					
		SST 14	0.1	0.4	0.1	0.005
	SST 28	0.1	0.4	0.1	0.3	0.05
14	Análogos Octapéptidos cíclicos					
	Octreotide >1000		0.4	150	>1000	32
	Lantreotide		800	2	6	>1000
Selectividad de la somatostatina y análogos octapéptidos para los diferentes tipos de receptores de la somatostatina (2)						

Todos pueden unirse al RSST 2, aunque el <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE es el que tiene mayor afinidad. El <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC también se une a los RSST 3 y 5, y con menor afinidad el <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC se une al RSST 5 (3)

La técnica consiste en la administración intravenosa de un radiofármaco, en este caso <sup>68</sup>Ga-DOTA-péptido y posterior adquisición de imágenes en una cámara PET/TC. Podrán detectarse aquellos tumores que tengan una sobreexpresión de RSST, fundamentalmente tipo 2. Dentro de estos tumores se encuentran los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, ya sean no funcionantes o funcionantes (gastrinoma, insulinoma, VIPoma, etc.). También puede utilizarse para la imagen diagnóstica de otros tumores con alta expresión para estos receptores: tumores del sistema simpático-adrenal (feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma, ganglioneuroma), carcinoma medular tiroideo, adenoma de la pituitaria, meduloblastoma, carcinoma de células Merkel, tumor carcinoide de pulmón y meningioma.

Esta exploración va a permitir la localización del tumor primario, valorar la extensión de la enfermedad, estadificación, localización de la recidiva /progresión y la toma de decisiones terapéuticas.

## Población diana y carga de Enfermedad

Pacientes adultos con elevada sospecha clínica y/o bioquímica o evidencia de tumores que expresen receptores de somatostatina (RSST), principalmente neuroendocrinos primarios y sus metástasis.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (3). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035.

TABLA 1. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE NUEVOS CASOS EN EL MUNDO PARA LOS AÑOS 2012-2035				
Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		7.410.376	6.657.518	14.067.894
	<65 años	3.537.216	3.846.166	7.383.382
	> 65 años	3.873.160	2.811.352	6.684.512
2035		13.142.205	10.838.653	23.980.858
	<65 años	5.043.994	5.246.930	10.290.924
	≥ 65 años	8.098.211	5.591.723	13.689.934
	Cambio demográfico	5.371.829	4.181.135	9.912.964
	<65 años	1.506.778	1.400.764	2.907.542
	≥ 65 años	4.225.051	2.780.371	7.005.422

Fuente: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory. IARC 2018

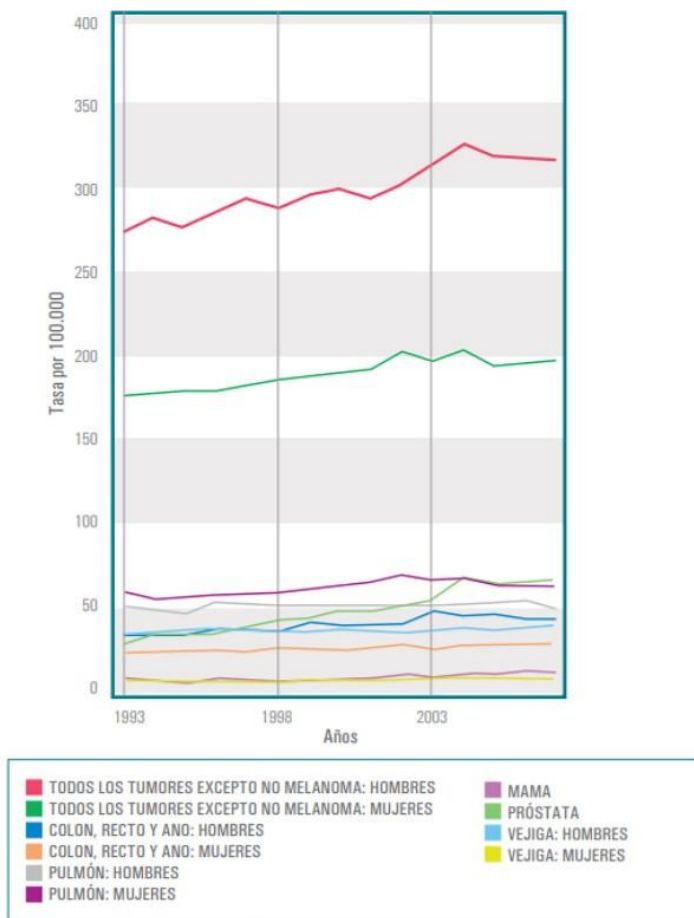
Los tumores más frecuentes a nivel mundial fueron los de pulmón, mama, colo-rectal, próstata, estómago e hígado. También en España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con 215.535 casos estimados para el año 2012, 228.482 casos estimados para el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035. (4-7).

TABLA 2. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE NUEVOS CASOS PARA LOS AÑOS 2012-2035 (EXCLUIDOS TUMORES NO MELANOMA)				
Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		128.550	86.984	215.534
	<65 años	46.202	29.225	85.427
	≥ 65 años	82.348	47.759	130.107
2035		198.157	117.256	315.413
	<65 años	61.211	42.503	103.714
	≥ 65 años	136.946	74.753	211.699
	Cambio demográfico	69.607	30.272	99.879
	<65 años	15.009	3.278	18.287
	≥ 65 años	54.598	24.994	81.592

Fuente: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory. IARC 2018

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2017 fueron los de colo-rectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago. (8,9)

**Figura 1.- Evolución temporal de la incidencia estandarizada por edad de los tumores (excluidos tumores cutáneos no melanomas) y tumores más frecuentes en España (1993-2007), fragmentada por sexo.- International Agency for Research on Cancer (IARC) - 13.1.2018**



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 13.1.2018.

Además, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global, y fue responsable de 8,8 millones de muertes en el año 2015 (5). Atendiendo a predicciones poblacionales, se calcula que el número de muertes producidas por tumores aumentará a más de 14 millones en el año 2035.

TABLA 3. ESTIMACIÓN DE LA MORTALIDAD POR TUMORES EN EL MUNDO PARA EL AÑO 2012 Y 2035 EN POBLACIÓN GENERAL (EXCLUIDOS TUMORES NO MELANOMA)				
Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		4.653.385	3.548.190	8.201.575
	<65 años	1.896.169	1.539.484	3.435.653
	≥ 65 años	2.757.216	2.008.706	4.765.922
2035		8.498.822	6.135.322	14.634.144
	<65 años	2.715.529	2.139.310	4.854.839
	≥ 65 años	5.783.293	3.996.012	9.779.305
	Cambio demográfico	3845.437	2.587.132	6.432.569
	<65 años	819.360	599.826	1.419.186
	≥ 65 años	3.026.077	1.987.306	5.013.383

Fuente: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory. IARC 2018

En España el cáncer es también una causa fundamental de mortalidad, ya que de acuerdo con los datos del INE, en el año 2016, un 27,5 % de las muertes se debieron a tumores. Las predicciones poblacionales indican que la mortalidad asociada a tumores para el año 2035 ascenderá a 156.898.

TABLA 4. ESTIMACIÓN DE LA MORTALIDAD DE TUMORES EN ESPAÑA PARA EL AÑO 2012 Y 2035 EN POBLACIÓN GENERAL				
Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		63.579	39.183	102.762
	<65 años	16.679	9.995	26.674
	≥ 65 años	46.900	29.188	76.088
2035		99.869	57.029	156.898
	<65 años	22.697	11.609	34.306
	≥ 65 años	77.172	45.420	122.592
	Cambio demográfico	36.290	17.846	54.136
	<65 años	6.018	1.614	7.632
	≥ 65 años	30.272	16.232	46.504

Fuente: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory. IARC 2018



En cuanto a la información desglosada por sexo, los tumores fueron la causa más frecuente de muerte entre los varones en España en 2016 (responsables de 68.619 fallecimientos; frente a los 65.367 del año 2015, aumento del 4,75 %), por delante de las enfermedades cardiovasculares, que ocasionaron 55.307 fallecimientos; frente a 55.790 del año 2015 (-0,1%) y las enfermedades respiratorias (26.197 fallecimientos; frente a los 28.828 fallecimientos del año 2015; -10%).

