The background is a solid blue color with a subtle, abstract pattern of light blue, glowing, curved lines that resemble a DNA double helix or a stylized infinity symbol. A white rectangular box is centered in the upper half of the image, containing the title text in white, uppercase letters.

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA
COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO
(SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL
MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

Autoría

Juliana Ester Martín López

Dirección: Adoración Nieto García

Codirección: David Moreno Ramírez

ÍNDICE

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
Cáncer de mama y melanoma	5
Métodos diagnósticos para determinar el estadio neoplásico	6
SPECT y SPECT/TC	8
Medida de la rentabilidad diagnóstica	9
Potenciales factores modificadores de la rentabilidad diagnóstica de SPECT y SPECT/TC	10
Recomendaciones actuales	11
OBJETIVO	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Identificación de estudios	12
Criterios de inclusión y exclusión	14
Extracción y síntesis de los datos	15
Evaluación de la calidad metodológica	16
Análisis de los datos	19
RESULTADOS	21
Resultados de la búsqueda	21
Estudios incluidos	22
Características de la población	24
Calidad Metodológica	26
Características y calidad metodológica de las tecnologías SPECT y SPECT/TC empleadas	27
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica entre pruebas	28
SPECT en comparación con Gammagrafía	28
SPECT en comparación con Resonancia magnética	31
SPECT en comparación con PET	31
SPECT en comparación con la ecografía y mamografía	32
SPECT/TC en comparación con Gammagrafía	32
SPECT/TC en comparación con otras técnicas de imagen	33
Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC	33
Resultados por paciente	33
Resultados por lesión	33
Modificación del rendimiento diagnóstico de la SPECT	34
SPECT y el conocimiento de los evaluadores sobre hallazgos clínicos previos	34
SPECT y posición del paciente durante la realización de la prueba	34

SPECT y radiofármaco utilizado para la realización de la prueba	34
SPECT y población de estudio mixta	34
SPECT y pacientes con diagnóstico confirmado	35
SPECT y cáncer de mama vs melanoma	35
DISCUSIÓN	36
SPECT comparado con las técnicas de imagen tradicionales	36
Factores modificadores de la rentabilidad diagnóstica de la SPECT	37
Fortalezas y limitaciones	37
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	42
APÉNDICE 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA UTILIZADAS	42
APÉNDICE 2: CARACTERÍSTICAS DE LA TECNOLOGÍA SPECT Y SPECT/TC UTILIZADA	52
APÉNDICE 3: EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN BASE A LA HERRAMIENTA QUADAS	56
APÉNDICE 4: ESTUDIOS EXCLUIDOS Y MOTIVOS DE EXCLUSIÓN	57
APÉNDICE 5: DATOS DE LOS ESTUDIOS Y FIGURAS	59
APÉNDICE 6: ANÁLISIS POR SUBGRUPOS. DATOS DE LOS ESTUDIOS Y FIGURAS	60

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AJCC	Comité estadounidense sobre el cáncer (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
BMT	Prueba de medida en sangre (<i>Blood Mesure Test</i>)
BMq	Mega Becquerelios
DARE	Base de datos de resúmenes de revisiones sobre efectos (<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>)
DGLA	Disección ganglionar linfática axilar
EED NHS	Base de datos de Evaluación económica del Servicio Nacional de Salud
FDG	18 Fluoro-2-Desoxi- D-Glucosa
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
HTA	Evaluación de Tecnologías Sanitarias (<i>Health Tecnology Assesment</i>)
IC	Intervalo de confianza
mCi	MiliCurios
NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computerizada
RM	Resonancia magnética
ROC	Característica operativa del receptor (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
SIGN	Red escocesa interuniversitaria de Guías de práctica clínica (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
TC	Tomografía computerizada
TIT	Técnicas de imagen tradicionales
OSEM	Maximización ordenada de subgrupos esperados (<i>Ordered-subsets expectation maximization</i>)
QADAS	Evaluación de calidad de estudios de rentabilidad diagnóstica (<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>)
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

Todas las abreviaturas que se han usado en este informe están incluidas en este listado salvo que la abreviatura sea bien conocida, se haya utilizado tan sólo una vez, o sea una abreviatura estandarizada y usada únicamente en las figuras, tablas o apéndices. En estos casos la abreviatura aparece en la leyenda de la figura o al pie de tabla.

INTRODUCCIÓN

Cáncer de mama

El cáncer de mama es uno de los tumores que con más frecuencia se diagnostica. En los registros españoles es el tumor más frecuente en mujeres, siendo el responsable de más del 25% de los casos de cáncer. Así, se estima que actualmente en España existirían 70.000 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 5 años¹. El cáncer de mama continúa siendo un problema importante en la sociedad actual debido al impacto que tiene sobre la mortalidad, morbilidad y calidad de vida de los pacientes afectados. Ocupa el segundo lugar en frecuencia como causa de muerte en mujeres en el mundo occidental². En la Unión Europea, el número estimado de muertes en 2008 por cáncer de mama fue de 83.000 pacientes³, de los cuales, 6.051 casos tuvieron lugar en España, lo que supuso un 1,1% más que el año anterior⁴. Afortunadamente, la mayoría de las pacientes son sometidas a programas de cribado específicos para mujeres a partir de los 50 años de edad y son diagnosticadas en las fases iniciales del proceso neoplásico.

Melanoma

En Europa durante el año 2008 se diagnosticaron 46.213 nuevos casos de melanoma³ en todo el mundo, constituyendo uno de los tumores de piel más frecuentes. Es la principal causa de muerte por cáncer de piel⁵, de forma que en ese mismo año 9367 pacientes fallecieron por esta causa en el mundo³. En España, entre 1991 y 2000, se registraron incrementos en la mortalidad por esta causa superiores al 2% anual en ambos sexos (3% hombres y 1.8% en mujeres), siendo del 0.6% entre 1996 y 2007⁴. Su incidencia está íntimamente relacionada con la exposición solar y la latitud en la que se encuentre la población afectada⁶.

Opciones terapéuticas disponibles para el cáncer de mama y melanoma

Las principales opciones de tratamiento para el cáncer de mama y el melanoma incluyen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, ya sean aplicadas de forma aislada o en combinación, además de la hormonoterapia en el caso del cáncer de mama⁷. Dos de los factores determinantes de la elección de uno u otro tipo de tratamiento son el grado histológico del tumor primario y el estadio de la enfermedad^{8,9}. Por ello, la estadificación del proceso neoplásico es fundamental para planificar el tipo de tratamiento más adecuado en pacientes con diagnóstico de cáncer. La determinación del estadio tumoral del cáncer de mama y melanoma se puede llevar a cabo actualmente con diferentes técnicas y procedimientos diagnósticos.

Métodos diagnósticos para determinar el estadio neoplásico

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en tres pilares: la exploración física, las pruebas de imagen y el estudio histopatológico de las lesiones obtenidas por biopsia, esta última realizada mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF), o con aguja gruesa (quirúrgica excisional). La determinación del estadio neoplásico del cáncer de mama se establece en función del tamaño del tumor, de la invasión a estructuras cercanas y de su extensión a distancia¹⁰. Actualmente, las técnicas de imagen disponibles para el estudio diagnóstico de extensión local y a distancia del cáncer de mama son la mamografía, la ecografía, y la resonancia magnética. En la mayoría de los casos, el diagnóstico clínico mamario se realiza mediante la exploración clínica, mamografía y/o ecografía con biopsia de aguja gruesa y/o citología por PAAF⁷.

Después de la exploración física, la herramienta diagnóstica más ampliamente utilizada para el diagnóstico local del cáncer de mama primario es la **mamografía**. Aunque esta técnica tiene un alto valor diagnóstico para la detección de lesiones mamarias¹¹, el elevado número de casos falsos positivos (FP) derivados de la misma, la convierten en una técnica con baja especificidad y con bajo valor predictivo positivo (VPP)^{12,13}. Estos valores pueden verse aún más limitados en el caso del estudio de mamas densas o con historia de enfermedad fibroquística^{12,14}. Por ello, es necesaria una confirmación posterior del diagnóstico de las lesiones detectadas por mamografía mediante la realización de biopsia y/o cirugía para establecer un diagnóstico histopatológico definitivo. La frecuencia de hallazgos positivos en la biopsia realizada después de una mamografía anormal es baja y varía entre el 10-50%¹².

Para hacer el diagnóstico de extensión del cáncer de mama está indicada la realización de radiografía de tórax o el rastreo isotópico. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones metastáticas procedentes del cáncer de mama y melanoma son el hueso, tejidos blandos, hígado, pulmón y cerebro. El estudio se completa con ecografía o tomografía computerizada (TC) si hay sospecha clínica o analítica de metástasis. La resonancia magnética (RM) se debe tener en cuenta para situaciones clínicas específicas en las que otras pruebas de imagen no sean concluyentes, como el estudio de las mamas en pacientes con implantes en las que la ecografía no ha sido diagnóstica. También se usa en pacientes con adenopatías metastáticas sin identificación del tumor primario⁹. Por otra parte, la estadificación del melanoma, está basada en el tamaño del tumor, el grado de crecimiento en profundidad y la extensión a ganglios linfáticos. Las pruebas de imagen disponibles para determinar el estadio de pacientes con diagnóstico de melanoma son la radiografía convencional, la ecografía, la TC, la RM, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o la biopsia de ganglios linfáticos o ganglio centinela^{15,16}.

La estadificación del cáncer de mama basado en el sistema TNM ha incorporado en el año 2003 la **técnica del ganglio centinela**, la evaluación inmunohistoquímica de los ganglios y la cuantificación de ganglios afectados como factor de situación en la estadificación para el diagnóstico¹⁷. La estadificación linfática, y en especial el número de ganglios metastáticos, representa el factor aislado más importante para determinar el pronóstico del cáncer de mama potencialmente curable^{18,19}. Este aspecto es crucial para la planificación del tratamiento posterior, de modo que la presencia de afectación linfática puede llegar a disminuir la supervivencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama especialmente cuando el número de ganglios linfáticos que presentan afectación tumoral es superior a tres¹⁸. A pesar de que el patrón de drenaje linfático procedente de la glándula mamaria es impredecible y de que incluso tumores mamarios con la misma localización pueden drenar territorios ganglionares diferentes, la localización más frecuente del drenaje linfático de los tumores de mama es la región axilar²⁰. Por ello, en el caso de pacientes con cáncer de mama invasor, es esencial la realización de la estadificación de la axila ipsilateral para establecer el plan de tratamiento local o sistémico que será necesario posteriormente. Las técnicas diagnósticas disponibles actualmente, como la exploración física o como los procedimientos diagnósticos por imagen habitualmente empleados en la detección de carcinoma primario como la mamografía, no han demostrado ser muy eficaces en la predicción preoperatoria de la afectación linfática axilar²¹. La exploración física no se considera un método fiable en la evaluación preoperatoria de la afectación linfática axilar, dada su alta frecuencia de casos falsos positivos y negativos. De hecho, prácticamente el 30% de

las mujeres con cáncer de mama no tiene signos clínicos de afectación metastásica y más de un 40% de las pacientes con metástasis axilares tienen una exploración física normal²². La mamografía presenta ciertos problemas técnicos a la hora de estudiar la región axilar, además de ser incapaz de distinguir entre ganglios benignos y metastásicos²¹. La sensibilidad demostrada por la ecografía es superior a la de la exploración física y la mamografía y varía entre un 56% y un 72%²³, pero esta técnica presenta limitaciones especialmente para identificar ganglios linfáticos afectados no palpables²⁴ y no siempre puede diferenciar los cambios ganglionares reactivos de los metastásicos^{22,25}. El empleo de esta técnica está limitado al diagnóstico de los ganglios que cumplen criterios de malignidad como un espesor cortical mayor de 2 mm y/o una morfología anormal ganglionar, los cuales orientan hacia una posible afectación linfática ganglionar⁷. Por otra parte, la PAAF guiada por ecografía detecta únicamente entre un 40 y un 50% de los pacientes con metástasis ganglionares axilares⁷ y la tomografía computerizada tiene una sensibilidad demasiado baja para ser utilizada como método habitual de detección de las metástasis ganglionares axilares^{22,26}. La RM se ha propuesto como una herramienta diagnóstica útil para la determinación de la afectación ganglionar, pero su importancia se ve limitada en lo que se refiere a la detección de ganglios metastásicos de pequeño tamaño²⁷. Puesto que estas técnicas por sí solas no son lo suficientemente eficaces como para establecer el diagnóstico definitivo y tratamiento posterior de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, en prácticamente todos los pacientes es necesaria la realización de un estudio diagnóstico histopatológico definitivo del estado de afección ganglionar²⁸. Por tanto, la disección ganglionar linfática axilar (DGLA) es el procedimiento de elección definitivo para determinar la estadificación ganglionar axilar y se emplea de forma habitual tanto en pacientes con diagnóstico precoz de cáncer de mama y cáncer de mama primario infiltrante, como en pacientes con diagnóstico de melanoma. Aunque de forma tradicional, la DLGA se llevaba a cabo sobre los ganglios linfáticos obtenidos por linfadenectomía completa axilar, actualmente las principales guías de práctica clínica^{7,9} recomiendan la realización de cirugía axilar limitada, ya sea a través de la biopsia del ganglio centinela (BGC) o bien por el muestreo de cuatro ganglios linfáticos axilares, para establecer de esta forma el grado de afección tumoral definitivo de la región axilar. La utilización de contraste azul vital, radiomarcador o ambos para localizar el nódulo linfático de drenaje del tumor y su posterior resección en el acto quirúrgico, denominada técnica del ganglio centinela, es un procedimiento recomendado y apoyado por ensayos clínicos en los que se observa una disminución de la morbilidad del brazo y hombro operados en relación con la disección axilar estándar^{17,29}. Tanto la DGLA como la BGC son técnicas que se practican durante la realización de la cirugía mamaria inicial, aunque en determinadas circunstancias puede ser necesaria una segunda intervención⁷. Sin embargo, la DGLA es una técnica invasiva y no está exenta de morbilidad asociada (linfedema, dolor y rigidez, principalmente), por lo que su empleo de forma rutinaria es debatible, especialmente cuando los carcinomas de mama se encuentran en estadios iniciales con un diámetro de 10 mm, y más aún cuando la exploración física es negativa, ya que en estos casos el porcentaje de metástasis en ganglios linfáticos es muy baja.