Los tumores supusieron sin embargo la segunda causa de muerte en mujeres en España en 2016 (44.320 fallecimientos; para un aumento de un 6,1 % frente a los 41.632 fallecimientos de 2015), por detrás de las enfermedades cardiovasculares (responsables de 64.471 muertes; descenso del 4,6 % frente a los 67.457 fallecimientos del año 2015). La tercera causa de muerte en mujeres en España son las enfermedades respiratorias (20.615 decesos; reducción del 10,9 % frente a los 22.857 casos de 2015).

Por grupos de edad, los tumores fueron la causa principal de muerte en los grupos de 1 a 14 años de edad (28,4%) y de 40 a 79 años de edad (44,5% del total). Entre los mayores de 79 años y entre las personas de entre 15 a 39 años, las enfermedades del sistema circulatorio y las causas externas fueron la principal causa de muerte respectivamente. Por otra parte, según el Instituto Nacional de Epidemiología, (INE) entre los años 2003-2012 la tasa de mortalidad por tumores se redujo un 1,32% y un 0,56% al año en hombres y mujeres respectivamente, pese a que se experimentó un aumento global de la incidencia. Estas tendencias, reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos

Los tumores neuroendocrinos (NET) se originan en tejidos derivados de la cresta neural, el neuroectodermo y el endodermo, y pueden localizarse en glándulas endocrinas como la hipófisis, las paratiroides, los paraganglios, la médula adrenal y el páncreas endocrino; pero también en tejidos diseminados, entre los que se encuentran, el tracto gastrointestinal, el biliar, el respiratorio, el urogenital, el timo, las células c tiroideas y la piel, aunque afectan con más frecuencia el páncreas y el tracto gastrointestinal.

Su incidencia es baja (5-100 000) y varía, según se considere solo los que son sintomáticos, o todos los tumores. Su prevalencia es importante debido a su historia natural, de lento crecimiento y larga supervivencia (supervivencia global a 5 años=65%) (12). Entre el 60% y el 80% de los casos se diagnostican en un estadio avanzado (irreseccable, metastásico) donde las opciones terapéuticas son más limitadas, aunque en estudios realizados de necropsias se ha encontrado que entre el 0,5 y el 1,5 % de estas presentan TNE, en menos 1/1 000 aparece un tumor funcionante.

Los TNE comparten una serie de características comunes que podrían resumirse de la forma siguiente:

- Expresan marcadores celulares neuroendocrinos (cromograninas, enolasa, neuroespecífica, entre otros).
- Semejanzas anatomopatológicas: microscópicamente tienen gránulos de secreción de núcleo denso (> 80nm), histología similar, con pocas mitosis y núcleos uniformes.
- Semejanzas de comportamiento biológico: generalmente son de crecimiento lento, pero algunos son agresivos, secretan péptidos biológicamente activos que pueden producir síntomas.

Desde el punto de vista clínico, los TNE pueden ser no funcionantes y funcionantes. Estos últimos pueden presentar manifestaciones debido a la secreción de productos hormonales, o dar lugar a un síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide es la situación clínica resultante de la acción de diversas sustancias elaboradas en exceso por el tumor neuroendocrino. Se presenta aproximadamente en un 3 % de los pacientes, y cuando aparece este síndrome frecuentemente existen metástasis hepáticas. Se caracteriza por la presencia de fenómenos vasomotores, dado por enrojecimiento cutáneo o flushing.

## Área de especialización/abordaje

Oncología, endocrinología, medicina nuclear, diagnóstico por imagen, tumores neuroendocrinos.

## Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se ha encontrado ningún informe de Evaluación de Tecnologías acerca de este producto.

# Desarrollo y uso de la tecnología

## Grado de desarrollo de la tecnología

Técnica diagnóstica ya comercializada en España, distribuido por Advanced Accelerator Applications (AAA), compañía de Novartis especialista en medicina nuclear, con número de registro EU/1/16/1141/001 y aprobado por la EMA

En 2015, tanto la FDA como la EMA lo declararon medicamento huérfano para el diagnóstico de los GEP-NET (EU/3/15/1450).

En 2016, la FDA autorizó la comercialización de un kit específico para preparaciones radiofarmacéuticas de Galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) (NETSPOT™) para el diagnóstico de GEP-NET (14) y, la AEMPS autorizó la comercialización del SomaKit TOC (15).

Existen más de 60 centros en todo el mundo que lo utilizan. Actualmente existen generadores  $^{68}\text{Ga}$  comerciales y unidades de síntesis automatizadas para la producción de estos radiotrazadores (14).

## Tipo y uso de la tecnología

Combinación de diagnóstico y tratamiento. El  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptido es exclusivamente diagnóstico. Sin embargo es el paradigma del concepto teragnosis, ya que una vez que se han puesto de manifiesto los receptores de somatostatina por una técnica de imagen, puede utilizarse la misma molécula (mismo péptido) unido a un radioisótopo emisor beta ( $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ ) o emisor  $\alpha$  y tener un efecto terapéutico.

## Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Se trata de una técnica de imagen de medicina nuclear, por lo que debe ser utilizado en unidades especializadas de medicina nuclear y únicamente por personal autorizado para el manejo de radiofármacos para uso profesional en asistencia hospitalaria de tercer nivel.

## Relación con tecnologías previas

Una característica de los TNE, es que la mayoría sobreexpresan receptores de somatostatina (RSST) en su superficie celular, por lo que se pueden localizar y visualizar de forma eficaz con análogos RSST radiomarcados. La gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotido (Octreoscan<sup>®</sup>) y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-octreotide, han mostrado su utilidad diagnóstica en tumores positivos a RSST durante años. Aunque proporciona imágenes de todo el cuerpo, tiene limitaciones en órganos de alta captación fisiológica (como el hígado). La expresión de RSST no es una característica exclusiva de los TNE, existen otra serie de procesos tumorales y no tumorales con dicha característica. Hay que tener en cuenta que lesiones benignas como granulomas pueden mostrar imágenes positivas, debido a que los leucocitos/macrófagos activados expresan receptores de somatostatina. La gammagrafía también tiene limitaciones en la detección de lesiones de pequeño tamaño debido a la resolución de la tecnología SPECT.

El PET/TC con análogos SST marcados con Galio68 ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptido) mejora la sensibilidad y resolución por lo que ha aumentado su uso en centros especializados. Actualmente, se dispone de tres  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptidos para imagen:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC ( $^{68}\text{Ga}$ -edotreotide),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC ( $^{68}\text{Ga}$ -octreotide) y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE ( $^{68}\text{Ga}$ -octreotate). La principal diferencia entre ellos es su afinidad por los RSST. Todos pueden unirse al RSST2, aunque el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE es el que tiene mayor afinidad. El  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC también se une a los RSST 3 y 5, y con menor afinidad el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC se une al RSST .5 (2).

## Tecnología alternativa en uso actual

La valoración estándar de los RSST ha sido la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -DTPA/  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-octreotide e imagen con SPECT/TC. Si se realiza con  $^{111}\text{In}$  las imágenes se adquieren a las 4 y 24 horas, si se realizan con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  entre las 2-4 horas post administración.

# Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Comparado con la gammagrafía planar con  $^{111}\text{In}$ Indium-DTPA/  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-octreotide e imagen con SPECT/TC, el PET/TC  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA integra las ventajas de la combinación PET/TC con una mayor resolución. Esto le permite obtener imágenes de mejor resolución en menor tiempo, reducir la radiación del paciente, y el tiempo de adquisición de imágenes. La exploración completa se puede realizar en 1,5 horas desde la inyección del radiofármaco hasta la finalización de la obtención de imágenes con PET frente a los 2-3 días necesarios con el  $^{111}\text{In}$ -octreotido..

Otras ventajas del PET/TC  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA con respecto a la gammagrafía convencional ( $^{111}\text{In}$ -octreotido/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) incluyen: la síntesis del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptido es relativamente sencilla y no requiere ciclotrón. No obstante se necesita de un generador de  $^{68}\text{Ga}$ , dificultoso de adquirir en la actualidad por su escasez, y se requiere de una radiofarmacia para su marcaje. Las imágenes con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  requieren menos tiempo de adquisición (30 minutos y 2-4 horas post inyección). Además las características físicas del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  permiten una mejor calidad de imagen respecto al  $^{111}\text{In}$ . La resolución espacial del PET/TC es mayor que la SPECT por lo que mejora la visualización de lesiones pequeñas. Los péptidos conjugados con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA tienen una afinidad por los RSST (2, 3 y 5) muy superior al del  $^{111}\text{In}$ -DPTA-Octreotido.



# Resultado de la búsqueda y selección de la bibliografía

Para llevar a cabo la actualización, se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de localizar revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis que hubieran sido publicadas desde 2017 hasta la Agosto 2018. Se decidió utilizar revisiones sistemáticas dado que la gran cantidad de estudios individuales hacía impracticable e innecesario acudir a las fuentes primarias en el contexto de un informe de tecnologías emergentes.

Inicialmente se realizó búsqueda exploratoria dirigida específicamente a cada uno de los péptidos análogos de la somatostatina marcados con Galio68 (68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC y 68Ga-DOTA-TATE) de manera individual. Esta búsqueda sólo proporcionó un único resultado para la técnica 68Ga-DOTA-NOC (Las estrategias de búsqueda bibliográfica se incluyen en el Anexo 1).

Posteriormente se amplió la búsqueda a la solución de Ga68 conjugada con los 3 péptidos, encontrándose 4 artículos más. Posteriormente se buscaron referencias cruzadas de cada uno de los artículos que arrojaron otros 14 artículos

Finalmente se realizó una búsqueda bibliográfica más sensible, que incluyó a los pacientes con diagnóstico de sospecha o confirmado de tumores neuroendocrinos que expresen receptores de somatostatina. Combinándose la búsqueda bibliográfica con las palabras clave encontradas en los artículos resultantes de la búsqueda exploratoria

De esta forma se recuperaron 16 posibles revisiones sistemáticas. A través de referencias cruzadas de los 16 artículos encontrados, se recuperaron un total de 35 artículos más.

Tras la eliminación de los artículos duplicados y lectura por pares de los títulos y el resumen de los artículos encontrados, se seleccionaron 14 que cumplían los criterios de inclusión establecidos. Los artículos seleccionados quedaron en 13 (17-28) para lectura a texto completo, ya que uno no pudo ser recuperado a texto completo y fueron leídos a texto completo. Siete artículos (23-29) no se desarrollaban dentro del ámbito de interés para este informe. El resto de los trabajos -seis- (17-22) fueron sometidos a una evaluación de su calidad utilizando la herramienta AMSTAR-2 de forma conjunta e independiente por dos de los autores de este informe. El resultado de esta evaluación se encuentra en el Anexo 2. Sólo 1 (20) de los 6 artículos tenía una calidad elevada, por lo que se utilizó para la elaboración de este informe.

De los trabajos restantes, 2 de los artículos restantes tenían una calidad moderada, siendo los otros 3 artículos de una calidad baja (2 artículos) y calidad muy baja (1 artículo).



# Riesgo y Seguridad

En los estudios analizados no se produjeron reacciones adversas. No obstante, existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad

La administración de galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) supone exponer al paciente a radiación ionizante. Sin embargo, dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la máxima actividad recomendada de 200 MBq es de 4,2mSv para un adulto de 70 kg, la probabilidad de que se induzca cáncer o se desarrollen defectos hereditarios es baja, aunque no se ha demostrado.

No existen datos de seguridad en población pediátrica (menor de 18 años) ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Durante el embarazo, únicamente se administrará este radiofármaco si es estrictamente necesario y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.

En madres lactantes, debe suspenderse la lactancia durante las 8 horas siguientes a la administración del radiofármaco.

Después del procedimiento se restringirá el contacto con niños y mujeres embarazadas durante las primeras 8 horas después de la administración. En algunos casos, el contenido en sodio puede ser superior a 1 mmol.

Este hecho se tendrá en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Debido al pH ácido de la solución, una extravasación accidental podría causar una irritación local. En caso de extravasación, la inyección se deberá suspender, se cambiará el sitio de administración y el área afectada se irrigará con solución de cloruro sódico.



# Eficacia/efectividad

## Descripción y calidad de los artículos incluidos

Se identificó una revisión sistemática que incluía metanálisis realizada en 2018 por Singh et al (20) y que ha sido utilizada para la confección de este informe por ser la de calidad más alta.

## Principales resultados

### Riesgo de Sesgos

Los 22 estudios, incluidos en la revisión, fueron evaluados de acuerdo con 4 dominios QUADAS-2. La descripción se muestra en la tabla siguiente, que corresponde con la tabla 2 del trabajo de referencia.

Todos los estudios fueron valorados como de bajo riesgo de sesgo con respecto a los criterios de aplicabilidad, pero para el dominio relativo al riesgo de sesgo, el estudio de Haugh se consideró de alto riesgo en la selección de pacientes, donde se excluyeron del análisis los carcinomas medulares de tiroides. Además, debido a informes incompletos en casi la mitad de los estudios, las lecturas para las pruebas índice (por ejemplo, PET o PET / CT, técnicas de imagen convencionales) no estaban claros en cuanto a si eran interpretados sin el conocimiento del estándar de referencia. (p. ej., histología, seguimiento clínico / imagen o consenso de junta multidisciplinaria de tumores). De la misma manera, la mayoría de los estudios carecían de información sobre si los resultados del estándar de referencia fueron interpretados sin el conocimiento de la prueba objeto de evaluación. Ningún estudio se evaluó como de riesgo por sesgo en el flujo y el tiempo.

Según refieren los autores basados en los criterios de GRADE los resultados globales son precisos y no se sospecha un sesgo de publicación relevante, aunque no nos aportan ninguna medida de tal efecto. Si se evidencian problemas debido a la falta de comparaciones directas entre las pruebas de índice como así como la inconsistencia debida a la heterogeneidad significativa para el resultado medidas, aunque tampoco refieren ningún análisis que lo indique. En general, la calidad de la evidencia generada por estos estudios fue considera de baja a moderada.

QUADAS-2 ASSESSMENT OF STUDY QUALITY							
Study	Risk of Bias				Applicability concerns		
	Patient selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient selection	Index Test	Reference Standard
<b>Diagnosis/stagin/ restaging/</b>							
Gabriel et al. 2007	L	L	L	L	L	L	L
Haider et al. 2007	L	U	U	L	L	L	L
<b>Diagnosis</b>							
Ambrosini et al. 2012	L	U	U	L	L	L	L
Haug et al. 2012	L	U	U	L	L	L	L
Sharma et al. 2014	L	U	U	L	L	L	L
Sharma et al. 2014	L	U	U	L	L	L	L
<b>Stagin / Restagin</b>							
Deppen et al. 2016	L	L	L	L	L	L	L
Etchebehere et al.2014	L	L	U	L	L	L	L
Yamaha et al. 2017	L	L	U	L	L	L	L
Schraml et al. 2013	L	L	U	L	L	L	L
Naswa et al. 2011	L	L	U	L	L	L	L
Van Binnebeck et al. 2016	L	L	U	L	L	L	L
Srirajaskanthan et al. 2010	L	U	U	L	L	L	L
Albanus et al 2015	L	L	U	L	L	L	L
Ambrosini et al 2010	L	L	U	L	L	L	L
Herrmann et al 2015	L	L	L	L	L	L	L
Haug et al 2014	H	U	U	L	L	L	L
Ambrosini et al 2010	L	U	U	L	L	L	L
Frilling et el 2019	L	L	U	L	L	L	L
Skoura et al. 2016	L	U	U	L	L	L	L
Sharma et al. 2015	L	U	U	L	L	L	L
<b>Treatment response</b>							
Gabriel et al 2009	L	L	L	L	L	L	L

L: Low Risk; H: High Risk; U: Unclear Risk

## Objetivo:

El objetivo de la revisión sistemática fue recoger toda la evidencia disponible acerca de las técnicas de diagnóstico con PET o PET/TC que empleen péptidos análogos de la somatostatina conjugados con Galio68 (68Ga-DO-TA-TOC, 68Ga-DO-TA-NOC y 68Ga-DO-TA-TATE) en pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE), y comparar los resultados de estas técnicas frente a los obtenidos con las técnicas de imagen gammagráficas.