Las limitaciones mostradas por las pruebas de imagen convencionales para determinar la estadificación neoplásica han promovido el estudio de otras modalidades de imagen alternativas o adyuvantes no invasoras que puedan evitar la intervención quirúrgica en una gran proporción de pacientes. La RM con gadolinio se ha propuesto como una de ellas, sin embargo su especificidad se ha visto comprometida porque los tumores benignos pueden captar material de contraste³⁰. También se han propuesto procedimientos de medicina nuclear no invasores o mínimamente invasores como herramientas diagnósticas en la evaluación prequirúrgica de ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama y melanoma, como la PET con FDG y la gammagrafía con radiomarcadores lipofílicos catiónicos (⁹⁹Tc-MIBI y ^{99m}Tc tetrofosmin). El uso de FDG-PET está tomando fuerza debido a la alta especificidad y sensibilidad por paciente demostrada para detectar ganglios axilares metastásicos. Sin embargo, los datos obtenidos por esta técnica no hacen referencia a la sensibilidad por lesión o su utilidad para determinar el número exacto de lesiones, por lo que son necesarios más estudios con mayores muestras de pacientes para confirmar su utilidad^{31,32}. La gammagrafía con radiomarcadores lipofílicos ^{99m}Tc sestamibi y ^{99m}Tc tetrofosmin, más accesible que el PET, está emergiendo como una herramienta útil tanto en la detección del cáncer de mama primario como en la evaluación ganglionar linfática axilar³³ de pacientes con cáncer de mama y melanoma. Este procedimiento, produce una imagen bidimensional (planar) de las estructuras ganglionares a partir de los datos proporcionados por una gammacámara que detecta la radiación corporal emitida tras la administración al paciente de un radiomarcador, permitiendo la identificación de forma simultánea de ganglios linfáticos axilares metastásicos^{34,35}. Sin embargo, la baja sensibilidad demostrada para detectar

ganglios linfáticos metastásicos ocultos³⁶ y para detectar lesiones inferiores a los 10 mm de diámetro³³, limita de forma importante el empleo de la gammagrafía planar en la evaluación de la estadificación linfática del cáncer de mama y melanoma.

SPECT y SPECT/TC

La tomografía computerizada por emisión de fotón simple (SPECT) y, más recientemente, la tomografía computerizada por emisión de fotón simple asociada a la tomografía computerizada (SPECT/TC) son tecnologías que están demostrando una mayor aplicación en el campo de la detección y estadificación neoplásicas, desde que la introducción de los avances informáticos en la década de 1970 permitiera la incorporación de técnicas tomográficas. La SPECT es de uso habitual en estudios gammagráficos de corazón, columna vertebral, cerebro y en rastreos oncológicos, cuando se requiere localizar una lesión en los tres ejes del espacio. Esta tecnología, al igual que la gammagrafía convencional, implica la administración al paciente de un isótopo radiactivo (radiomarcador) y la posterior detección de radiación gamma producida durante el proceso de desintegración e interacción con los tejidos circundantes. Los radiomarcadores que han proporcionado resultados más interesantes en la estadificación del cáncer de mama y melanoma son dos: el Talio (^{201}Tl) y dos tipos de Tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), sestamibi (MIBI o metoxi isobutil isonitrilo) y tetrofosmin. Aunque el ^{201}Tl es útil para el diagnóstico del cáncer de mama en pacientes con masas mamarias sospechosas³⁷. Sin embargo, las características de emisión de rayos gamma del ^{201}Tl son menos favorables que las del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ debido a que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ posee mayor energía, es menos susceptible de atenuación que el ^{201}Tl , produciendo imágenes de mejor calidad y la absorción de dosis absorbida por el paciente es mayor. Los análogos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ son ampliamente empleados para la realización de gammagrafías de perfusión cardíacas, y recientemente se han propuesto como marcadores útiles para la detección de tumores³⁸, ya que ambos han demostrado una alta sensibilidad en la detección de cáncer de mama y la capacidad de mejorar la especificidad de la mamografía³⁹. Además estos radiomarcadores se administran asociados a macromoléculas (albúmina, coloides sulfuros) que retrasan el tránsito del fármaco a través de los ganglios linfáticos.

El sistema SPECT consta de un detector (gammacámara) que adquiere las imágenes en dos dimensiones desde múltiples ángulos⁴⁰ colocada sobre un sistema mecánico (*gantry*) el cual permite la rotación de dicha cámara alrededor del paciente. Existen también sistemas SPECT de dos y tres cabezales, lo que permite disminuir el tiempo total de adquisición de imágenes y distintos sistemas con equipos de detección compuestos por cristales con su respectivo fotomultiplicador. Aunque el tipo de colimador más ampliamente utilizado es el de agujeros paralelos ortogonales, existen diversos tipos de colimadores especiales que pueden ser utilizados⁴¹:

- Colimadores *Pinhole*, los cuales poseen un único orificio, de tamaño variable, con forma de cono truncado sobre una base de cristal. Aunque sólo son útiles para analizar estructuras pequeñas (tiroides, vértebras, ganglios...), estudios clínicos y experimentales sobre enfermedades óseas y tiroideas han demostrado que la SPECT con un colimador puntual (P-SPECT) se caracteriza por una resolución espacial más amplia que la SPECT convencional con colimadores con agujeros paralelos de alta resolución^{42,43}.
- Colimadores cónicos con haz convergente en un único punto
- Colimadores con forma de abanico (*fan beam*) con haz convergente en plano perpendicular al eje transversal y paralelos al eje del paciente
- Colimadores de agujeros paralelos con inclinación en ángulo de 30° (*slant*)

Es necesario señalar que los datos obtenidos por las distintas proyecciones adquiridas mediante SPECT están sometidos a una distorsión que está producida tanto por las pérdidas secundarias a la absorción del

radiomarcador por el paciente antes de que la radiación emitida sea detectada por la gammacámara, como por la propia radiación dispersa. Por ello, las imágenes obtenidas mediante esta técnica son posteriormente sometidas a un proceso de reconstrucción electrónica usando un algoritmo de un conjunto de datos en tres dimensiones que elimina la posible influencia de las estructuras en planos anteriores y posteriores, consiguiendo de esta forma una mejora en el contraste de la imagen resultante en comparación con las obtenidas por gammagrafía planar. Este conjunto de datos puede ser manipulado de forma que muestre cortes de pequeño espesor a lo largo de cualquier eje corporal⁴⁰. Así, a diferencia de la gammagrafía planar, a partir de la obtención de una serie de tomografías o cortes sucesivos bidimensionales, el proceso de reconstrucción puede obtener imágenes tridimensionales en función de la distribución de la radiactividad en un volumen conocido. Aunque existen diferentes métodos de reconstrucción que corrigen de forma aproximada las posibles pérdidas de absorción de forma que la imagen resultante represente de forma más fidedigna y cuantitativa la distribución de la radiactividad en comparación con las imágenes planares, el más comúnmente usado es el algoritmo de retroproyección filtrada. A diferencia de la PET, y a pesar de que ambos utilizan la radiación gamma emitida por los radiomarcadores, la SPECT mide la radiación gamma emitida de forma directa por el radiomarcador, mientras que el radiomarcador utilizado para la PET emite positrones que son aniquilados con electrones, lo que produce dos fotones gamma emitidos en dos direcciones opuestas.

Recientemente se han desarrollado equipos híbridos que incorporan un equipo TC de baja dosis y una gammacámara en un mismo *gantry* (SPECT/TC). Estos nuevos procedimientos combinan la información funcional de la SPECT con la información anatómica de la TC, permitiendo así adquirir imágenes TC y SPECT sin necesidad de mover al paciente. Las imágenes SPECT y TC se fusionan mediante un *software* informático que superpone las dos imágenes digitales o las procesa de forma simultánea en el caso de los *scanners* SPECT/TC⁴⁰. Las ventajas potenciales de este sistema de imágenes combinadas sobre los sistemas de imagen única son una mejora en aspectos como la detección de lesiones por la propia SPECT, la calidad de las imágenes SPECT gracias a la corrección de la atenuación derivada de los datos obtenidos por TC y la localización anatómica de las lesiones, tanto por los datos proporcionados por la TC como por los datos tridimensionales de los planos reconstruidos de la SPECT. Por tanto, esta adquisición combinada de imágenes permite obtener una corrección de la atenuación más exacta, además de ofrecer una excelente localización anatómica, lo que hasta ahora no era posible con las gammacámaras convencionales⁴⁴. La primera generación de SPECT/TC (GE Hawkeye) se vio limitada por una TC de baja energía con una gammacámara independiente, aunque este sistema proporcionaba mapas de atenuación de alta calidad para SPECT. La segunda generación (Phillips “Precendece” y Siemens “Symbia”) fue más comparable con la actual tecnología PET/TC que incorporaba un TC multidimensional⁴⁰. No obstante, se cuestiona el papel de la exposición a la radiación por parte del paciente con el uso de TC más específicos. Aunque el incremento es pequeño en comparación con las dosis efectivas de radiación derivadas de algunos radiofármacos usados para la SPECT para el diagnóstico oncológico, alcanza los 15 mSv para dispositivos de 64 cortes⁴⁰. El uso de dispositivos híbridos podrían reducir el número global de adquisición de imágenes y la dosis global de radiación recibida por el paciente. referencia a la tabla con los tipos de dispositivos que hay.

Tanto SPECT como SPECT/TC pueden proporcionar una serie de beneficios en el ámbito oncológico frente a los sistemas diagnósticos de imagen tradicionales como un diagnóstico precoz de la enfermedad, una estadificación precisa del estadio neoplásico, una monitorización de la efectividad del tratamiento, y una cirugía mínimamente invasiva o guiada por control de imagen simultáneo.

Medida de la rentabilidad diagnóstica

La rentabilidad diagnóstica normalmente se define como la sensibilidad y especificidad de una prueba, donde la sensibilidad describe la capacidad de la prueba para identificar correctamente los sujetos con la enfermedad y la especificidad describe la capacidad de la prueba para identificar correctamente los individuos sin enfermedad. La prueba sometida a estudio se considera la prueba índice (SPECT o SPECT/TC) y los resultados de esta prueba se comparan con un patrón de referencia, es decir, una prueba cuyos resultados se consideran el

estado de enfermedad real de cada individuo y determina cuáles de los sujetos han sido clasificados como enfermos y no enfermos. Los resultados de la comparación de la prueba índice con el patrón de referencia permiten clasificar a los individuos en una de las siguientes categorías:

- Verdadero positivo (VP): La prueba índice detecta enfermedad y coincide con la prueba de referencia que también detecta la enfermedad.
- Verdadero negativo (VN): La prueba índice no detecta enfermedad y coincide con la prueba de referencia que tampoco la detecta.
- Falso positivo (FP): La prueba índice detecta enfermedad y no coincide con la prueba de referencia que no detecta enfermedad.
- Falso negativo (FN): La prueba índice no detecta enfermedad y no coincide con la prueba de referencia que sí detecta enfermedad.

El número de VP, VN, FP y FN se puede utilizar para calcular la sensibilidad y especificidad de la prueba índice, donde la sensibilidad es el ratio del número de personas correctamente identificadas como enfermas, comparadas con el número total de personas clasificadas con enfermedad [$S = VP / (VP + FN)$], y la especificidad como el ratio del número de personas identificadas correctamente como sanas comparado con el número total de personas clasificadas como sanas [$E = VN / (VN + FP)$]. Como ocurre en la presente revisión, cuando se consideran pruebas comparadoras adicionales, éstas se analizan como si fueran otras pruebas índice, comparando también sus resultados con los de la prueba de referencia.

Los resultados de los estudios sobre la rentabilidad diagnóstica de la prueba se pueden mostrar en curvas ROC (*receiver operating characteristics*), donde cada punto de la gráfica representa la rentabilidad diagnóstica de una prueba en cada estudio individual.

Potenciales factores modificadores de la rentabilidad diagnóstica de SPECT y SPECT/TC

La rentabilidad diagnóstica del SPECT y SPECT/TC obtenida por diferentes estudios puede verse influenciada por tres factores: el tipo de tecnología empleada, las características de la población de estudio, y el diseño del estudio de investigación.

La metodología utilizada para realizar estudios SPECT o SPECT/TC pueden ser factores modificadores importantes de la rentabilidad diagnóstica. Así, el empleo de distintos tipos de isótopos como radiomarcadores (^{99m}Tc o ^{201}Tl) con diferentes características de emisión de rayos gamma, puede dar lugar a errores diagnósticos. El método utilizado para reconstruir las imágenes obtenidas tiene también su influencia en los resultados de rentabilidad diagnóstica obtenidos por estas técnicas. Otros aspectos importantes de la tecnología que pueden afectar a la rentabilidad diagnóstica son el tiempo de adquisición de las imágenes y el modo de interpretación de las imágenes.

Las características de la población de estudio, como la naturaleza de la enfermedad de los pacientes incluidos pueden afectar a la rentabilidad diagnóstica mostrada por la SPECT y SPECT/TC. El hecho de que las lesiones a detectar sean de pequeño tamaño o de difícil detección, puede producir una tendencia a disminuir la sensibilidad de la prueba. La rentabilidad diagnóstica también está influida por, la posición del paciente durante la realización de la prueba, el radiofármaco utilizado o la localización de las lesiones, de forma que la capacidad para diagnosticar enfermedad local, regional o metastásica puede ser diferente.

El tipo de diseño del estudio puede tener también su impacto sobre la rentabilidad diagnóstica del SPECT y SPECT/TC. Es importante diferenciar entre aquellos estudios en los que los evaluadores conocen los datos clínicos previos o los resultados de las pruebas de imagen y aquellos estudios en los que los evaluadores interpretan las imágenes obtenidas de la SPECT y SPECT/TC sin conocer estos resultados. El conocimiento de datos clínicos o de pruebas de imagen por parte de los evaluadores puede producir una mejora aparente de la rentabilidad diagnóstica en comparación con los que desconocen estos antecedentes. Esto tiene también implicaciones en lo que se refiere a la aplicabilidad de los resultados del estudio a la clínica. Si se realizan estudios de SPECT y SPECT/TC en lugar de las pruebas diagnósticas de imagen existentes, sólo serán relevantes los resultados de los estudios en los que se conocen los resultados de las pruebas de imagen previas, mientras que si la realización de SPECT y SPECT/TC se hace de forma añadida a los procedimientos de imagen habituales, los estudios en los que los evaluadores conocen los resultados previos pueden tener mayor aplicabilidad.

Recomendaciones actuales

Se han desarrollado guías de práctica clínica por la *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para el manejo del cáncer de mama^{7,45} y el melanoma^{16,46}. En ellas, las recomendaciones clave en cuanto a la estadificación del cáncer de mama incluyen la consideración de realizar estudios de RM en determinadas situaciones clínicas cuando otras pruebas de imagen no son fiables o proporcionan resultados determinantes, y cuando hay indicaciones de que la RM es útil. Se aconseja la realización de mamografía como parte de un triple estudio (evaluación clínica, de imagen y anatomopatológica) ante la existencia de clínica mamaria⁴⁵. Además, la evaluación por ecografía de la axila antes de iniciar el tratamiento se recomienda en todos los pacientes estudiados por cáncer de mama invasor precoz y, en el caso de que se identifiquen ganglios linfáticos con morfología anormal, se debería practicar la PAAF guiada por ecografía⁷. El rastreo isotópico está indicado en los estadios III y IV y siempre que existan síntomas o signos de sospecha de metástasis óseas, no estando establecido el valor de la gammagrafía en estadios iniciales⁴⁷. La gammagrafía en estos casos se reserva para los casos en los que la detección mamográfica del cáncer de mama es dudosa, inadecuada o indeterminada como procedimiento complementario, la identificación de cáncer de mama multicéntrico, multifocal o bilateral y la evaluación y predicción de la respuesta del tumor al tratamiento quimioterápico⁴⁸.

Para la estadificación de pacientes con diagnóstico de melanoma se desaconseja la disección ganglionar linfática electiva de forma rutinaria en pacientes con melanoma primario. La biopsia del ganglio centinela debería considerarse como una técnica de estadificación en pacientes con melanoma primario con un diámetro superior a 1 mm o un melanoma primario de diámetro menor a 1 mm con un nivel de Clark 4. La radiografía torácica, la ecografía y la TC no están indicadas en la evaluación inicial del melanoma primario, a menos que esté indicado el estudio de síntomas clínicos y signos¹⁶.