## Pacientes y pruebas:

Los pacientes incluidos en la revisión sistemática fueron adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino. El número de pacientes totales incluidos en la revisión sistemática fue de 2800 (el número de pacientes incluidos en los estudios seleccionados varió desde un mínimo de 15 pacientes a un máximo de 728 pacientes). La media de edad de los pacientes incluidos en los 22 estudios identificados varió alrededor de 58 años (desde un mínimo de 34,3 años a un máximo de 64 años, en dos estudios no se aportó la edad media de los pacientes). El número de mujeres y de hombres incluidos en los estudios fue muy similar, encontrando una proporción aproximadamente del 46,7% (1308 casos) de hombres y 53,3% (1492 casos) de mujeres.

Los estudios incluidos en la revisión sistemática evaluaron el uso de PET o PET/TC con 68 Ga-DO-TA-TATE / -TOC / -NOC. 20 de los estudios incluidos emplearon PET/TC, usándose en los 2 estudios restantes la PET. De los 20 estudios que emplearon PET/TC, 8 emplearon 68 Ga-DO-TA-NOC, 3 emplearon 68 Ga-DO-TA-TOC y 9 emplearon 68 Ga-DO-TA-TATE. Los 2 estudios que utilizaron PET emplearon 68 Ga-DO-TA-TOC. Cómo comparador se incluían técnicas de imagen convencionales como TAC con/sin contraste (CeCT/CT), resonancia magnética (MR), ecografía (US) o ecografía endoscópica (EUS) y gammagrafía con análogos de la somatostatina. .

Las pruebas de referencia requeridas para la selección de los artículos en la revisión fueron: histología post quirúrgica o post biopsia, seguimiento clínico o seguimiento con técnicas de imagen radiológica estándar. Aquellos que fueron incluidos en el metanálisis todos utilizaron como referencia la histología y el seguimiento de imagen.

Los desenlaces que se midieron para comparar ambas técnicas fueron el diagnóstico inicial de TNE, la localización del tumor primario y metástasis de la enfermedad (estadificación), el seguimiento de los pacientes (re-estadificación), el impacto en el manejo del paciente y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

En el Anexo 3, se detallan, extraídos de la tabla de la revisión evaluada, las características de los pacientes de cada uno de los 22 estudios, la intervención y la técnica diagnóstica empleada como comparador.

## Medidas de resultado

Los resultados se han estructurado en tres partes:

1. Eficacia de la técnica en estudio para el diagnóstico de sospecha de NET
2. El impacto de la exploración sobre el manejo clínico de los casos.
3. El rendimiento de la técnica en la detección de enfermedad y metástasis, en la clasificación en estadios, en la sospecha de recurrencia durante el seguimiento.

La revisión sistemática incluyó 22 estudios (10 que midieron los desenlaces de manera retrospectiva y 12 de manera prospectiva) desarrollados desde 2007 (Gabriel et al, 2007), hasta 2017, (Yamaga et al, 2017).

### **1. Eficacia de la técnica en estudio para el diagnóstico de sospecha de NET.**

De los 22 estudios incluidos en la revisión sistemática, 6 proporcionaron datos acerca del diagnóstico inicial de TNE. Los pacientes fueron examinados por PET (1 estudio) o PET/TAC (5 estudios) para detectar TNE sospechosos según sus características clínicas, niveles elevados de marcadores bioquímicos, imágenes convencionales sugestivas de TNE o una combinación de estas afecciones. La mayoría de los estudios incluyeron a pacientes con varias lesiones sospechosas de tumor neuroendocrino, uno de los estudios estaba enfocado en pacientes con diagnóstico de feocromocitoma. Se tomaron imágenes de PET o PET/TC utilizando 68 Ga-DOTA-NOC en 4 estudios, y 68Ga-DOTA-TOC / -TATE en cada uno de los otros 2 estudios, respectivamente. Estos seis estudios se incluyeron en un meta-análisis para obtener las estimaciones combinadas de la eficacia. Las medidas de resultado calculadas, para cada estudio y combinadas de forma global, fueron la sensibilidad y especificidad, con los correspondientes intervalos de confianza al 95%, de las técnicas diagnósticas evaluadas. Para ello se calcularon en cada uno de los 6 estudios la prevalencia de enfermedad, los verdaderos y falsos positivos, y los verdaderos y falsos negativos. Las características de los trabajos incluidos en esta revisión se muestran a continuación y corresponden a la tabla 3 de la revisión sistemática. El riesgo de sesgo de estos trabajos fue valorado como bajo, puesto que la mayor parte de los trabajos tenían esa valoración la mayor parte de los ítems, no obstante para algunos de éstos la información para su valoración se juzgó insuficiente.

	PET TRACER	CIM BEFORE PET	PREV	TP	FP	FN	TN
Ambrosini et al 2012 <sup>1</sup>	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC	CT, MRI, US	14.5%	17	0	2	112
Gabriel et al. 2007 <sup>2</sup>	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC	CT, octreotide	30.8%	4	1	0	8
Haidar et al., 2017 <sup>3</sup>	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC	NA	27%	31	3	3	87
Hauh et al. 2012 <sup>4</sup>	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE	CT, MRI, US	34.6%	29	7	7	61
Sharma et al. 2014 <sup>5*</sup>	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC	CR. <sup>131</sup> I-MIBG	67.7	38	3	4	17
Sharma et al 2014	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC	CT, MRI, US, EUS, <sup>131</sup> I-MIBG	59.1%	92	9	5	58

\*:Included only patients suspicion of phechromocytoma  
CIM: Indicates conventional imaging; EUS: endoscopic ultrasound; FN: false negative; FP: false positive;  
NA: not available; TN: True positive; US: ultrasonography

Diagnosis Performance and Prevalence of PET or PET/CT

Los resultados de sensibilidad y especificidad conjunta se muestran en las siguientes figuras.

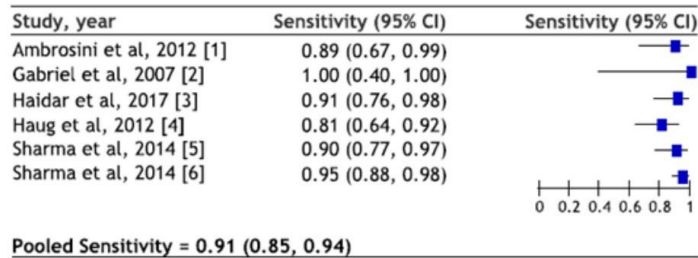


FIGURE 2. Forest plot of the sensitivity of PET or PET/CT in the diagnosis of suspected NETs.

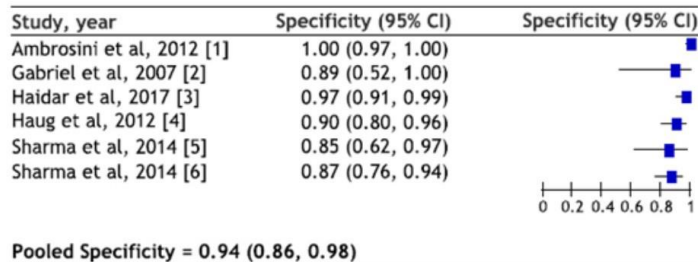


FIGURE 3. Forest plot of the specificity of PET or PET/CT in the diagnosis of suspected NETs.

La sensibilidad del PET o PET/TC con <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC/-TOC/-TATE para el diagnóstico inicial de TNE varió del 81% al 100% entre los 6 estudios que medían dicho desenlace. La sensibilidad global calculada para los 6 estudios fue de un 91% (CI<sub>95%</sub>:85-94). Del mismo modo, la especificidad varió de un 85% a un 100% entre los 6 estudios, con una estimación global del 94% (CI<sub>95%</sub>: 86-98).