No existen, por tanto, recomendaciones específicas acerca del empleo de la SPECT y SPECT/TC en la estadificación del cáncer de mama y melanoma, de modo que toda la evidencia revisada en relación con el diagnóstico por medicina nuclear para elaborar estas guías son estudios o revisiones sistemáticas sobre PET. Además, estas guías hacen referencia al diagnóstico de metástasis a distancia y no al diagnóstico de extensión de tipo local o regional, por lo que la evidencia relativa a la aplicación de la SPECT y SPECT/TC para la determinación del estadio neoplásico del cáncer de mama y melanoma no está claramente establecida. Sin embargo, existe literatura científica con resultados prometedores a favor de la SPECT y SPECT/TC frente a las otras opciones diagnósticas de imagen tradicionales, especialmente en el ámbito de estudio de la afectación de la región linfática axilar.

En este contexto, y puesto que la evidencia relativa a la aplicación de técnicas como SPECT y SPECT/TC para el diagnóstico de extensión no está firmemente establecida, se ha elaborado la presente revisión sistemática y metanálisis con el propósito de determinar la efectividad diagnóstica de estas técnicas en comparación con las técnicas convencionales en el proceso de estadificación neoplásica de pacientes con cáncer de mama y melanoma.

OBJETIVO

El objetivo de nuestra tesis es establecer, en base a la evidencia científica disponible, la efectividad diagnóstica de la SPECT, en sus diversas modalidades, en comparación a los resultados sobre rentabilidad diagnóstica obtenidos por las pruebas de imagen diagnósticas utilizadas de forma convencional (TC, RM, gammagrafía o PET), para valorar su efectividad como método diagnóstico en la estadificación tumoral inicial de pacientes diagnosticados de melanoma y cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Identificación de estudios

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura utilizando estrategias de búsqueda estructuradas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-Outcomes) para identificar los principales estudios relevantes relacionados con la rentabilidad diagnóstica de la SPECT en la estadificación del cáncer de mama y melanoma. Las búsquedas se llevaron a cabo desde la apertura de las bases de datos hasta el 17 de Mayo de 2011. El desarrollo de dichas estrategias de búsqueda fue específico para cada una de las bases de datos consultadas: MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED)^a, EMBASE (Evidence Based Medicine)^b, Cochrane Library^c, Centre for Reviews and Dissemination (CRD que incluye las bases de datos de DARE, HTA y NHS EED)^d y clinicaltrials^e. Además, se utilizaron metabuscadores como SCOPUS^f. Las estrategias de búsqueda empleadas en Medline y Embase se muestran en la [Tabla 1](#), para más detalles sobre el resto de búsquedas ver el [Apéndice 1](#).

Tabla 1: Estrategias de búsqueda utilizadas en PUBMED y EMBASE

PUBMED	#26	#11 AND #19 AND #24 Limits: Humans
	#25	#11 AND #19 AND #24

^a <http://gateway.ovid.com/>

^b <http://embase.com/>

^c <http://www.thecochranelibrary.com>

^d <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

^e <http://clinicaltrials.gov/>

^f <http://www.scopus.com/home.url>

Tabla 1: Estrategias de búsqueda utilizadas en PUBMED y EMBASE

	<p>#24 #20 OR #21 OR #22 OR #23 #23 "spect"[All Fields] #22 "tomography"[All Fields] AND "emission-computed"[All Fields] AND "single-photon"[All Fields] OR "single-photon emission-computed tomography"[All Fields] #21 "tomography, emission-computed, single-photon"[MeSH Terms] #20 "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] #19 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 #18 "cancer staging"[All Fields] #17 "cancer"[All Fields] AND "staging"[All Fields] #16 "neoplasm staging"[All Fields] #15 "staging"[All Fields] #14 "neoplasm"[All Fields] #13 "neoplasm staging"[MeSH Terms] #12 "Neoplasm Staging"[Mesh] #11 #1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #10 "melanoma"[All Fields] #9 "melanoma"[MeSH Terms] #8 "Melanoma, Amelanotic"[Mesh] #7 "Melanoma"[Mesh] #6 "breast cancer"[All Fields] #5 ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) #3 "breast neoplasms"[MeSH Terms] #2 Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] #1 Breast Neoplasms</p>
EMBASE	<p>#19. #12 AND #13 AND #15 AND [humans]/lim #16. #12 AND #13 AND #15 #15. #10 OR #11 #13. #4 OR #5 OR #9 #12. #3 OR #8 #11. #2 OR #7 #10. #1 OR #6 #9. 'cancer classification'/exp #8. 'single photon emission computer tomography'/exp #7. 'melanoma'/exp #6. 'breast tumor'/exp #5. 'cancer'/exp OR cancer AND ('staging'/exp OR staging) #4. 'cancer'/exp OR cancer AND mapping #3. 'spect'/exp OR spect #2. 'melanoma'/exp OR melanoma #1. 'breast'/exp OR breast AND ('cancer'/exp OR cancer)</p>

La búsqueda de artículos se hizo utilizando las palabras clave que definían la población (sospecha de cáncer de mama y melanoma) y la prueba índice (SPECT y SPECT-TC) según MESH (*breast neoplasm, inflammatory breast neoplasm, breast neoplasm male, melanoma, melanoma amelanotic, neoplasm staging y tomography emisión-computed, single-photon*) para MEDLINE y Cochrane, y según Emtree (*breast tumor, breast tumor, melanoma, cancer staging y single photon emisión computer tomography*) para EMBASE, todas ellas combinadas mediante diferentes operadores booleanos. Para la búsqueda en el resto de bases de datos y metabuscadores se utilizaron estrategias abiertas utilizando términos libres. Además, en las listas de referencia de los estudios identificados y de revisiones o metanálisis relevantes se buscaron manualmente otros trabajos susceptibles de ser incluidos.

La búsqueda se limitó a humanos sin ningún otro tipo de limitación por fecha, idioma o tipo de estudio y no se incluyeron datos no publicados.

Los títulos y resúmenes de todas las referencias encontradas en estas búsquedas fueron analizadas en detalle por dos revisores de forma independiente para decidir su inclusión en el presente trabajo. Así, en los casos en los que la información proporcionada por el título sugiriera que el estudio (1) incluía a pacientes con historia de cáncer de mama y/o melanoma, (2) esos pacientes eran sometidos a SPECT o SPECT/TC y (3) tenía como objetivo evaluar la rentabilidad diagnóstica de esta técnica, se obtenía el texto completo del mismo para un posterior análisis y evaluación en profundidad. Además, también se obtuvieron los artículos completos de las referencias que carecían de datos suficientes en el título o en el resumen para tomar una decisión clara sobre su inclusión. Posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de forma estricta a todos los artículos a texto completo para obtener el conjunto final de estudios incluidos.

Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos a texto completo obtenidos tras una primera selección fueron revisados posteriormente con el objetivo de decidir su inclusión definitiva en función de una serie de criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esta revisión fue llevada a cabo por un revisor que contaba con otro revisor de referencia en los casos en los que existieran dudas sobre la inclusión de algún estudio. Los criterios empleados para la selección de los estudios en esta revisión fueron los siguientes:

- **Pacientes:** Se incluyeron los estudios sobre poblaciones de pacientes que cumplieran todas y cada una de las siguientes características:
 - Pacientes tanto con sospecha como con diagnóstico confirmado mediante estudio anatomopatológico de cáncer de mama o melanoma, sin restricciones en cuanto al tipo histológico, estadio de la enfermedad, o tratamiento previo (quirúrgico, quimio o radioterápico). Se incluyeron también los estudios en los que la población de estudio fue sometida a confirmación histológica de forma total o parcial y los que no proporcionaban datos suficientes que permitieran conocer si el grupo de estudio había sido sometido a algún tipo de tratamiento previo a la realización de la prueba. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de melanoma de localización no cutánea u otras neoplasias.
 - Pacientes de cualquier sexo y edad.
 - Pacientes con indicación de estudio de extensión para determinar la estadificación oncológica inicial del tumor primario o de metástasis regionales o a distancia.
- **Intervención:** Se incluyeron los estudios que tuvieran como objetivo determinar la efectividad de la SPECT y SPECT/TC, en cualquiera de sus modalidades (P-SPECT o SPECT/TC en forma híbrida o en forma de fusión y con o sin contraste), para llevar a cabo la determinación del estadio neoplásico de pacientes con diagnóstico de melanoma o cáncer de mama. Para la inclusión de los estudios no era necesario el empleo de tecnología SPECT con una maquinaria específica. Se incluyeron los estudios en los que se utilizaba cualquier tipo de isótopo como radiomarcador (^{99m}Tc o ^{201}Tl). Se excluyeron los estudios en los que se usaba la SPECT asociada a otras técnicas de imagen, en los que la SPECT o SPECT/TC estaba destinada a evaluar la respuesta al tratamiento.
- **Pruebas de referencia:** Se incluyeron los estudios en los que la prueba de referencia utilizada para definir el estadio real de la enfermedad tumoral fuera el diagnóstico histopatológico de muestras (obtenidas por biopsia o por intervención quirúrgica), y/o el seguimiento postoperatorio, clínico o por imagen, con cualquier duración y frecuencia. Se excluyeron los estudios en los que no se proporcionaban suficientes detalles sobre la prueba de referencia utilizada, o los que empleaban una prueba de referencia inadecuada como única técnica de referencia.
- **Comparación:** Esta revisión incluyó únicamente estudios en los que se incluían grupos de comparación, ya que las comparaciones directas entre las dos pruebas que están siendo estudiadas eliminan las diferencias en los potenciales factores modificadores de la rentabilidad diagnóstica de la técnica. Se incluyeron

los estudios que comparaban los resultados de rentabilidad diagnóstica de la SPECT frente a los obtenidos por pruebas convencionales (TC, RM, gammagrafía o PET) para determinar la estadificación tumoral en pacientes con diagnóstico de melanoma o cáncer de mama, además de la prueba de referencia. Se excluyeron los estudios en los que se establecía una comparación con otras técnicas no indicadas para determinar el estadio neoplásico del cáncer de mama o melanoma. También fueron excluidos los estudios que comparaban únicamente distintas modalidades de SPECT (SPECT 3D, Pinhole SPECT), así como las comparaciones entre técnicas sin la utilización de una prueba de referencia.

- *Resultados:* Se incluyeron los estudios en los que se proporcionaba suficiente información sobre medidas de cuantificación visual a partir de las que se podían calcular los parámetros de rentabilidad diagnóstica de la SPECT, es decir, número de casos: verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). La lesión metastásica podía ser local, regional o a distancia pero la enfermedad debía ser considerada como consecuencia del diagnóstico original de cáncer de mama y melanoma. Los estudios que analizaban la influencia de la realización de SPECT y SPECT/TC sobre el manejo del paciente fueron excluidos.

- *Tipos de estudios:* Se incluyeron aquellos estudios con diseño comparativo y de tipo prospectivo además de revisiones sistemáticas o metaanálisis elaborados a partir de este tipo de estudios. Se incluyeron las series de pacientes consecutivas y no consecutivas. Se excluyeron las series de casos o los resúmenes a congresos.

Las discrepancias acontecidas entre ambos investigadores se resolvieron por consenso y, en los casos en los que no pudieran ser resueltas por consenso o no existiera suficiente información disponible, se contaba con la colaboración de un tercer revisor que tomaba la decisión final. Los estudios que cumplieron estos criterios fueron analizados y evaluados posteriormente para extraer sus resultados y establecer su calidad metodológica.

Extracción y síntesis de los datos

Tras una lectura detallada de los artículos incluidos, se extrajeron los resultados mediante formularios diseñados de forma específica para el tema de estudio, de forma que para cada estudio analizado, se extrajeron y registraron los siguientes datos:

- Año de publicación y autor
- Tipo de diseño del estudio
- Intervenciones sujetas a comparación
- Detalles de los participantes: Número de pacientes, media o rango de edad, procedencia y criterios de inclusión y exclusión en el estudio y, en los casos en los que parte de la población de estudio hubiera recibido tratamiento previo a la realización de la prueba, porcentaje y tipo de tratamiento.
- Características de la prueba diagnóstica:
 - Características de la adquisición de la imagen: Para la realización del SPECT, se registró el tipo de gammacámara y colimador utilizados, la posición del paciente, la dosis de radiomarcador y el tiempo transcurrido desde su administración hasta la realización de las pruebas, datos sobre la rotación de la gammacámara (paso angular y duración), así como el tipo de proyecciones y matriz empleadas. Los datos técnicos recogidos en relación a la gammagrafía fueron el tipo de gammacámara utilizada, posición del paciente, tiempo de adquisición de imágenes, tiempo transcurrido entre la administración del radiomarcador y la realización de la prueba y la matriz utilizada. En cuanto a la realización de la TC se

registraron las siguientes características: tipo de sistema, empleo de material de contraste, el espesor de la sección y el kilovoltaje y los miliamperios por segundo. Para la PET se registró el tipo de sistema utilizado, el tiempo de captación, la duración del periodo de ayuno para disminuir el ruido de fondo y la atenuación de la corrección empleada. En los estudios en los que se utilizaba RM, se registró la fuerza del campo magnético, el tipo de bobina utilizada, el empleo de material de contraste, las secuencias de pulso y el espesor de cada sección.

- o Método de fusión de imagen: En los casos de SPECT/TC se registró si esta fusión se hizo de forma visual, por software o por hardware (dispositivo híbrido).
- o Reconstrucción y filtrado de las imágenes adquiridas por SPECT y/o SPECT/TC: tipo de algoritmo, número de dimensiones espaciales y espesor.
- o Evaluación e interpretación de la imagen: Se registraron las descripciones de las interpretaciones de las pruebas diagnósticas. Esto incluyó el informe de:
 - a) Las características de la lesión empleadas para definir la prueba como positiva,
 - b) Los criterios de clasificación de las lesiones como malignas/benignas,
 - c) Profesional/es responsable/s de interpretar los resultados,
 - d) Existencia de cegamiento al resultado de otras pruebas de imagen o el estudio histopatológico.
- o Prueba de referencia utilizada para definir el estadio verdadero de la enfermedad: Diagnóstico histológico (de muestra quirúrgica o biopsia) y/o seguimiento clínico o por imagen.
- o Medida de resultados y resultados finales sobre los datos de rentabilidad diagnóstica de la prueba: Se extrajeron los datos relacionados con la rentabilidad diagnóstica del SPECT (sensibilidad, especificidad y exactitud). Para ello se elaboraron tablas 2x2 a partir de los datos proporcionados por cada estudio sobre el número de casos obtenidos falsos positivos, falsos negativos, verdaderos positivos y verdaderos negativos, para calcular posteriormente los principales parámetros de rentabilidad diagnóstica relacionados con el análisis por paciente o el análisis por lesión y sus correspondientes intervalos de confianza. En los estudios en los que fue posible, estos datos fueron extraídos únicamente de los participantes que habían sido sometidos tanto a la prueba índice (SPECT) como a la de referencia (histología).

Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios y que están recogidas en el [Apéndice 2](#).

Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de los distintos estudios. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos se utilizó la herramienta de evaluación QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)⁴⁹. Esta herramienta consta de catorce preguntas cerradas (sí/no/no evaluable/indeterminado) que evalúan la calidad de criterios metodológicos como la selección de los pacientes, el uso de una prueba estándar o el cegamiento y la validez externa, entre otros aspectos. Se valoraron trece de las catorce preguntas, ya que el ítem relacionado con la

descripción de las pérdidas se consideró irrelevante debido al tipo de diseño de los estudios incluidos. Además, se valoró como un aspecto importante para la calidad del estudio el tiempo transcurrido entre la realización de la prueba a evaluar y la/las pruebas de referencia empleadas, por los posibles sesgos que esto podría conllevar en las estimaciones obtenidas sobre la rentabilidad diagnóstica de las pruebas. En la [Tabla 2](#) se detallan los criterios utilizados para la valoración de cada uno de los ítems del cuestionario QUADAS. La calidad de la realización de la prueba SPECT se evaluó siguiendo las directrices de las guías de procedimiento recomendadas para este tipo de tecnología^{48,50}, junto a una serie de criterios adicionales sobre la realización de la técnica relacionados con la posición del paciente para la adquisición de las imágenes, el tiempo de captación del radiomarcador, el radioetiquetado y el control de calidad dada la alta probabilidad de introducción de sesgo sobre los resultados obtenidos por cada uno de estos factores.

Tabla 2: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Ítem QUADAS	Definición
Espectro de pacientes	<p>Las poblaciones de estudio que, de forma total o parcial, se consideraron como representativas de los pacientes que en la práctica tienen indicación de realización de estudios para determinar el diagnóstico de extensión debían cumplir dos requisitos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ser seleccionados de forma consecutiva o según necesitasen exploración diagnóstica dentro de un determinado periodo de tiempo. 2. Tener un diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer de mama y/o melanoma susceptibles de estadificación neoplásica, <p>No se consideraron representativas las poblaciones de estudio con sospecha de cáncer de mama o melanoma, con metástasis confirmadas procedentes de este tipo de neoplasias, en las que los pacientes no hubieran sido seleccionados de forma consecutiva o en las que no se determinara el método de selección empleado.</p>
Selección de pacientes	<p>Se consideraron adecuados los estudios que incluían una definición clara de los criterios de inclusión y exclusión sobre la población de estudio.</p> <p>No se consideraron adecuados los estudios sin una clara descripción de los criterios de inclusión o de exclusión o que utilizara criterios de inclusión distintos a la sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de mama o melanoma, en cualquier fase de la enfermedad y con indicación de estudio de extensión.</p>
Adecuación de la prueba de referencia	<p>Se consideraron adecuadas como pruebas de referencia tanto el estudio histopatológico como el seguimiento clínico posterior del paciente.</p> <p>Se consideró inadecuado como prueba de referencia el seguimiento posterior del paciente mediante técnicas de imagen.</p>
Intervalo de tiempo entre pruebas	<p>Se consideró aceptable un intervalo de tiempo entre la realización de la SPECT y SPECT/TC y el estudio histopatológico ≤ 1 mes.</p> <p>La ausencia de datos al respecto se clasificó como “indeterminado”.</p>
Aplicación de la prueba de referencia	<p>La verificación se consideró adecuada únicamente cuando se aplicaba la prueba de referencia a todos los pacientes o, en su defecto, a una muestra de la misma a partir de una selección al azar.</p> <p>No se consideró una aplicación adecuada en los casos en los que se aplicó la prueba de referencia tan sólo a una parte de la población de estudio.</p>
Uniformidad de la prueba de referencia	<p>La prueba de referencia se consideró adecuada se aplicaba la misma prueba (histología y/o seguimiento) a toda la población de estudio.</p> <p>No se consideró adecuada si la prueba empleada para definir el estadio real de la enfermedad no fue la misma (estudio histopatológico) para todos los pacientes incluidos.</p>

Tabla 2: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Ítem QUADAS	Definición
Independencia de la prueba de referencia	Debido a la naturaleza del proceso diagnóstico propio de las neoplasias y al diseño prospectivo de todos los estudios incluidos, el estudio SPECT y/o SPECT/TC se hizo de forma previa a la realización de la prueba de referencia (estudio histopatológico). Se consideró independiente la prueba de referencia cuando la realización de esta prueba de referencia no fue establecida en función de los resultados obtenidos por la prueba índice y las pruebas comparadas (TC, RM y PET), sino que se realizó en todos los pacientes y no únicamente en aquellos en los que se detectaron lesiones mediante la SPECT o SPECT/TC o las pruebas comparadas. No se consideró independiente la prueba de referencia si se practicaba el estudio histopatológico únicamente en los pacientes en los que existieran lesiones dudosas o en los casos en los que se hubiera detectado previamente por la SPECT, SPECT/TC o las pruebas comparadas.
Ejecución de la prueba índice	Para considerar en esta evaluación una descripción clara y suficientemente detallada de la prueba índice (SPECT y SPECT/TC), fue necesaria la descripción de variables específicas como el tipo de gammacámara utilizada, la posición del paciente, la dosis de radiomarcador y el tiempo transcurrido desde su administración hasta la realización de las pruebas, así como el tipo de proyecciones y matriz empleadas, según aconsejan las guías de procedimiento para la SPECT y SPECT/TC ^{48,50} .
Ejecución de la prueba de referencia	Los criterios para considerar una descripción suficiente sobre la realización de la prueba de referencia fueron las descripciones de los informes histopatológicos y la frecuencia y tipo de seguimiento posquirúrgico. La ausencia de descripción de los mismos se consideró negativamente.
Evaluación de la prueba índice	Debido a la naturaleza del proceso diagnóstico propio de las neoplasias y al diseño prospectivo de todos los estudios incluidos, la interpretación de las imágenes obtenidas por la SPECT y/o SPECT/TC resultó cegada de forma natural puesto que el diagnóstico de la prueba de referencia se asignó después de la realización de dichas pruebas.
Evaluación de la prueba de referencia	Puesto que la atención al paciente es prioritaria, los investigadores en ningún caso fueron cegados a los resultados iniciales de ninguna de las pruebas de imagen con el objetivo de minimizar el riesgo de realizar un diagnóstico incorrecto y empeorar el pronóstico de los pacientes.
Información clínica disponible	Para evaluar si la información clínica estaba disponible durante el proceso de interpretación de la prueba índice, este ítem se consideró positivo en el caso de que los autores mencionaran el empleo de datos clínicos o de pruebas de imagen previas. Cuando no se encontraban referencias al respecto se clasificó como indeterminado. Puesto que la falta de conocimiento de datos clínicos es infrecuente en la práctica clínica habitual, se consideró negativo este ítem cuando no existieran referencias explícitas en el estudio sobre el conocimiento de datos clínicos relevantes se consideró negativo
Resultados interpretables	La facilidad de interpretación de los resultados se consideró afirmativa cuando los resultados se expresaron en forma de casos VP, VN, FP y FN o, en su defecto, con medidas de sensibilidad o especificidad a partir de las cuales poder extraer estos datos brutos.
CRITERIOS DE EVALUACIÓN ADICIONALES ESPECÍFICOS DE LA TECNOLOGÍA	
Radiomarcado y control de calidad	Se consideró afirmativo este ítem en los estudios en los que, de forma explícita, se recogía el cumplimiento estricto de los procedimientos de control de calidad del radiomarcado y de la tecnología a emplear, teniendo el mismo lugar de forma previa la administración del radiomarcador y según se indicaba en las instrucciones del fabricante. Se consideró negativo en los casos en los que no se proporcionara información a este

Tabla 2: Criterios empleados para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Ítem QUADAS	Definición
	respecto.
Tiempo de captación del radiomarcador	Atendiendo a las guías de procedimiento de SPECT y SPECT/TC ^{48,51} , el intervalo de tiempo transcurrido desde la administración del radiofármaco hasta la adquisición de las imágenes se consideró óptimo entre los 5 y 10 minutos para ^{99m} Tc sestamibi ⁵² , inferior a las 4 horas para ²⁰¹ Tl e inferior o igual a los 30 minutos en el caso de ^{99m} Tc tetrofosmin.
Posición del paciente	Se consideró aceptable la adquisición de imágenes laterales y anteriores con el paciente en prono y en supino, respectivamente, tal y como marcan las directrices de las guías de procedimiento de la SPECT/SPECT/TC para el diagnóstico de estadificación del cáncer de mama ⁴⁸ . Este ítem no se valoró en los estudios con poblaciones de estudio con diagnóstico de melanoma, puesto que la posición del paciente depende de la localización neoplásica. Se consideró negativa en los casos en los que ambas posiciones no fueran explícitamente informadas o en los casos en los que el paciente se colocaba en una posición distinta. Se consideró indeterminada en los casos en los que no se proporcionase información al respecto.

Análisis de los datos

Tanto la SPECT como la SPECT/TC se consideraron tecnologías independientes durante la elaboración del análisis. Las pruebas de imagen convencionales (PIC) con las que se comparaba esta tecnología (TC, RM, gammagrafía o PET) y utilizadas de forma convencional para el diagnóstico de extensión del cáncer de mama y del melanoma cutáneo, se analizaron tanto de forma agrupada como de forma independiente para establecer la comparación con SPECT o SPECT-TC. Las pruebas convencionales se definieron como la realización de una o más estudios de TC, RM, gammagrafía o PET.

Se utilizó *Review Manager 5.0*⁵³ para elaborar una tabla que resumiera la calidad metodológica de los estudios, las gráficas para la sensibilidad y especificidad para cada prueba a partir de las tablas 2x2 y para presentar los resultados metaanalizados en una curva ROC (*receiver operating characteristic*). Para los cálculos estadísticos sobre las estimaciones globales de la sensibilidad y especificidad se utilizó el programa informático MetaDisc. Para establecer inferencias sobre la rentabilidad diagnóstica relativa de las pruebas en términos de sensibilidad y especificidad, en lugar de la *Odds Ratio* diagnóstica, se decidió utilizar un método bivalente en lugar de un método ROC jerárquico para realizar el análisis estadístico. Se hizo un metanálisis para cada par de comparaciones de pruebas de imagen para estimar los ratios de sensibilidad y especificidad. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios bivalente propuesto por Reitsma *et al.*⁵⁴ para obtener estimaciones resumidas sobre la sensibilidad, especificidad y ratios de valores entre pruebas (sensibilidad y especificidad relativas). Este modelo preserva la naturaleza bidimensional de los datos mediante la incorporación de la correlación entre la sensibilidad y la especificidad, evitando pérdida de información clínica relevante acerca de la realización de las pruebas. Además, tienen en cuenta tanto la variabilidad de la muestra dentro de los estudios para establecer las estimaciones de la sensibilidad y especificidad como la variabilidad existente entre los estudios en la forma de llevar a cabo la prueba de imagen mediante la incorporación de los efectos aleatorios. Para analizar las posibles diferencias en los procedimientos de las pruebas según la posición del paciente durante el estudio y la sospecha o confirmación diagnóstica de la enfermedad neoplásica, se introdujeron ambas como dos covariables más en el modelo analítico que comparaba SPECT con las TIT. Para lograr la convergencia, este modelo se simplificó igualando a cero el parámetro de correlación. Para evitar errores de cálculo en las estimaciones globales debidas

a que alguno de los parámetros de rentabilidad diagnóstica fuera igual a cero, se añadió 0.5 a todos ellos. Los datos obtenidos basados en el número de lesiones y en el número de pacientes fueron considerados de forma separada en el análisis. Los datos basados en pacientes se usaron como base para el análisis principal y para el estudio de heterogeneidad. Para los datos basados en pacientes, cada paciente constituyó la unidad de análisis, mientras que, para los datos basados en lesiones, la unidad de análisis fue cada una de las lesiones con sospecha de enfermedad.

Los resultados con principal interés fueron la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC en comparación con las pruebas de imagen convencionales. Los datos basados en el número de pacientes y lesiones (cuando estaban disponibles) fueron empleadas para establecer las siguientes comparaciones:

- SPECT comparado con PIC (TC, RM, gammagrafía o PET)
- SPECT/TC comparado con PIC (TC, RM, gammagrafía o PET)

Las estimaciones de las diferencias en la rentabilidad diagnóstica de la prueba se calcularon inicialmente utilizando únicamente estudios en los que la SPECT o SPECT/TC había sido comparada en su modalidad tradicional con las TIT.

El análisis de sensibilidad se llevó a cabo con el propósito de estudiar la fiabilidad de los resultados obtenidos para las comparaciones entre SPECT o SPECT/TC y las PIC. Debido a que fue poco probable que determinados aspectos relacionados con la calidad de los estudios como la representatividad del espectro de pacientes o la adecuación de la prueba de referencia (entre otras), afectaran a las comparaciones establecidas, estos factores no fueron incluidos en el análisis de sensibilidad. No obstante, para desarrollar el análisis de sensibilidad sí se eligieron aspectos que podrían diferir entre las pruebas objeto de estudio. El área de calidad metodológica clave donde las condiciones de las pruebas de imagen pudieran diferir fue el espectro representativo de pacientes incluidos en el estudio. Así, en el análisis de sensibilidad y con el propósito de eliminar el sesgo asociado a la existencia de diferentes métodos de selección de los pacientes, se consideró un subgrupo de estudios en los que la selección de pacientes fuera consecutiva para su posterior análisis.