## 2. El impacto de la exploración sobre el manejo clínico de los casos.

Fueron identificados 9 estudios que evaluaron el impacto de la PET/TC en el manejo del paciente. Se utilizó 68 Ga-DOTA-TATE en 5 estudios, 68 Ga-DOTA-NOC en 2 estudios, y 68 Ga-DOTA-TOC en los 2 estudios restantes. Además, 4 estudios informaron acerca de la intención de cambio en el manejo previsto después de los resultados del PET/TC, mientras que el cambio en el manejo se implementó en los 5 estudios restantes.

Un estudio evaluó 68Ga-DOTA-TOC PET para valorar la respuesta a PRRT (péptidos marcados con radionúclidos), en 46 pacientes con TNE avanzado que fueron investigados antes y después de 2 a 7 ciclos de 90Y-DOTA-TOC o 177Lu-DOTA-TATE.

No se identificaron estudios que examinaran PET o PET / CT en la vigilancia de rutina de las TNE, pues no está indicado la realización de exploraciones con radioisótopos en el seguimiento de rutina de estos pacientes.

Globalmente el riesgo de sesgo de estos 9 trabajos puede considerarse bajo, aunque, en algunos ítems la información se considera insuficiente (y recibieron la valoración de no claro riesgo de sesgo) y un trabajo (Haug et al. 2014) presenta un riesgo de sesgo alto en la selección de la muestra de pacientes.

El impacto sobre el proceso asistencial de los pacientes fue cuantificado en términos de proporción de pacientes en los que la información aportada por la prueba propició cambios en el tratamiento de los pacientes.

El resumen del metanálisis se muestra en el siguiente gráfico:

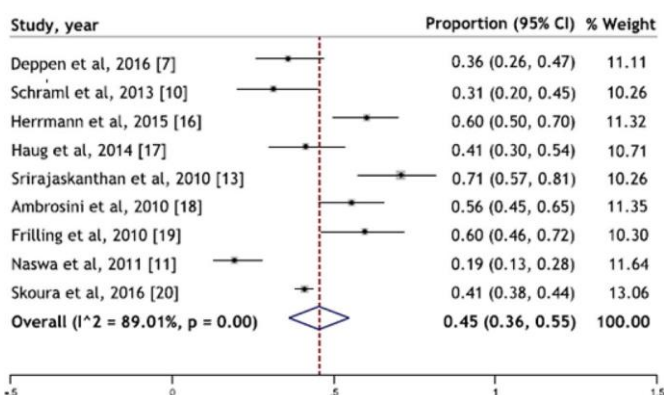


FIGURE 5. Forest plot of the overall impact of PET/CT on clinical management.



De los 9 estudios en los que se estudió el impacto en el manejo de los casos, el cambio en el tratamiento se produjo en el 45% (IC<sub>95%</sub> : 36-55) de los casos, con la mayoría de los cambios relacionados con la planificación quirúrgica y la selección de pacientes para la terapia con radionúclidos con receptores de péptidos (PRRT).

Los cambios inducidos también son descritos por los autores y son muy variables.

### **3. El rendimiento de la técnica en la detección de enfermedad y metástasis, en la clasificación en estadios y en la sospecha de recurrencia durante el seguimiento.**

Aunque en la revisión seleccionada una parte de los estudios evalúan la eficacia comparada de la 68Ga-DOTA-péptido PET frente las técnicas de imagen convencional, la información ofrecida puede ser empleada para el análisis de la eficacia de la técnica en estudio en este informe y las situaciones clínicas enunciadas en este apartado. 14 estudios incluyeron información acerca de la detección del tumor primario y las metástasis y el seguimiento de la enfermedad. Entre estos estudios, 7 tenían un diseño prospectivo y 7 eran de naturaleza retrospectiva.

En todos los estudios se incluyeron pacientes con diversas localizaciones de los tumores primarios, excepto un estudio, que incluyó solamente a pacientes con carcinoma medular de tiroides.

En 10 estudios se compararon los resultados obtenidos con PET y PET/TC con las imágenes convencionales, siendo los 4 restantes estudios de un solo brazo. Se tomaron imágenes de PET o PET/TAC utilizando 68 Ga-DOTA-NOC en 4 estudios, 68Ga-DOTA-TATE en 7 estudios y 68Ga-DOTA-TOC en 3 estudios.

De los 14 estudios, 8 recogieron información acerca del diagnóstico del tumor primario y las metástasis de la enfermedad. En 2 estudios, se informaron medidas diagnósticas separadas para detectar el tumor primario y los diferentes sitios de metástasis.

En 8 estudios se recogió información acerca del seguimiento de la enfermedad (enfermedad residual, recurrente o progresión).

Las medidas de resultado calculadas, para cada estudio fueron la sensibilidad y especificidad, con los correspondientes intervalos de confianza al 95%, de las técnicas diagnósticas evaluadas. También se calcularon en cada uno de los 14 estudios el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la exactitud diagnóstica de la prueba. (Las características de cada estudio y los estimadores de eficacia calculados aparecen recogidas en la Tabla 4 de la revisión sistemática que se muestra a continuación).

Study/ year	Indication	Unit of Analysis	Imaging Modality	Sens	Spec	PPV%	NPV	Accu
Prospective								
Gabriel 2007	S (36)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC-PET	97	100	100	75	97.2
			OCTREOTIDE	42.4	100	100	15.8	47.2
			CT	51.6	60	88.9	16.7	52.8
	F-up (35)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC-PET	97.1	100	100	50	97.1
			OCTREOTIDE	61.8	100	100	7.1	62.9
			CT	68.8	33.3	91.7	9.1	65.7
Deppen 2016	S (78)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT	96*	93	96	93	94*
			OCTREOTIDE	72*	93	95	65	82*
Etchebe- here 2014	R (19)	Lesion	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT	96	97	94	98	97
			OCTREOTIDE	60	99	96	83	86
			MRI	72	100	100	88	91
Yamaha ** 2017	R (15)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT	100	50	92.9	100	93.3
			OCTREOTIDE	46.2	100	100	22.2	53.3
			CT/MRI/US/bone scan	100	50	92.9	100	93.3
Schraml 2013	S (51)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC PET/CT	97.6	100	100	99.9	98
			CT	90.2	90	97.4	69.2	90.2
			MRI	97.6	90	97.6	90	96.1
Naswa 2011	S (60) ; R (49)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/ CT***	78.3*	92.5	94.	71.1	83.5
			CeCT/MRI/US ***	63.8*	92.5	79.	94.7	74.3
			<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/ CT §	97.4*	100	93.6	94.1	98.2
			CeCT/MRI/US§	81.8*	100	100	69.6	87.2
Van Bin- nebeck 2016	TEv (53)	Lesion	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC-PET	99.9*	NA	NA	NA	NA
			OCTREOTIDE	60.1*	NA	NA	NA	NA
Retrospective								
Haidar 2017	S (193); F-up (97)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/CT	84.4	100	100	61.1	NA
			<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/CT	90.5	100	100	77.8	NA
Srirajas- kanthan 2010	Equivocal CIM findings (51)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT	87.2	100	NA	NA	NA
			OCTREOTIDE	98.0	NA	NA	NA	NA
Sharma 2015	R (90)	Study	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/CT	98.6	100	100	93.3	98.8
Haug 2014	R (33);F-up (30)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT	89.7	82.4	81.3	90.3	85.7

Study/ year	Indication	Unit of Analysis	Imaging Modality	Sens	Spec	PPV%	NPV	Accu
Albanus 2015	S (27); R (14) F-up (11); TEv (2)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT¶	100 *	89*	81	100	NA
			CeCT§§	47*	49*	30	67	NA
			<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT¶	92*	83*	82	92	NA
			CeCT§§	64*	59*	57	65	NA
			<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT¶	100*	95*	83	100	NA
			CeCT§§	100*	82*	56	100	NA
Ambrosini 2010	S (49); UP (24) R (33) Equivocal CIM findings (65) F-UP (40): TEv (12)	Patient	<sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC PET/CT	100*	100	100	100	NA
			CT	80*	98	92	95	NA
Skoura 2016	S (294); R (495) Equivocal CIM findings (3) UP (159)	Study	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE PET/CT	97	95.1	98.5	90.4	96.6