Para investigar los posibles factores que podían constituir una fuente de heterogeneidad, se desarrolló un análisis por subgrupos. Dado el escaso número de estudios en los que se comparaba SPECT/TC (4 estudios) y en los que se estudiaba a pacientes con melanoma (3 estudios), el análisis por subgrupos de estas dos variables no pudo llevar a cabo. La rentabilidad diagnóstica del SPECT se analizó por tanto en función de los siguientes subgrupos:

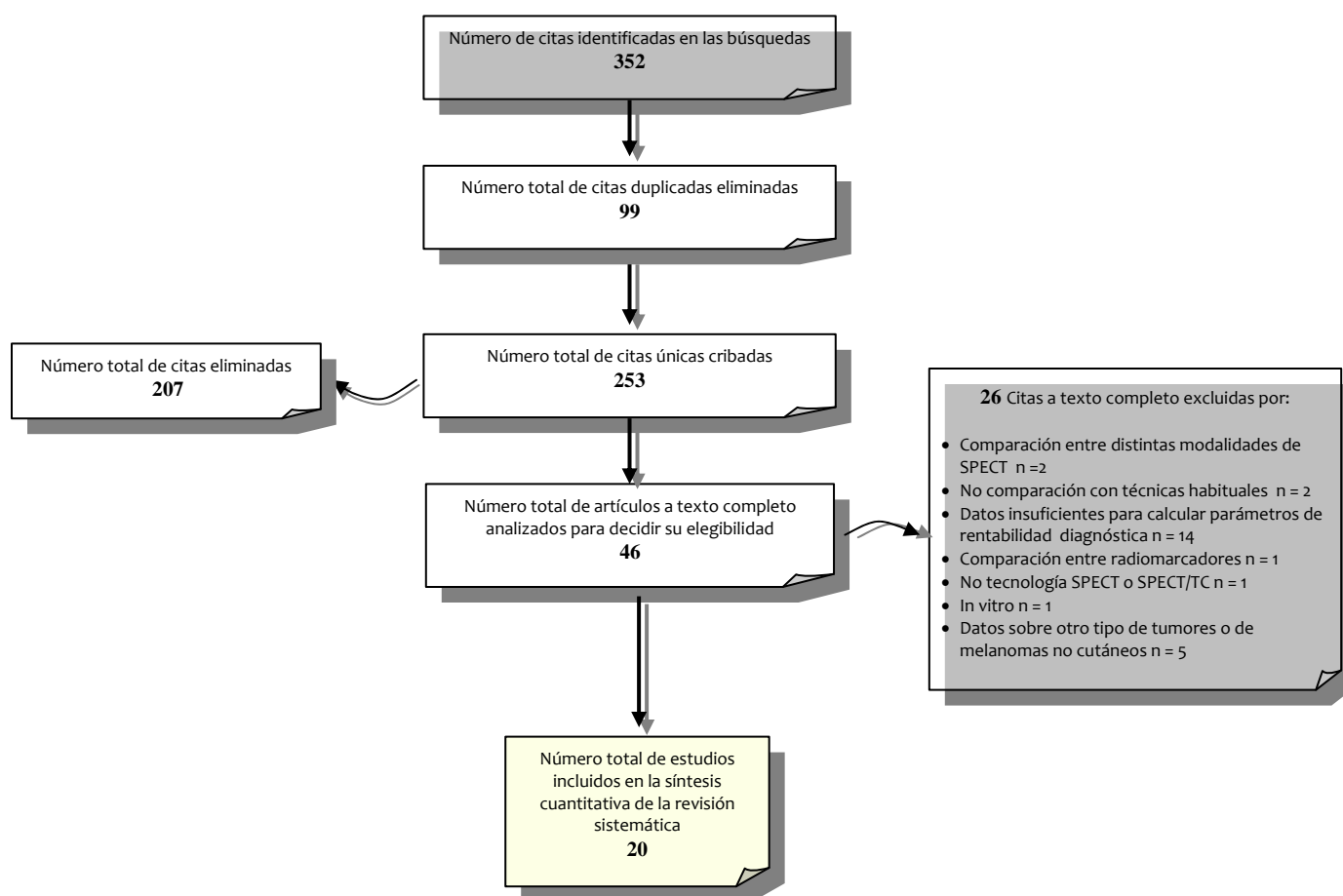
- SPECT según cegamiento del personal evaluador de las pruebas de imagen.
- SPECT según posición del paciente.
- SPECT en función de radiomarcador utilizado.
- SPECT en función de población de estudio mixta.
- SPECT en pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda descrita se obtuvo un total de 352 citas relacionadas con la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC en la estadificación del cáncer de mama y melanoma, de las cuales 99 referencias fueron excluidas por encontrarse duplicadas. De las 253 referencias restantes, 207 fueron excluidas tanto por hacer referencia a ensayos clínicos en proceso de elaboración sin resultados concluyentes (11 citas) como por no estar relacionados directamente con el objeto de estudio de la presente revisión según el título, las palabras clave y el resumen (196 citas). Después del cribado inicial, 34 estudios fueron potencialmente relevantes por lo que fueron obtenidos a texto completo para ser revisados. Finalmente, 26 de estos estudios, entre ellos una revisión sistemática⁵⁵, cumplieron criterios de exclusión como la comparación entre distintas modalidades de SPECT, el análisis de otros tipos de tumores o de melanomas no cutáneos, o la no comparación con técnicas de imagen habituales, entre otros motivos detallados en la [Figura 1](#) y el [Apéndice 4](#). Finalmente se incluyeron 20 estudios que comparaban, de forma prospectiva, la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y/o la SPECT/TC con las pruebas convencionales de imagen en la determinación del estadio neoplásico del cáncer de mama y el melanoma. El índice de concordancia *Kappa* entre observadores para la selección de los estudios fue del 71%.

FIGURA 1: Diagrama de flujo PRISMA sobre la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.



Estudios incluidos

Los 20 estudios incluidos contenían información sobre la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC relevante para la presente revisión, 3 para pacientes con diagnóstico de melanoma^{56,58,67} y 17 estudios para pacientes con cáncer de mama. La mayoría de estos estudios analizaban los resultados de la SPECT (n = 15), mientras que el resto estudiaba la SPECT asociada a la TC (n = 5). Ninguno de ellos comparaba de forma simultánea ambas tecnologías con las PIC. Cinco trabajos estudiaron la rentabilidad diagnóstica de la modalidad SPECT *pinhole*, tres de ellos en pacientes con diagnóstico de melanoma⁵⁶⁻⁵⁸ y los dos restantes^{59,60} sobre pacientes con cáncer de mama. Un estudio⁶¹ empleó un detector de alta resolución que podía trabajar con una compresión moderada de la mama. En la [Tabla 3](#) se muestra el tipo de comparación establecida y el análisis realizado por cada uno de los estudios incluidos, según el abordaje del cáncer de mama o melanoma.

Tabla 3: Comparaciones y tipos de análisis empleados por los estudios incluidos.

	Prueba índice		Comparador				Resultado	
	SPECT	SPECT/TC	RM	Gammagrafía	PET	Eco/Mamografía	Paciente	Lesión
Estudios sobre cáncer de mama								
Becherer, 1997 ⁶²	√			√			√	√
Buscombe, 1999 ⁶³	√			√			√	
Danielson, 1999 ⁶⁴	√			√				√
De vincentis, 1997 ⁶¹	√			√			√	
Helbich, 1997 ⁶⁵	√		√	√				√
Lind, 1997 ⁶⁶	√			√			√	
Mucientes, 2009 ⁵⁷		√		√			√	√
Palmedo, 1996 ⁶⁸	√			√			√	
Schillaci, 1997 ⁶⁹	√			√			√	
Schillaci, 1997 (2) ⁷⁰	√			√				√
Schillaci, 2007 ⁷¹		√		√			√	
Spanu, 2000 ⁷²	√			√			√	
Spanu, 2001 ⁷³	√					√	√	
Spanu, 2003 ⁶⁰	√			√			√	
Spanu, 2007 ⁵⁹	√			√			√	
Strauss, 1982 ⁷⁴	√			√			√	

Tabla 3: Comparaciones y tipos de análisis empleados por los estudios incluidos.

	Prueba índice		Comparador				Resultado	
	SPECT	SPECT/TC	RM	Gammagrafía	PET	Eco/Mamografía	Paciente	Lesión
Estudios sobre cáncer de mama								
Uematsu, 2005 ⁷⁵	√				√			√
Estudios sobre melanoma								
Mucientes, 2008 ⁶⁷		√		√				√
Covarelli, 2007 ⁵⁸		√		√			√	
Even, 2003 ⁵⁶		√		√			√	

Todos los estudios establecían comparaciones directas entre la SPECT o SPECT/TC con alguna de las TIT: la RM (n = 1), la gammagrafía planar (n = 17), la PET (n = 1), la mamografía y la ecografía (n = 1). Seis de ellos realizaban comparaciones múltiples entre diferentes técnicas de imagen^{36,58-60,65,72}, aunque ninguno de ellos realizó comparaciones directas entre la SPECT o SPECT/TC y la TC (Tabla 3). En la mayoría de los estudios, los datos se presentaron en función del número de pacientes o *por paciente* (n = 13), en función del número de lesiones detectadas o *por lesión* (n = 5), o de ambas formas (n = 2) (Tabla 3). El número total de pacientes incluidos en el presente trabajo fue de 1585. En la Tabla 4 se muestra el número de pacientes y lesiones en función de los grupos de análisis principales.

Tabla 4: Número de estudios, pacientes y lesiones incluidos en los principales grupos de análisis.

Análisis	Número de estudios*	Número de pacientes/lesiones
Datos por paciente		
SPECT vs gammagrafía	12	921
SPECT/TC vs gammagrafía	3	42
Datos por lesión		
SPECT vs gammagrafía	5	1258 (233 pacientes)
SPECT vs RM	1	79 (74 pacientes)
SPECT vs PET	1	900 (15 pacientes)
SPECT/TC vs gammagrafía	2	65 (43 pacientes)

* El total no suma los 20 estudios incluidos debido a que algunos estudios contenían datos para SPECT y SPECT/TC o estaban expresados por paciente o por lesión. (vs): versus

Características de la población

Las características de las poblaciones de pacientes en los estudios incluidos se muestran en la [Tabla 5](#). El tamaño de la población de estudio osciló entre los 7 y los 303 pacientes con cáncer de mama (media 79), y entre los 19 y los 82 pacientes para los estudios sobre melanoma. La edad media de las poblaciones de estudio fue de 54 años, oscilando entre los 47 a los 85 años (media 54). En la mayoría de los casos la prueba de referencia fue el estudio histopatológico de las lesiones detectadas y, con menos frecuencia, el seguimiento clínico o por imagen (TC y RM). La estadificación neoplásica se realizó a nivel mamario en 6^{61-64,66,71} estudios, y fue ampliada a la región axilar en 7 estudios^{59,60,65,69,70,72,73}, siendo de cuerpo entero en los 7 estudios restantes^{56-58,67,68,74,75}.

Tabla 5: Características de las poblaciones de estudio de los trabajos incluidos

Autor, año	Rango de edad en años (media)	n	n para el análisis	Estudios previos para la sospecha de neoplasia	Prevalencia (%)	Localización de la prueba	Prueba de referencia
SPECT vs Gammagrafía							
Becherer, 1997 ⁶²	19-81 (50)	70	68	Exploración física, mamografía y gammagrafía.	30	Local (Región mamaria)	Estudio Histopatológico
Buscombe, 1999 ⁶³	38-72 (52)	24	24	Mamografía o exploración física.	54	Local (Región mamaria)	Estudio Histopatológico
Danielson, 1999 ⁶⁴	35-82 (57)	26	34 [§]	Exploración físicas y/o mamografía.	NI	Local (Región mamaria)	Estudio Histopatológico
De vicentis, 1997 ⁶¹	NI	7	7	Mamografía.	NI	Local (Región mamaria)	Estudio Histopatológico
Lind, 1997 ⁶⁶	26-77 (52)	137	84	Estudio clínico, mamografía, ecografía de alta resolución y RM con gadolinio.	34	Local (Región mamaria)	Estudio Histopatológico
Palmedo, 1996 ⁶⁸	22-81 (55)	54	54	Exploración física o mamografía.	44	Cuerpo entero	Estudio Histopatológico
Schillaci, 1997 ⁶⁹	32-75 (NI)	49	49	NI	42	Loco-regional (Región mamaria y axilar)	Estudio Histopatológico
Schillaci (2), 1997 ⁷⁰	34-74 (57)	63	42 [§]	Mamografía.	30	Loco-regional (Región mamaria y axilar)	Estudio Histopatológico
Spanu, 2000 ⁷²	32-78 (56)	112	100	Mamografía y/o exploración física y biopsia.	53	Loco-regional (Región mamaria y	Estudio Histopatológico

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

Tabla 5: Características de las poblaciones de estudio de los trabajos incluidos

Autor, año	Rango de edad en años (media)	n	n para el análisis	Estudios previos para la sospecha de neoplasia	Prevalencia (%)	Localización de la prueba	Prueba de referencia
						axilar)	
Spanu, 2003 ⁶⁰	32-75 (NI)	188	179	Exploración física mamaria y mamografía, en algunos casos además, a ecografía.	41	Loco-regional (Región mamaria y axilar)	Estudio Histopatológico
Spanu, 2007 ⁵⁹	33-82 (NI)	87	76	Exploración clínica, mamografía y/o ecografía.	36	Loco-regional (Región mamaria y axilar)	Estudio Histopatológico
Strauss, 1982 ⁷⁴	NI	145	130 ^{&}	NI	59	Cuerpo entero	Seguimiento por imagen (TC) en las cuatro semanas posteriores
SPECT/TC vs Gammagrafía							
Covarelli, 2007 ⁵⁸²	36-82 (62)	303	4	NI	NI	Cuerpo entero	Estudio histopatológico
Even, 2003 ⁵⁶²	19-81 (52)	34	28	NI	NI	Cuerpo entero	Estudio histopatológico
Mucientes, 2008 ⁶⁷²	34-76 (56)	25	34 [§]	NI	NI	Cuerpo entero	Estudio histopatológico
Mucientes, 2009 ⁵⁷	14-83 (57)	18	18	NI	NI	Cuerpo entero	Estudio histopatológico
Schillaci, 2007 ⁷¹	27-78 (NI)	53	53	Mamografía.	69	Local (Región mamaria)	Estudio Histopatológico
SPECT vs RM							
Helbich, 1997 ⁶⁵	19-85 (47)	74	73 [§]	Estudios de imagen (mamografía y ecografía) y/o exploración física.	70	Loco-regional (Región mamaria y axilar)	Estudio histopatológico
SPECT vs Ecografía y mamografía							
Spanu, 2001 ⁷³	32-75 (55)	101	97	Biopsia en 91 casos y biopsia por aguja fina en el resto.	36	Loco-regional (Región mamaria y axilar)	Estudio Histopatológico
SPECT vs PET							
Uematsu, 2005 ⁷⁵	39-68 (53)	15	900 [§]	NI	NI	Cuerpo entero	TC multidetector, RM y seguimiento

Tabla 5: Características de las poblaciones de estudio de los trabajos incluidos

Autor, año	Rango de edad en años (media)	n	n para el análisis	Estudios previos para la sospecha de neoplasia	Prevalencia (%)	Localización de la prueba	Prueba de referencia
							clínico.

NI: No informada.

⁵ Número de lesiones.

⁸ Sólo 5 pacientes tenían diagnóstico de cáncer de mama, pero los resultados no se exponen para este subgrupo de pacientes.

⁷ Estudios sobre pacientes con diagnóstico de melanoma, el resto corresponden a cáncer de mama.

Calidad Metodológica

Los 20 estudios incluidos fueron sometidos a lectura crítica y posterior evaluación mediante la aplicación de la herramienta QUADAS. Los resultados de dicha evaluación y las deficiencias halladas según estos criterios para cada uno de los estudios se recogen en el [Apéndice 3](#). Aproximadamente, una tercera parte (n = 7) de los estudios incluidos^{56-59,64,67,72} fueron considerados estudios que incluían un espectro representativo de la población real. En estos estudios, los pacientes fueron seleccionados por series consecutivas o se incluyeron en el estudio todos los pacientes que necesitaron exploración diagnóstica dentro de un determinado periodo de tiempo. En el resto de trabajos, el método de selección de pacientes fue indeterminado o los pacientes estudiados no fueron representativos de aquellos que de forma habitual se someten a un proceso diagnóstico para la estadificación de cáncer de mama o melanoma. Por otra parte, se analizaron poblaciones de estudio en las que existía sospecha de cáncer de mama o melanoma en 6 estudios^{59,60,63-66} frente a los 10 estudios^{36,56-58,61,67-72,74,75} en los que los pacientes tenían confirmación histológica de los diagnósticos de uno o de ambos tipos de neoplasias. En dos de los estudios^{61,62} este aspecto no quedó lo suficientemente claro.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron definidos con claridad en 11^{59,60,64-70,72,73} de los 20 estudios, quedando indeterminados en el resto.