\*p < 0.5 indicates significant differences between the values obtained with PET o PET/CT and other imaging modalities

\*\*Included only patients with medullary thyroid carcinoma; \*\*\* Diagnostic measures for detecting primary tumor; § Diagnostic measures for detecting metastases; ¶ Diagnostic measures for detecting bone metastases; §§ Diagnostic measures for detecting lymph node metastases

S: Staging; R: Restaging; TEv: Therapy Evaluation; F-up: Follow-up; UP: detection of unknown tumor; CIM: conventional imaging. Sens: sensitivity; Esp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; US : ultrasonography; NA: not available

En los 10 estudios en los que se compararon los resultados obtenidos con PET y PET/TC con las imágenes convencionales para detectar lesiones primarias y/o metástasis, la sensibilidad de PET o PET/TAC varió de un 78,3% a un 100%, mientras que la especificidad varió de un 50% a un 100%. En los 4 estudios restantes en los que se midió la detección de lesiones primarias y/o metástasis sin comparar con técnicas de imagen convencionales, se obtuvieron los siguientes resultados: En uno de ellos <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET/TAC obtuvo una sensibilidad y especificidad del 84,4% y 100% para la estratificación por estadio, y 90,5% y 100% para el seguimiento de la enfermedad. Otro estudio en el que también se evaluó el <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET/TAC encontraron una sensibilidad y especificidad del 98,6% y 100%, respectivamente. El tercero, de los 4 estudios de un solo brazo, informó acerca de una sensibilidad y especificidad de <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/TAC del 89,7% y 82,4%, respectivamente. El último de los 4 estudios en el que se evaluó el <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/TAC informó de una sensibilidad y especificidad del 97% y 95,1%, respectivamente.

Dos estudios informaron acerca de las capacidades diagnósticas de forma independiente para detectar el tumor primario y las diferentes localizaciones de metástasis. En un estudio se mostró que el empleo de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET/TC ofrecía una sensibilidad del 78,3% en la detección del tumor primario y del 97.4% para la detección de metástasis. Por otro lado, en el otro estudio se informó acerca de una mayor sensibilidad (100%) y especificidad (89%) de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/TC para detectar metástasis óseas.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/TC también fue sensible (92%) y específico (83%) para detectar metástasis en los ganglios linfáticos. Para la detección de metástasis pulmonares, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad fue del 95%.

No se realizó metanálisis de estos resultados de estudios individuales probablemente debido a la variabilidad de las patologías, procedimientos y fines de cada uno de ellos, por esta razón no se incluyen medidas de eficacia conjunta.

# Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica.

## Impactos

### Impacto en salud

Existe un informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad publicado en junio de 2018 en el que el galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida se considera una opción preferente frente a indio ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotida y aunque no se dispone de datos comparativos frente a HYNIC-[D-Phe1,Tyr3]-octreotida, las ventajas prácticas y la mejor eficacia técnica observadas con galio ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotida (asumiendo que podría haber mayor incertidumbre en relación a la posible mejor rentabilidad diagnóstica y que no es posible establecer diferencias relativas a la seguridad), también posicionarían a este fármaco como una opción a considerar antes que HYNIC-[D-Phe1,Tyr3]- octreotida.

### Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Al igual que el PET tradicional, el PET/TC con análogos de la SST, es una técnica de imagen no invasiva, por lo que no se prevé que su uso genere consecuencias de tipo ético y/o legal.

### Impacto económico de la tecnología

Esta tecnología tiene precio de reembolso por la Agencia Española del Medicamento de 1435 euros, más el marcaje, que supone 272,40 euros, de modo que el precio monodosis con IVA es de un total de 1.716 euros

## Impacto en la organización

El conjugado  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptido se administra por vía intravenosa, al igual que otros ya autorizados, por lo que para la implantación de esta técnica no requiere la reorganización de la estructura de la unidad. En términos de personal y tiempo de uso de la cámara PET podría existir cierta necesidad de reorganización de la ocupación del PET, ya que al emplearse también para los estudios oncológicos, las listas de espera pueden verse afectadas. Para la elaboración del radiofármaco no es necesario ciclotrón. Actualmente, existen generadores  $^{68}\text{Ga}$  comerciales y unidades de síntesis automatizadas para la obtención de los radiotrazadores  $^{68}\text{Ga}$  que a fecha de hoy es de acceso “limitado” en cuanto a su disponibilidad. En 2016, la FDA autorizó en 2016 el uso de Somakit-TATE (NETSPOT™) para la preparación del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (15), y la AEMPS la comercialización del Kit Somakit TOC (EU1/16/1141/001) (17).

Se requieren también para su realización de cámaras PET/TC, disponibles para su realización en todas aquellas unidades de medicina nuclear en las que se vaya a realizar.

# Recomendaciones e investigación en curso

## Investigación en curso

En el registro de ensayos clínicos [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) se han podido identificar 7 estudios en marcha centrados en tumores Neuroendocrinos, solo 1 centrado en diagnóstico con DOTATATE. El resto dirigidos a tratamiento.

- Study to Measure the Safety of 68Ga-DOTA-TATE PET/CT in the Diagnosis of Tumors Expressing Somatostatin Receptors. Clinical Trials. gov Identifier: NCT02810600

Este estudio, en fase II, consiste en el seguimiento de una cohorte prospectiva, y tiene como objetivo evaluar la seguridad de la inyección de 68Ga-DOTA-TATE en pacientes con sospecha o con diagnóstico de tumores que expresan receptores de somatostatina. Cada paciente incluido recibirá una dosis administrada de 50 mcg, o menos del péptido (DOTA-TATE) y un rango de actividad entre 100 y 200 MBq de 68Ga-DOTA-TATE. Se medirá con el estudio de todos los acontecimientos adversos registrados.

En este momento está en fase de reclutamiento, se espera que dé respuesta en Junio de 2022.





# Puntos clave

Las técnicas diagnósticas con PET o PET/TC marcado con 68 Ga-DOTA-NOC / -TOC / -TATE presentan una sensibilidad y especificidad elevada en el diagnóstico inicial de tumores neuroendocrinos.

- Las técnicas diagnósticas con PET o PET/TC marcado con 68 Ga-DOTA-NOC / -TOC / -TATE presentan una sensibilidad superior en la detección de lesiones primarias y/o metastásicas frente a las técnicas de imagen convencionales. Respecto a la especificidad, no se encontraron diferencias importantes entre el uso de PET o PET/TC marcado con 68 Ga-DOTA-NOC / -TOC / -TATE frente al uso de Análogos de la STT marcados con 99mTc / 111In, mientras que sí fue superior frente al uso de CeCT/CT y RM.
- Cuando se evaluó de forma independiente el diagnóstico del tumor primario y la metástasis, el uso de PET o PET/TC marcado con 68 Ga-DOTA-NOC / -TOC / -TATE demostró una sensibilidad superior, estadísticamente significativa, para la detección del tumor primario y para la detección de la metástasis frente a las técnicas de imagen convencionales (CeCT, MRI, US). No se encontraron diferencias respecto a la especificidad entre las técnicas de imagen convencional y el empleo de 68Ga-DOTA-NOC PET/TAC. El empleo de 68Ga-DOTA-NOC PET/TAC para la detección de metástasis óseas y metástasis en los ganglios linfáticos demostró una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con CeCT. Para la detección de metástasis pulmonares, la sensibilidad fue igual entre 68Ga-DOTA-TATE PET/TC y CeCT, pero la especificidad fue mayor para 68 Ga-DOTA-TATE PET/TC.
- El empleo de PET o PET/TC marcado con 68 Ga-DOTA-NOC / -TOC / -TATE supone un cambio en el tratamiento en casi la mitad de los casos, estando la mayoría de los cambios relacionados con la planificación quirúrgica y la selección de pacientes para la terapia con radionúclidos con receptores de péptidos (PRRT).
- El uso de 68Ga-DOTA-TOC PET para evaluar la respuesta a PRRT no ha demostrado ventajas sobre la TC.