La mayor parte de los estudios utilizaron una prueba de referencia aceptable (n= 18) mediante estudio histopatológico de muestras quirúrgicas o seguimiento clínico. Dos estudios^{74,75} emplearon técnicas de imagen (TC o RM) para definir la estadificación real de los pacientes incluidos.

En todos los estudios la realización de la SPECT o SPECT/TC tuvo lugar antes de la realización del estudio histopatológico. El tiempo de retraso entre la prueba índice y la de referencia fue inferior a 30 días en 9 estudios, en el resto de trabajos, el tiempo de retraso no fue especificado (n = 10) o fue superior al mes⁷⁵ (49 días). Puesto que tanto la SPECT como la gammagrafía comparten radiotrazador, ambas pruebas se realizaron de forma consecutiva en todos los estudios.

En la mayoría de los estudios (n = 14) se informó sobre la realización de la prueba de referencia en todos los pacientes evitando así un sesgo de verificación parcial. Sin embargo, con frecuencia no quedó claro si esto era un criterio para participar en el estudio, ya que los pacientes que no eran sometidos a la prueba de referencia se excluían del estudio y no se mencionaban durante la exposición de los resultados obtenidos. El resto de estudios^{62,65,66,68,75} cometió un sesgo de verificación parcial, puesto que tan sólo practicó la prueba de referencia a una parte de la población de estudio no seleccionada al azar o lo hizo en grupos de pacientes distintos⁵⁸. Los resultados obtenidos por la SPECT o SPECT/TC pueden haber tenido cierta influencia en la forma o intensidad del seguimiento posterior de los pacientes (sesgo de verificación diferencial). Sin embargo, y puesto que la mayoría de los estudios utilizaron el análisis histopatológico como prueba de referencia, este sesgo sería de poca importancia.

El sesgo de incorporación, es decir, la inclusión de los resultados de la prueba índice como parte de la prueba de referencia, puede haber jugado algún papel en dos de los estudios^{74,75}. Los hallazgos de la SPECT y SPECT/TC podrían haber tenido cierta influencia en el diagnóstico final. Sin embargo, la influencia relativa de los resultados de la SPECT o SPECT/TC en comparación con los obtenidos mediante seguimiento posterior, junto al posible cegamiento, podrían limitar el tamaño de este sesgo.

La descripción de la ejecución tanto de la prueba índice fue suficientemente detallada como para permitir su reproducibilidad en todos los estudios incluidos a excepción de dos^{61,74} abordando específicamente aspectos relacionados con el tipo de gammacámara utilizada, la posición del paciente, la dosis de radiomarcador y el tiempo transcurrido desde su administración hasta la realización de las pruebas, así como el tipo de proyecciones y matriz empleadas. La interpretación de los resultados histopatológicos sin embargo, sólo fue lo suficientemente detallada en 6 estudios^{59,60,65,67,72,73}, siendo irreproducible en el resto de trabajos.

El cegamiento durante la interpretación de la SPECT y SPECT/TC a los resultados obtenidos por la prueba de referencia quedó reflejado de forma explícita en 11 trabajos^{59,60,62-65,68,70-73}. En el resto de estudios no se indicó de forma explícita la presencia de cegamiento a la hora de interpretar los resultados de las pruebas índice. La interpretación de los resultados obtenidos por la SPECT o la SPECT/TC se cegó de forma natural puesto que al tratarse de estudios prospectivos el diagnóstico de la prueba de referencia se asignaba después de la realización de la SPECT o SPECT/TC durante el seguimiento de los pacientes. El cegamiento para la interpretación de la prueba de referencia no se realizó en dos estudios^{69,70} y fue difícil de determinar en el resto de trabajos incluidos.

Ninguno de los estudios incluidos refería de forma explícita la interpretación de los resultados de la SPECT o SPECT/TC con el conocimiento de información clínica relevante (historia clínica previa del paciente y resultados de pruebas de imagen previas). En 7 estudios^{59,60,62-65,72} los profesionales encargados de evaluar los resultados obtenidos por la SPECT o SPECT/TC desconocían la información clínica relevante. Esto pudo conllevar en estos estudios a una infraestimación de la evaluación de la rentabilidad diagnóstica añadida de la SPECT o SPECT/TC en la práctica clínica habitual.

Los resultados obtenidos en los estudios fueron interpretables, determinados y directos en todos los trabajos a excepción de uno⁵⁶ en el que el establecimiento de subgrupos dificultó el proceso de la extracción de datos para la elaboración de las tablas de evidencia.

Características y calidad metodológica de las tecnologías SPECT y SPECT/TC empleadas

Los resultados de calidad de los tres principales factores considerados claves para evaluar la calidad de la técnica se muestran en el [Apéndice 3](#). Las características y los determinantes de calidad empleados en la aplicación de las tecnologías SPECT y SPECT/TC empleadas en los estudios incluidos se muestran en el [Apéndice 3](#). La maquinaria SPECT y SPECT/TC se consideró estándar en todos los estudios incluidos. Sólo 6 de los 20 estudios^{57,59,60,63,67,71}, informaron acerca del empleo de la corrección de la atenuación de las imágenes obtenidas, no realizándose en el resto o no informando sobre la misma. La interpretación y el establecimiento de la definición de prueba positiva se hizo en función de criterios de inspección visual en todos los estudios incluidos, de las imágenes resultantes se realizó por dos revisores independientes. En ninguno de ellos se recoge el empleo de métodos cuantitativos con este fin. El cumplimiento de los procedimientos de control y calidad del radiomarcador y la prueba índice se indicó de forma explícita en 7 trabajos^{60,68-73}, en los restantes 13 estudios no se hace ningún tipo de referencia a este aspecto. El tiempo transcurrido desde la administración intravenosa del radiofármaco y la adquisición de las imágenes SPECT o SPECT/TC se consideró adecuado en todos los estudios en el que se informaba sobre el mismo a excepción de dos^{62,64} en el que dicho intervalo de tiempo resultó ser demasiado prolongado. En los 7 estudios restantes no se pudo evaluar este ítem por falta de información. La posición del paciente fue adecuada en función de los criterios de evaluación establecidos en esta revisión en 5 de los 20 estudios incluidos^{58,60,65,66,74} en 12 trabajos no se consideró adecuada puesto que se estudió a los pacientes en una única posición (prono), y en tres estudios no se aportaron datos al respecto por lo que este ítem no pudo ser evaluado^{56,57,75}. La metodología empleada para reconstruir las imágenes obtenidas por SPECT y SPECT/TC fue la retroproyección filtrada en 11 estudios^{45,56-60,62,63,65,67,72,73}, quedando indeterminada en 5 estudios^{61,66,68,71,74} y

siendo variada en los restantes 4 estudios^{64,69,70,75}. El ^{99m}Tc sestaMIBI fue empleado como radiomarcador en 8 estudios^{61-65,68-70}, mientras que 6 de los estudios restantes utilizaron el ^{99m}Tc tetrofosmin^{59,60,66,71-73}. En el resto de los estudios se utilizaron radiomarcadores con tecnecio asociado a distintas moléculas de nanocoloides. La dosis de estos radiomarcadores osciló entre 19 y 740 MBq, ninguna de ellas ajustadas en función al peso del paciente. En un estudio no se informó sobre la dosis de radiomarcador utilizada⁵⁸.

Resultados sobre rentabilidad diagnóstica entre pruebas

Un total de 1585 pacientes fueron sometidos a SPECT o SPECT/TC con el objetivo de determinar el estadio del cáncer de mama o melanoma que padecían. A continuación se presentan los resultados para cada uno de los objetivos, expresados *por paciente* y *por lesión*.

SPECT en comparación con Gammagrafía

Resultados por paciente

Doce estudios compararon de forma directa los resultados obtenidos por la SPECT en su modalidad tradicional con los obtenidos por la gammagrafía en función del número de pacientes estudiados, todos ellos destinados a la estadificación del cáncer de mama y ninguno para la estadificación de melanomas^{59-63,66,68,69,71-74}. Uno de los estudios⁷⁰ proporcionó además los datos obtenidos por la gammagrafía planar en función de la posición del paciente durante la realización de la prueba (prono y supino), y tanto para la detección del tumor primario y como de la afectación ganglionar linfática, por lo que el número de resultados considerados para el análisis de la rentabilidad diagnóstica de la gammagrafía planar fue de 14. La [Figura 2](#) muestra los datos de los estudios individuales de forma pareada y la [Figura 3](#) muestra las curvas ROC para los estudios que comparan SPECT con gammagrafía planar. En estos estudios, SPECT consiguió valores de sensibilidad acumulada significativamente mayores (89%, 95% intervalo de confianza (IC) 86%-92%) en comparación con la gammagrafía (66%, 95% IC 61%-70%), (sensibilidad relativa 0,24, 95% IC 0,08-0,37 con un valor de $p=0,0032$). La especificidad de la SPECT resultó inferior a la obtenida por la gammagrafía (89%, 95% IC 86%-91% versus 92%, 95% IC 89%-94%, especificidad relativa -0,02 95% IC (-0,18)-0,13, $p=0,752$), aunque esta diferencia no alcanzó un valor de p estadísticamente significativo ($p=0,756$).

Fig 2. Datos por paciente para la rentabilidad diagnóstica de la SPECT (en su modalidad tradicional) en comparación con la gammagrafía.

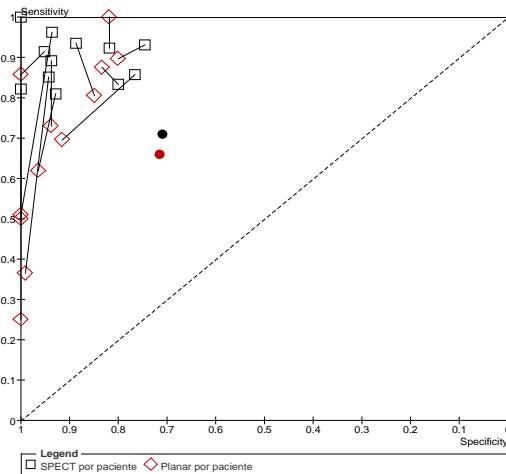
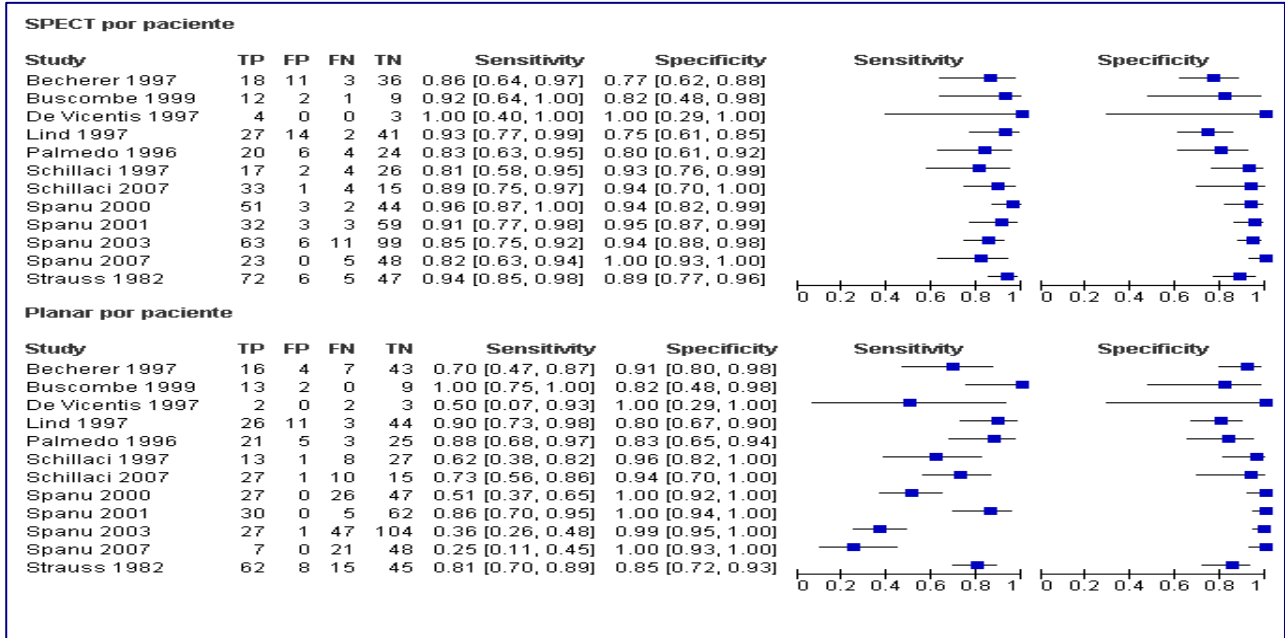


Fig 3. Curva ROC para estudios que comparaban la rentabilidad diagnóstica de la SPECT en función del número de pacientes frente a la gammagrafía para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Análisis de sensibilidad

Cuando la comparación se establecía entre SPECT y la gammagrafía considerando únicamente los estudios en los que la prueba de referencia se practicaba en toda la población o en una muestra al azar de la misma, (n = 2)^{59,72} SPECT resultó más sensible de forma significativa que la gammagrafía (93%, 95% IC 88%-97% vs 42%, 95% IC 31%-53%, sensibilidad relativa 0,51, 95% IC 0,23-0,81, p= 0,007) pero no hubo un incremento significativo de la especificidad (95%, 95% IC 91%-98% vs 100%, 95% IC 96%-100%, especificidad relativa 0,04, 95% IC (-1,24)-1,16, p=0,927). La sensibilidad de la SPECT (en cualquiera de sus modalidades) en comparación con la obtenida por la gammagrafía teniendo en cuenta los estudios que únicamente estudiaron la modalidad P-SPECT (n= 4)^{58-60,72} fue significativamente superior a la obtenida por la gammagrafía (94%, 95% IC 90%-97% vs 39%, 95% IC 31%-47%,

sensibilidad relativa 0,55, 95% IC 0,32-0,77, $p=0.0024$), aunque la especificidad obtenida fue significativamente más elevada para la gammagrafía (99%, 95% IC 97%-100% vs 93%, 95% IC 89%-96%, especificidad relativa -0,06, 95% IC (-0,08)-0,03, $p=0.0045$). Los datos relativos a los datos del análisis de sensibilidad se muestran en el Apéndice 5.

Resultados por lesión

El análisis por lesión se elaboró a partir de los datos obtenidos por 5 estudios que comparaban la rentabilidad diagnóstica de la SPECT con la gammagrafía^{62,64,65,70,75}. Para estos estudios no hubo diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad para la SPECT en comparación con la gammagrafía (84%, 95% IC 79%-88% vs 76%, 95% IC 70%-81%, sensibilidad relativa 0.28, 95% IC (-0.07)-0.23, $p=0.283$) ni en la especificidad de ambas (96%, 95% IC 94%-97% versus 84%, 95% IC 79%-88%, especificidad relativa 0.11, 95% IC (-0.24)-0.47, $p=0.487$). La [Figura 4](#) muestra los datos de los estudios individuales y la [Figura 5](#) muestra las curvas ROC para los estudios que comparan SPECT con gammagrafía planar.