# Bibliografía

1. Díez J, Iglesias P. Pruebas de imagen en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos. *Med Clin*. 2010; 135 (7): 319-25.
2. Reichlin T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine Reviews* 16 (4) 427-442, 1995
3. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji J, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/TC tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DO-TA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DO-TA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DO-TA-TATE. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010; 37 (2004-2010).
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan; 15 (1): 23-34
5. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 26/12/18]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
6. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://redecn.org/es/index.cfm>
7. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
8. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
9. INEbase. Defunciones según la causa de muerte para el año 2016. Resultados nacionales. [último acceso el 16/01/18]. <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones 2016. [último acceso el 21/12/17]. Accesible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf)
11. López-Abente G et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2014;24 (14): 535.
12. Malvezzi M et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus in lung cancer. *Annals of Oncology* 0:1-7, 2017. Doi: 10.1091/annonc/mdx033.
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Tumores Neuroendocrinos. Madrid 2015 [Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino>].

14. Sharma P, Singh H, Bal C, Kumar R. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with 68Gallium-labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med.* 2014; 29 (1): 2-12.
15. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2015; 35 (2): 500-16.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica: SomaKit TOC. 2016.
17. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO Informe de Posicionamiento Terapéutico de edotreotida (SomaKit TOC®) en la localización de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados IPT, 23/2018. V1 Fecha de publicación: 21 de junio de 2018.

# Anexos

## Anexo 1: Resultados de la búsqueda sistemática de la literatura

Busquedas bibliográficas realizadas para este informe

Búsqueda bibliográfica dirigida exclusivamente a la técnica 68Ga-DOTA-TOC.

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#7	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide) Schema: all Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	0	16:00:08
#6	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	0	16:00:08
#5	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide) Schema: all Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	0	15:59:59
#4	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	0	15:59:59
#3	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide) Schema: all Filters: Systematic Reviews	0	15:59:56
#2	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide) Filters: Systematic Reviews	0	15:59:56
#1	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC OR 68Ga-edotreotide)	48	15:59:51

Búsqueda bibliográfica dirigida exclusivamente a la técnica 68Ga-DOTA-NOC

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#4	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTANOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTA-NOC) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	1	16:03:47
#3	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTANOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTA-NOC) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	3	16:03:38
#2	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTANOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTA-NOC) Filters: Meta-Analysis	2	16:03:35
#1	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTANOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTA-NOC)	195	16:03:31

## Búsqueda bibliográfica dirigida exclusivamente a la técnica 68Ga-DOTA-TATE

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#7	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE) Schema: all Filters: <b>Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31</b>	0	15:56:29
#6	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE) Filters: <b>Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31</b>	0	15:56:29
#5	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE) Schema: all Filters: <b>Systematic Reviews; Meta-Analysis</b>	0	15:56:20
#4	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE) Filters: <b>Systematic Reviews; Meta-Analysis</b>	0	15:56:20
#3	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE) Schema: all Filters: <b>Systematic Reviews</b>	0	15:56:18
#2	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE) Filters: <b>Systematic Reviews</b>	0	15:56:17
#1	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-TATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTATATE)	51	15:55:58

## Búsqueda bibliográfica a los 3 péptidos conjuntamente

History [Download history](#) [Clear history](#)

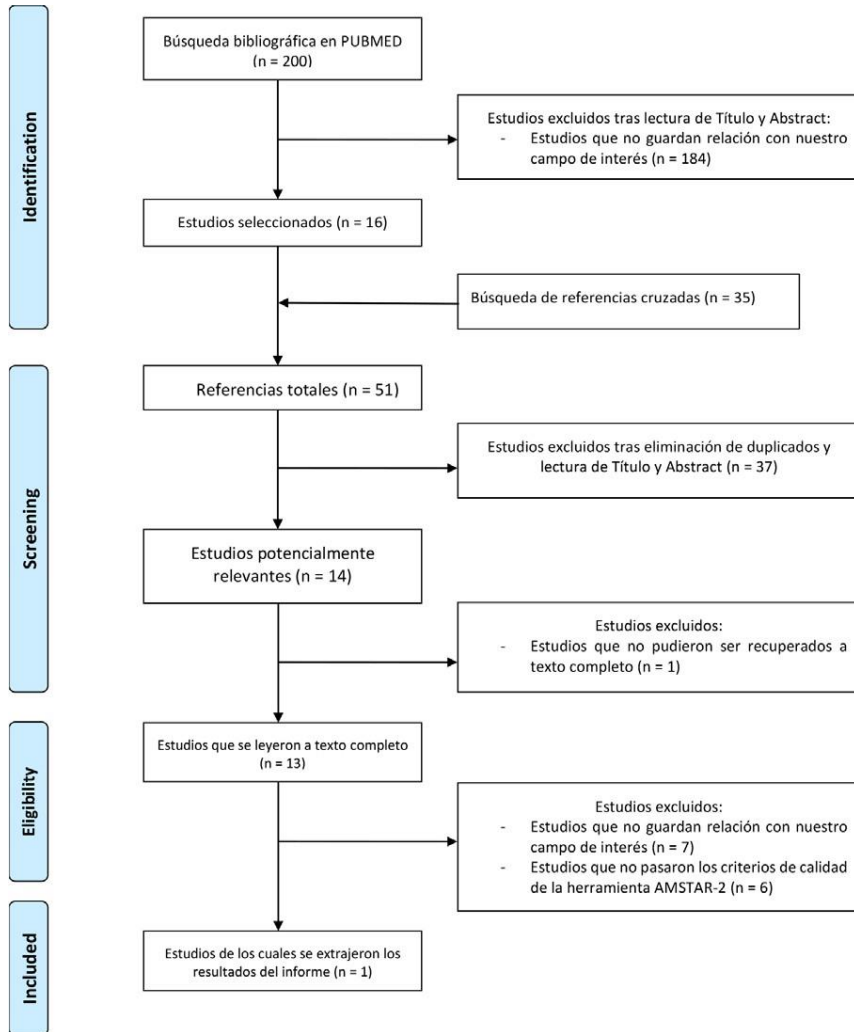
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#8	<a href="#">Add</a>	Search (((((68Ga-DOTATATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTA-TATE))) OR ((68Ga-DOTA-NOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTANOC))) OR ((68Ga-edotreotide OR 68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC))) OR ((68Ga-DOTA-peptide OR Ga-DOTA-peptide)) Filters: <b>Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31</b>	4	16:12:33
#7	<a href="#">Add</a>	Search (((((68Ga-DOTATATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTA-TATE))) OR ((68Ga-DOTA-NOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTANOC))) OR ((68Ga-edotreotide OR 68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC))) OR ((68Ga-DOTA-peptide OR Ga-DOTA-peptide)) Filters: <b>Systematic Reviews; Meta-Analysis</b>	8	16:12:23
#6	<a href="#">Add</a>	Search (((((68Ga-DOTATATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTA-TATE))) OR ((68Ga-DOTA-NOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTANOC))) OR ((68Ga-edotreotide OR 68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC))) OR ((68Ga-DOTA-peptide OR Ga-DOTA-peptide)) Filters: <b>Systematic Reviews</b>	6	16:12:20
#5	<a href="#">Add</a>	Search (((((68Ga-DOTATATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTA-TATE))) OR ((68Ga-DOTA-NOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTANOC))) OR ((68Ga-edotreotide OR 68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC))) OR ((68Ga-DOTA-peptide OR Ga-DOTA-peptide))	570	16:12:10
#4	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-peptide OR Ga-DOTA-peptide)	19	16:11:26
#3	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-edotreotide OR 68Ga-DOTA-TOC OR Ga-68-DOTATOC)	48	16:11:00
#2	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTA-NOC OR 68Ga-octreotide OR 68Ga-DOTANOC)	196	16:09:42
#1	<a href="#">Add</a>	Search (68Ga-DOTATATE OR 68Ga-octreotate OR Ga-68-DOTA-TATE)	344	16:08:14

Búsqueda dirigida a tumores neuroendocrinos combinando la búsqueda bibliográfica con las palabras clave encontradas en los artículos resultantes de la búsqueda exploratoria.

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#6	<a href="#">Add</a>	Search (#1) AND #5 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	16	17:27:09
#5	<a href="#">Add</a>	Search ((68Ga-DOTA-peptide[All Fields] OR Ga-DOTA-peptide[All Fields] OR 68Ga-DOTA-TOC[All Fields] OR Ga-68-DOTATOC[All Fields] OR ["68Ga-DOTANOC"[Supplementary Concept] OR "68Ga-DOTANOC"[All Fields] OR "68ga dota noc"[All Fields]) OR 68Ga-octreotide[All Fields] OR ("68Ga-DOTANOC"[Supplementary Concept] OR "68Ga-DOTANOC"[All Fields] OR "68ga dotanoc"[All Fields]) OR 68Ga-DO-TA-TATE[All Fields] OR 68Ga-octreotate[All Fields] OR Ga-68-DOTATATE[All Fields] OR Gammagrafia de receptores de somatostatina OR Tomografía por emisión de positrones OR Positron-Emission Tomography OR PET OR Peptides OR EDOTRETOTIDA OR Receptors, Somatostatin/metabolism OR Neuroendocrine Tumors/diagnostic imaging OR Gallium Radioisotopes OR Octreotide/analogs & derivatives OR Receptors, Somatostatin/chemistry OR Receptors, Somatostatin/metabolism OR Gallium 68 OR PET Scan)) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	356	17:26:42
#4	<a href="#">Add</a>	Search (Neuroendocrine Tumors OR Apudoma OR Receptors, Somatostatin OR RSST OR Tumor neuroendocrino) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	202	17:25:57
#3	<a href="#">Add</a>	Search (Neuroendocrine Tumors OR Apudoma OR Receptors, Somatostatin OR RSST OR Tumor neuroendocrino) Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	155	17:25:54
#2	<a href="#">Add</a>	Search (Neuroendocrine Tumors OR Apudoma OR Receptors, Somatostatin OR RSST OR Tumor neuroendocrino) Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2019/12/31	11252	17:25:52
#1	<a href="#">Add</a>	Search (Neuroendocrine Tumors OR Apudoma OR Receptors, Somatostatin OR RSST OR Tumor neuroendocrino)	174280	17:25:43

# Flow Chart de los criterios de selección de los artículos incluidos.





## Incluidos:

17. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, et al. The Impact of Somatostatin Receptor–Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (5): 756-61.
18. Graham MM, Gu X, Ginader T, Breheny P, Sunderland JJ. 68Ga-DO-TATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (9): 1452-8.
19. Giorgio Treglia, Adriana Tamburello, Luca Giovanella. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *HORMONES [Internet]*. 2018; 16 (4).
20. Singh S, Poon R, Wong R, Metser U. 68Ga PET Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2018; 1.
21. Kan Y, Zhang S, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. 68Ga-somatostatin receptor analogs and 18F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta Radiologica*. 2018; 59 (12): 1466-74.
22. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA–Conjugated Somatostatin Receptor–Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019; 60 (3): 369-76.

## Excluidos:

23. Yao A, Balchandani P, Shrivastava RK. Metabolic In Vivo Visualization of Pituitary Adenomas: a Systematic Review of Imaging Modalities. *World Neurosurgery*. 2017; 104: 489-98.
24. Guichard J-P, Fakhry N, Franc J, Herman P, Righini C-A, Taieb D. Morphological and functional imaging of neck paragangliomas. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2017; 134 (4): 243-8.
25. Hamidi O, Young WF, Gruber L, Smestad J, Yan Q, Ponce OJ, et al. Outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2017; 87 (5): 440-50.

26. On behalf of the Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE), Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Grande E, Capdevila J, et al. Optimizing Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Current Oncology Reports*. 2017; 19 (11).
27. Trimboli P, Giovanella L. Procalcitonin as Marker of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinology and Metabolism*. 2018; 33 (2): 204.
28. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Pheochromocytoma as a frequent false-positive in adrenal washout CT: A systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2018; 28 (3): 1027-36.
29. Herzberg M, Beer M, Anupindi S, Vollert K, Kröncke T. Imaging pediatric gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Journal of Pediatric Surgery*. 2018; 53 (9): 1862-70.

## Anexo 2: Análisis de la calidad de las RS identificadas.

Trabajo	Protocolo registrado	Búsqueda adecuada	Exclusiones justificadas	Análisis del riesgo de sesgo	Meta-análisis apropiado	Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de resultados	Valoración del sesgo de publicación	Calidad Global
Barrio 2017	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	Criticamente baja
Graham 2017	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	Baja Calidad
Treglia 2018	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	Calidad moderada
Singh 2018	SI	SI	SI PARCIAL	SI PARCIAL	SI	SI PARCIAL	SI	Calidad elevada
Kan 2018	NO	SI	NO	SI PARCIAL	SI	SI PARCIAL	SI	Baja Calidad
Han 2019	SI	SI PARCIAL	NO	SI PARCIAL	SI	NO	SI PARCIAL	Baja Calidad

Análisis de la calidad de las revisiones identificadas. (Dominios críticos herramienta AMSTAR-2).

Shea B.J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j400

## Anexo 3

### Estudios incluidos en la Revisión. Shing 2018

Study	Year	Country	Study Type	No. Patients	Mean Age	Sex (M/F)	Device	Image Analysis	Reference Standard
Ambrosini et al.	2012	Italy	R	131	NA	NA	PET/CT	V	Histology, F-U
Gabriel et al	2007	Austria	P	84	58.2	48/36	PET	V	Histology, F-U
Haidar et al	2017	Lebanon UK	R	445	54	248/197	PET/CT	NA	Histology, F-U
Haug et al.	2012	Germany	R	104	58	52/52	PET/CT	V	Histology, F-U
Sharma et al	2014	India	R	62	34.3	38/24	PET/CT	V, SQ	Histology, F-U
Sharma et al	2014	India	R	164	42.5	90/74	PET/CT	V	Histology, F-U
Deppen et al	2016	USA	P	78	53.4	29/49	PET/CT	V	Histology, MDTB
Etchebehere	2014	Brazil	P	19	54.3	43/18	PET/CT	V	Histology, F-U, MDTB
Yamaga et al	2017	Brazil	P	15	43.6	43/14	PET/CT	V	Histology, F-U
Schraml et al	2013	Germany	P	51	57	26/25	PET/CT	V	Histology, F-U
Naswa et al	2011	India	P	109	50*	58/51	PET/CT	V	SQ, Histology, F-U
Van Binnebeek et al	2016	Belgium	P	53	59	23/30	PET/CT	V	Histology, F-U
Srirajaskanthan et al	2010	UK	R	51	55.5	27/24	PET/CT	V	Histology, F-U
Albanus et al	2015	Germany	R	54	64*	26/28	PET/CT	V	SQ, F-U
Ambrosini et al	2010	Italy	R	223	58	107/116	PET/CT	V	F-U
Herrmann et al	2015	USA	P	88	59	38/50	PET/CT	V	Pre-/post-PET survey
Haug et al.	2014	Germany	R	63	58	34/29	PET/CT	V	Histology, F-U
Ambrosini et al	2010	Italy	R	90	58	54/36	PET/CT	V	F-U
Frilling et al	2010	Germany	P	52	52	25/27	PET/CT	V	SQ, Histology, F-U, MDTB
Skoura et al	2016	UK	R	728	54	340/388	PET/CT	V	Histology, F-U, MDTB
Sharma et al	2015	India	R	90	NA	NA	PET/CT	V	SQ, Histology, F-U
Gabriel et al	2009	Austria	P	46	59.2	29/17	PET	V	SQ, F-U

\*Median age.

F indicates female; F-U, clinical/imaging follow-up; M, male; MDTB, multidisciplinary tumor board; NA, not available; P, prospective; R, retrospective; SQ, semiquantitative; V, visual



**Comunidad  
de Madrid**

Dirección General  
del Proceso Integrado de Salud  
CONSEJERÍA DE SANIDAD

[www.comunidad.madrid](http://www.comunidad.madrid)