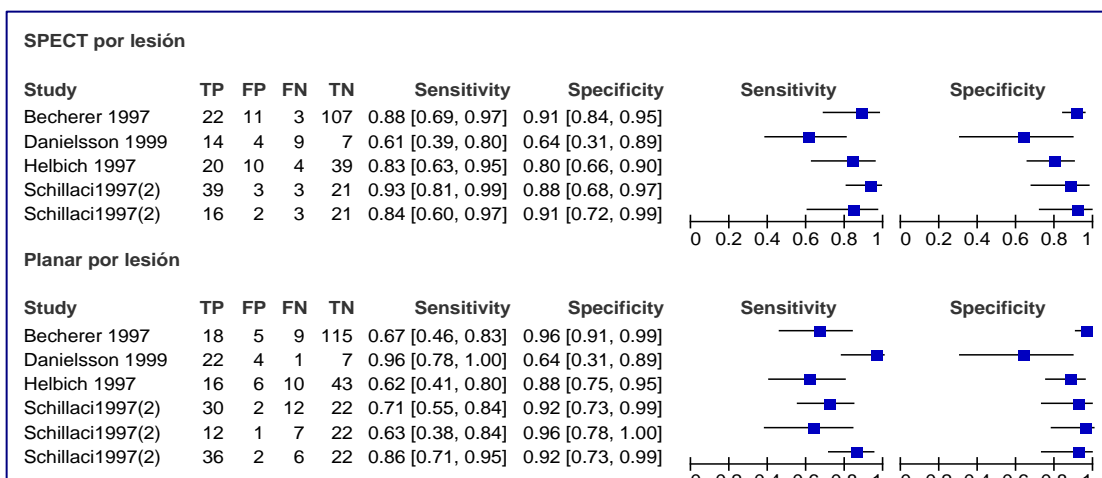


Fig. 4. Datos por lesión para la rentabilidad diagnóstica de la SPECT (en su modalidad tradicional) en comparación con la gammagrafía.

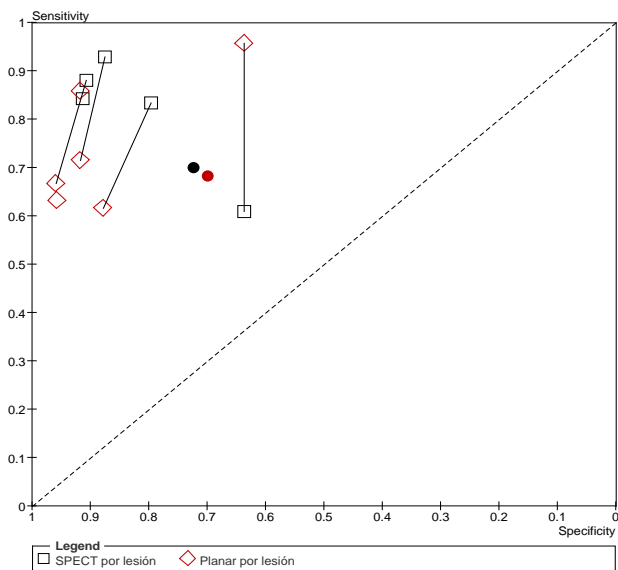


Fig. 5. Curva ROC para estudios que comparaban la rentabilidad diagnóstica de la SPECT en función del número de lesiones encontradas frente a la gammagrafía para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

SPECT en comparación con Resonancia magnética

Un estudio⁶⁵ comparó la rentabilidad diagnóstica del SPECT frente a la obtenida por la RM y lo hizo en función del número de lesiones detectadas. La RM se practicó a cuerpo entero, en un total de 74 pacientes y mostró una sensibilidad del 97% (95% IC 83%-100%) y una especificidad del 82%(95% IC 68%-91%) para la RM en comparación con la sensibilidad (83%, 95% IC 63%-95%) y especificidad (80%, 95% IC 66%-90%) obtenidas por la SPECT. Debido a que tan sólo un estudio analizó esta comparación no se pudo realizar un metaanálisis en este subgrupo de estudios. La [Figura 6](#) muestra los datos sobre rentabilidad diagnóstica de la SPECT en comparación con los obtenidos por la RM.

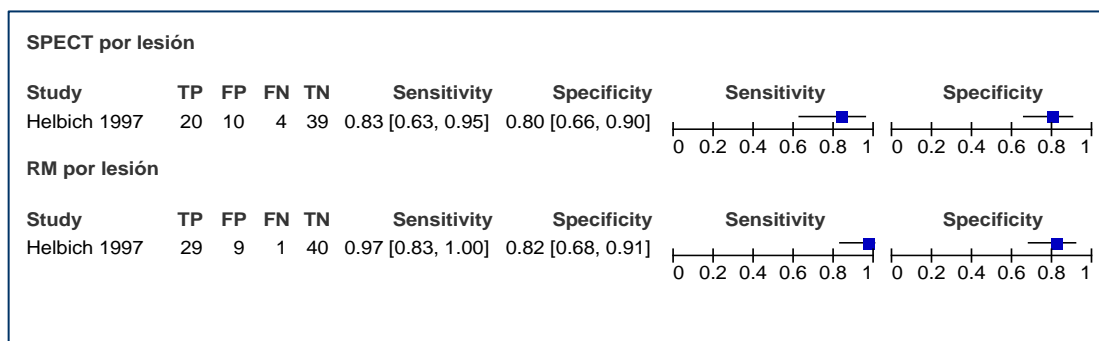


Fig. 6. Datos por lesión para la rentabilidad diagnóstica de la SPECT en comparación con la RM

SPECT en comparación con PET

El estudio⁷⁵ que realizó un análisis por lesión comparando la rentabilidad diagnóstica obtenida por la SPECT frente a la PET en un total de 15 pacientes mostró valores de sensibilidad del 85% (95% IC 79%-90%) y del 17% (95% IC 11%-23%), respectivamente, y del 99% (95% IC 98%-100%) y 100% (95% IC 100%-100%) para la especificidad, respectivamente. Debido a que tan sólo un estudio analizó esta comparación no se pudo realizar un metaanálisis en este subgrupo de estudios. La [Figura 7](#) muestra los datos sobre rentabilidad diagnóstica de la SPECT en comparación con los obtenidos por la RM.

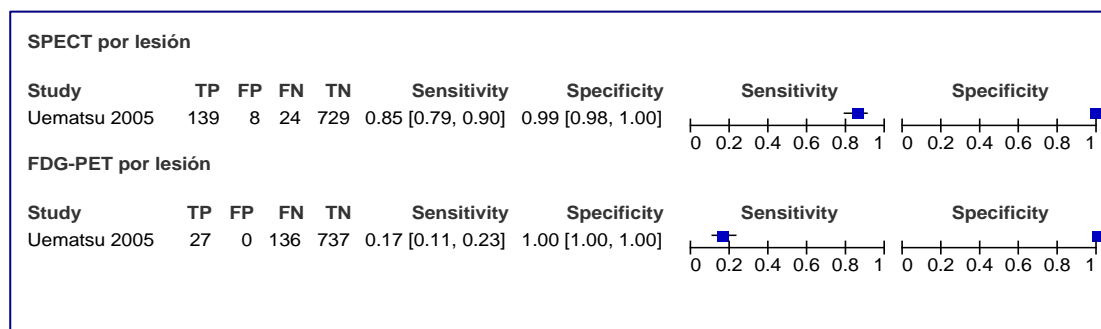


Fig. 7. Datos por lesión para la rentabilidad diagnóstica de la SPECT en comparación con la PET

SPECT en comparación con la ecografía y mamografía

Los estudios que analizaron esta comparación no proporcionaron datos sobre los parámetros de rentabilidad diagnóstica de la ecografía o la mamografía por lo que no se pudo realizar un metaanálisis que comparara sensibilidad y especificidad de los mismos.

SPECT/TC en comparación con Gammagrafía

Resultados por paciente

Tres estudios⁵⁶⁻⁵⁸ compararon la rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC frente a la gammagrafía en un análisis por paciente. Sin embargo, la ausencia de datos relativos a los falsos positivos y negativos y verdaderos negativos proporcionados por estos estudios hizo imposible el metaanálisis de los mismos. La sensibilidad fue del 100% en todos los casos y la especificidad no se pudo estimar a excepción de uno de ellos⁵⁶ en el que dicha especificidad fue del 10%. La [Figura 8](#) muestra los datos sobre rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC en comparación con los obtenidos por la gammagrafía.

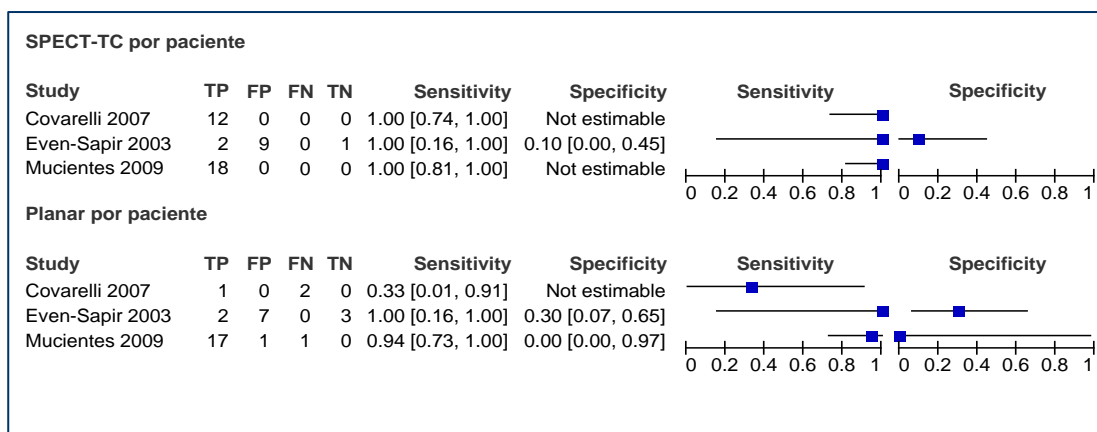


Fig. 8. Datos por paciente para la rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC en comparación con la gammagrafía

Análisis de sensibilidad

En todos los estudios en los que la SPECT/TC se comparó con la gammagrafía la selección de pacientes fue de forma consecutiva, por lo que no se pudo llevar a cabo el análisis de sensibilidad.

Resultados por lesión

Tan sólo dos estudios^{57,67} realizaron un análisis por lesión de la rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC frente a la gammagrafía planar. Sin embargo, dada la escasez de estudios y la el valor nulo de varios de los datos necesarios para el cálculo de los parámetros de rentabilidad diagnóstica, el metaanálisis de los mismos no pudo llevarse a cabo. La [Figura 9](#) muestra los datos por lesión sobre rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC en comparación con los obtenidos por la gammagrafía.

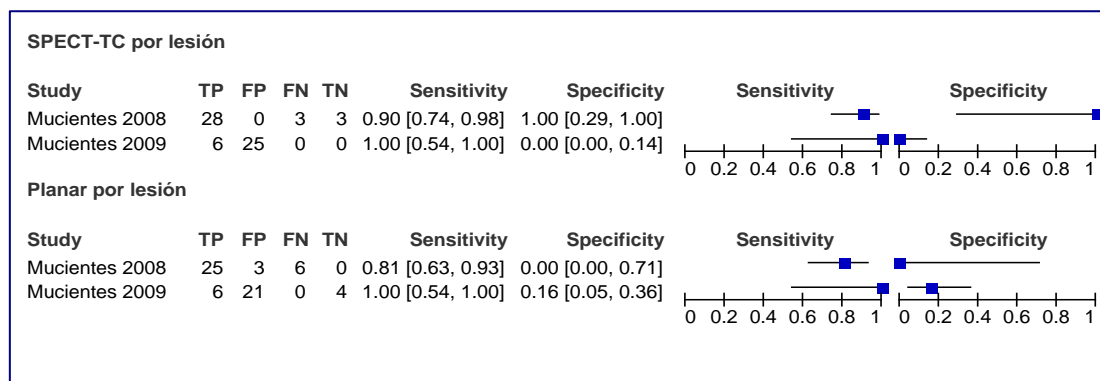


Fig. 9. Datos por lesión para la rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC en comparación con la gammagrafía

SPECT/TC en comparación con otras técnicas de imagen

Ningún estudio de los incluidos comparó la rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC con la RM o la PET.

Resultados sobre rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC

Resultados por paciente

Los resultados por paciente se presentaron para la SPECT en 12 estudios y en 5 estudios para la SPECT/TC. La sensibilidad global obtenida para la SPECT considerando los datos proporcionados por los estudios que analizaron la modalidad P- SPECT y SPECT/TC (n= 10), fue superior a la obtenida por la gammagrafía planar de forma significativa (90%, 95% IC 88%-93% vs 66%, 95% IC 61%-70%, sensibilidad relativa 0,24, 95% IC 0,12-0,37, p= 0,0004). La especificidad global fue superior para la gammagrafía en comparación con la SPECT, SPECT/TC y P-SPECT (92%, 95% IC 89%-94% vs 89%, 95% IC 86%-91% versus, especificidad relativa 0,02, 95% IC (-0,18)-0,13, p= 0,729). Los datos del estudio utilizados para el cálculo de la sensibilidad y especificidad totales y las figuras con los resultados de rendimiento de la prueba se muestran en la [Figura 10](#) del [Apéndice 5](#).

Resultados por lesión

Según el análisis por lesión, la sensibilidad y especificidad media para la SPECT (n=5) fue del 84%, (95% IC 79%-88%) y la especificidad de 96% (95% IC 94%-97%). Cuatro estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la SPECT/TC en función de un análisis por lesión, en los que debido al valor nulo de varios de los datos necesarios para realizar el análisis, no se pudo calcular la sensibilidad y especificidad acumulada. Los datos de los estudios usados para el cálculo de la sensibilidad y especificidad general se muestran en la [Figura 11](#) del [Apéndice 5](#).

Modificación del rendimiento diagnóstico de la SPECT

Se realizaron análisis posteriores del rendimiento diagnóstico de la SPECT para investigar los factores que podían tener influencia en el rendimiento diagnóstico de la prueba. El análisis de subgrupos no fue realizado para la SPECT/TC debido a que estos datos fueron muy limitados.

SPECT y el conocimiento de los evaluadores sobre hallazgos clínicos previos

En 10 estudios^{56-58,61,65-67,69,74,75}, los evaluadores de la SPECT fueron cegados a la información sobre los resultados obtenidos por exámenes y pruebas de imagen previos. En los restantes 10 estudios, no quedó indeterminado si los evaluadores habían tenido conocimiento de los hallazgos previos. No hubo diferencias significativas en cuanto a la especificidad de la SPECT en comparación con la gammagrafía (92%, IC 88%-94% vs 97%, IC 95%-99%, especificidad relativa -0.05, 95% IC (-0.14)-0.03, $p= 0.216$), pero sí en cuanto a la sensibilidad, siendo en este caso mayor para la gammagrafía (88%, 95% IC 84%-92% vs 55%, 95% IC 49%-62%, sensibilidad relativa 0,33, $p = 0.007$). Las figuras con los resultados obtenidos se muestra en la [Figura 11](#) del [Apéndice 5](#).

SPECT y posición del paciente durante la realización de la prueba

No se observaron diferencias significativas al excluir del análisis los estudios en los que la posición del paciente durante la realización de la prueba era en supino ($n= 5$)^{59,61,62,69,73} al comparar la SPECT en cualquiera de sus modalidades con la gammagrafía (sensibilidad 46%, 95% IC 43%-49% vs 42%, 95% IC 38%-46% , sensibilidad relativa 0,04, 95% IC (-0,14)-0,22) y especificidad 43%, 95% IC 34%-53% vs 75%, 95% IC 68%-82%, especificidad relativa - 0,32, 95% IC (-0,61)-0,02, $p= 0,035$). Las figuras con los resultados obtenidos se muestra en la [Figura 12](#) del [Apéndice 5](#).

SPECT y radiofármaco utilizado para la realización de la prueba

La exclusión del análisis de los estudios que utilizaron radiofármacos distintos de ⁹⁹Tc Sestamibi, dio lugar a una sensibilidad por paciente para la SPECT (en cualquiera de sus modalidades) significativamente superior a la obtenida por la gammagrafía (90%, 95% IC 87%-93% vs 59%, 95% IC 53%-64%, sensibilidad relativa 0,31, 95% IC 0,14-0,47, $p= 0.0005$). La especificidad por paciente obtenida por la gammagrafía planar en este análisis, sin embargo, fue significativamente superior a la obtenida por la SPECT en cualquiera de sus modalidades (92%, 95% IC 89%-94% vs 96%, 95% IC 93%-98%, especificidad relativa 0,31, 95% IC 0,15-0,47, $p= 0.0005$).

SPECT y población de estudio mixta

Un estudio⁷⁴ analizó una muestra de pacientes con diagnósticos oncológicos variados, entre los que 5/145 (3%) pacientes incluidos estaban diagnosticados de cáncer de mama. Debido a que la asunción de los resultados sobre rentabilidad diagnóstica podrían sesgar las estimaciones globales, se decidió crear un subgrupo de análisis en el que este estudio quedara excluido. La diferencia observada entre las sensibilidades por paciente

obtenida en este caso por la SPECT en cualquiera de sus modalidades fue superior de forma significativa en comparación con la gammagrafía (90%, 95% IC 87%-93% vs 61%, 95% IC 56%-66%, sensibilidad relativa 0.29, 95% IC 0.15-0.42, $p=0.0002$), no hallándose diferencias significativas en cuanto a la especificidad (89%, 95% IC 86%-91% vs 91%, 95% IC 90%-95%, especificidad relativa -0.03, 95% IC (-0.20)-0.13, $p=0.655$).

SPECT y pacientes con diagnóstico confirmado

Ocho estudios analizaron poblaciones de estudio basadas en mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de mama., de los cuales siete comparaban los resultados del SPECT o SPECT/TC frente a los obtenidos por la gammagrafía. Los resultados de los cinco estudios que se pudieron metaanalizar mostraron diferencias significativas en relación a la sensibilidad o especificidad por paciente para este tipo de comparación (91%, 95% IC 85%-94% vs 81%, 95% IC 73%-86%, sensibilidad relativa 0,1, 95% IC (-0,67)-0,26, $p=0,2057$ para la sensibilidad y 87%, 95% IC 80%-92% vs 89%, 95% IC 82%-93%, especificidad relativa -0,01, 95% IC (-0,6)-0,58, $p=0,947$ para la especificidad, ambas respectivas) en este subgrupo de análisis. Las figuras con los resultados obtenidos se muestra en la [Figura 13](#) del [Apéndice 5](#).

SPECT y cáncer de mama vs melanoma

De los tres estudios que analizaron poblaciones de estudio con melanoma, sólo uno proporcionó datos suficientes sobre el número de casos verdaderos negativos y falsos positivos y negativos para poder ser analizado, por lo que los parámetros de rentabilidad diagnóstica no se pudieron conocer para este subgrupo de análisis.

DISCUSIÓN

Resultados principales

SPECT comparado con las técnicas de imagen tradicionales

En esta revisión, se han identificado veinte estudios en la literatura sobre la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC para la estadificación de pacientes con cáncer de mama y melanoma en comparación con las TIT.

La SPECT, tanto en su modalidad tradicional como en la P-SPECT, fue comparada con la gammagrafía en doce estudios incluidos en este trabajo. El análisis por paciente de los resultados derivados de la realización de la SPECT obtuvo estimaciones absolutas de la sensibilidad en torno al 25% superiores para SPECT en comparación con la gammagrafía siendo estas diferencias estadísticamente significativas. A diferencia de lo que ocurrió en el análisis por paciente, la especificidad para la SPECT en comparación con la obtenida por la gammagrafía fue superior en el análisis por lesión, aunque de forma no significativa. Los resultados basados en el número de lesiones fueron incongruentes con los resultados obtenidos por el número de pacientes y no se encontraron diferencias significativas entre ellos. Los datos obtenidos en función del número de lesiones se consideran menos fiables que los obtenidos en función del número de pacientes y pueden reflejar más la capacidad de la prueba para estatificar que el propio diagnóstico de la enfermedad. Los resultados sobre especificidad mostraron una tendencia de la gammagrafía a obtener mayores valores para este parámetro en comparación con la SPECT, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En comparación con la RM, la sensibilidad y especificidad por lesión fue mayor que la obtenida por la SPECT, al igual que ocurrió al comparar la especificidad de la PET frente a la SPECT. Sin embargo, ninguna de estas diferencias pudo ser analizada debida al escaso número de estudios que establecían este tipo de comparación.

Es difícil conocer el grado de influencia sobre los resultados obtenidos de la distinta metodología utilizada a la hora de realizar estimaciones sobre la rentabilidad diagnóstica de la SPECT considerando los estudios que utilizaban P-SPECT y SPECT/TC. No obstante los resultados hallados tras el análisis de la SPECT de forma tradicional en comparación con la derivada de la inclusión de sus distintas modalidades es muy similar y en ambos casos estadísticamente significativo, por lo que podría asumirse que dicha influencia es mínima.

A la vista de los resultados y aunque la mejora en la especificidad demostrada por las técnicas de diagnóstico de extensión convencionales como la gammagrafía y la PET las confirma como las técnicas diagnósticas de elección, la mejora de la sensibilidad mostrada tanto por la SPECT como por la SPECT/TC convierte a estas técnicas en herramientas útiles para el diagnóstico de confirmación de la estadificación del cáncer de mama y melanoma, principalmente en aquellos casos en los que las TIT no proporcionan resultados concluyentes o están contraindicadas.

Sin embargo, es necesaria cierta precaución a la hora de interpretar estos resultados, por el riesgo de sesgos asociados a cada uno de los estudios incluidos. La mayoría de los estudios no informaron sobre la comorbilidad de la población de estudio, y el método de selección de pacientes no siempre se describía de forma adecuada o incluso quedaba indeterminado. Ambos aspectos pueden haber tenido un impacto significativo tanto en las imágenes obtenidas como en los resultados del estudio. Lo mismo sucede con la ausencia de información sobre las características de los tumores primarios, ya que un estadio neoplásico avanzado implica una mayor probabilidad de enfermedad metastásica y tiene un impacto subsecuente en el diagnóstico de estos pacientes. No obstante, el 35% de los estudios incluidos analizó poblaciones de estudio consideradas representativas del espectro de pacientes que podrían tener la indicación de estadificación inicial en la práctica clínica. A pesar de que el reducido número de estudios disponibles en la literatura que comparan la SPECT con otras técnicas de imagen, puede limitar la interpretación de los resultados, la mejora consistente de la sensibilidad y especificidad de la SPECT hallada en comparación con la gammagrafía en el *análisis por paciente* proporciona una evidencia razonable para una potencial ventaja de la SPECT sobre la gammagrafía.

Factores modificadores de la rentabilidad diagnóstica de la SPECT

Aunque en general el grado de heterogeneidad entre los estudios incluidos en los análisis fue bajo, hubo ciertas circunstancias que podrían estar influyendo en los resultados obtenidos. Por ello, se realizó un análisis de subgrupos con la intención de identificar los potenciales factores modificadores que podrían haber causado la rentabilidad diagnóstica observada de la SPECT. No hubo diferencias aparentes en la rentabilidad diagnóstica de la SPECT en función de las diferentes posiciones del paciente (planar/supino), pero sí fueron significativas las diferencias encontradas en cuanto a la sensibilidad en función del radiofármaco utilizado (^{99}Tc), la población de estudio o la presencia de diagnóstico confirmado, la mayor parte en referencia a la sensibilidad. La SPECT tuvo una sensibilidad superior de forma significativa en comparación con la gammagrafía en estudios en los que los evaluadores conocían los datos clínicos previos de los pacientes en comparación con los estudios en los que se realizó cegamiento, no encontrándose diferencias significativas en relación a la especificidad de la SPECT en estos casos. Sin embargo, es difícil cerciorarse de que estas observaciones sean debidas a la significación estadística aleatoria o que puedan estar confundiendo con otros factores potencialmente modificadores. No obstante, debido a que es probable que numerosos factores estén implicados en la determinación de la rentabilidad diagnóstica de la SPECT, es difícil identificar factores específicos responsables de la heterogeneidad observada. Así, es posible que tanto la localización anatómica de las lesiones como el tipo histológico de tumor hubieran podido influir en los resultados, sin embargo, la ausencia de datos en relación a los mismos en la mayoría de los estudios limitó el análisis de estos subgrupos.

Los datos derivados del uso de la SPECT/TC para cada uno de los subgrupos de estudio tuvieron valores nulos para el número de verdaderos positivos y falsos positivos y negativos, limitando el análisis específico en función de la localización, por lo que no podemos conocer la influencia de estos factores sobre este tipo de tecnología.

Fortalezas y limitaciones

Una fortaleza de este trabajo es que ha incluido la mayoría de la literatura relevante. Esta revisión incluyó 7 de los 14 estudios (sólo los que cumplieron los criterios de inclusión) que habían sido incluidos en la mayoría de revisiones sistemáticas previas⁷⁶. El hecho de que este estudio actual se limitara a estudios en los que se comparara SPECT o SPECT/TC con las técnicas de imágenes tradicionales, motivó la exclusión de los otros 7 estudios restantes. El trabajo actual incluye 13 estudios adicionales, no considerados por revisiones previas, y que incluye por primera vez evidencia relacionada con el rendimiento diagnóstico de la SPECT/TC.

Otra fortaleza de este trabajo fue la naturaleza comparativa de la revisión. Las estimaciones de los valores para la rentabilidad diagnóstica pueden proporcionar información sobre el beneficio potencial de estas tecnologías. Sin embargo, el análisis comparativo directo permite una investigación apropiada de las posibles ventajas de la adopción de procedimientos como la SPECT o SPECT/TC sobre las estrategias diagnósticas convencionales. El uso de las comparaciones directas supone otra fortaleza de esta revisión. El amplio espectro de resultados obtenidos para la rentabilidad diagnóstica, especialmente para la SPECT, sugiere que hay otros mediadores importantes de la rentabilidad de la prueba que pueden influir en los resultados. En las comparaciones indirectas, en las que se comparan los resultados de diferentes estudios realizados sobre poblaciones de estudio distintas, la comparación de la SPECT y SPECT/TC pueden verse afectadas por multitud de factores relacionados con las poblaciones de estudio, los métodos y tecnologías empleadas. En las comparaciones directas, algunos de estos factores mediadores se evitan, ya que tanto la prueba índice como el comparador se llevan a cabo en la misma población y se emplean los mismos métodos de estudio. Aunque las comparaciones directas son las más adecuadas porque pueden eliminar la variabilidad entre estudios asociada a las comparaciones indirectas y porque constituyen la metodología recomendada para la realización de

metanálisis de pruebas diagnósticas, no todos los estudios aprovechan al máximo la naturaleza pareada de los datos obtenidos. Para que esto sea posible, es necesario presentar los datos de rentabilidad diagnóstica de los estudios primarios en un formato adecuado, por ejemplo con la clasificación conjunta de los resultados de las pruebas, algo que ocurre con muy poca frecuencia. Así, doce^{60,62,64,66-71,73-75} de los estudios incluidos en esta revisión presentaron datos en este formato.

Una posible limitación de esta revisión es que el análisis por subgrupos se desarrolló considerando el total de estudios, tanto los que analizaban la SPECT (n=16) como los que analizaban la SPECT/TC (n=4). Esto fue necesario puesto que el número de estudios analizaban la tecnología SPECT/TC fue muy limitado. Además, los resultados por subgrupos son difíciles de interpretar ya que no se pudo llevar a cabo el análisis entre pruebas (SPECT y SPECT/TC) por insuficiencia de datos sobre la SPECT/TC y desconocemos las ventajas diagnósticas actuales de cada una de estas tecnologías en diferentes contextos o poblaciones de estudio. Si estuvieran disponibles más datos, el análisis de las diferencias en la rentabilidad diagnóstica de la SPECT o SPECT/TC en relación a las pruebas convencionales en diferentes contextos o grupos de estudio podría resultar de utilidad para tomar decisiones sobre su uso en contextos específicos. Sin embargo, el escaso número de estudios incluidos (n=4) que analizaban la SPECT/TC y la escasa consistencia de sus resultados hace pensar que la influencia de los mismos sobre los resultados generales hayan sido mínimas. Otra limitación de este trabajo es el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios incluidos. El tamaño muestral medio de la mayoría de los estudios fue de 79 pacientes (7-303), de los cuales 921 y 42 pacientes constituyeron los grupos de análisis para SPECT y para SPECT/TC, respectivamente. Aunque el tamaño de las muestras haya podido limitar hasta cierto punto, la generalización de los resultados obtenidos, éste fue adecuado para detectar diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, puesto que los estudios que analizaban pacientes con melanoma fueron muy escasos, no se pudo llevar a cabo una valoración independiente sobre este subgrupo de pacientes.

Por otra parte, aunque la metodología empleada para llevar a cabo este trabajo se diseñó siguiendo las directrices de la última Declaración Prisma⁷⁷ para la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis, existen limitaciones metodológicas que se deberían tener en cuenta cuando se realizan revisiones sistemáticas sobre literatura diagnóstica. En el presente trabajo es posible haber cometido un sesgo de publicación ya que, a pesar de que la SPECT comenzó a estar disponible en la década de los 70, sus referencias en la literatura son muy escasas. El impacto que este sesgo tiene sobre los resultados de las revisiones de rentabilidad diagnóstica no se conoce en profundidad, ni tampoco se han desarrollado las herramientas para investigar este tipo de sesgo⁷⁸. Es posible, además, que se haya cometido un sesgo de selección, aunque la identificación de estudios potencialmente relevantes se llevó a cabo por dos revisores. Las limitaciones inherentes a la realización de una revisión sobre pruebas diagnósticas están relacionadas con el tipo de diseño, la información proporcionada y la tecnología empleada por los trabajos incluidos. En 11 de los estudios existe constancia de la existencia de cegamiento por parte de los profesionales que interpretaban las imágenes obtenidas por SPECT o SPECT/TC sobre los datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, quedando indeterminado en el resto. Esto pudo dar lugar a un sesgo de información que con frecuencia produce una sobreestimación de los resultados obtenidos puesto que en la práctica clínica estos datos están accesibles. No hay suficiente información en ocho de los estudios incluidos sobre si la selección de la población de estudio se hizo de forma consecutiva, lo que podría también producir una sobreestimación de los resultados. No se realizó la prueba de referencia en todos los pacientes y el subgrupo de pacientes que no se sometió a dicha prueba no fue seleccionado al azar. Esto pudo conllevar la aparición de uno de los sesgos más importantes de los estudios incluidos, el de verificación parcial, con la consecuente sobreestimación sobre la sensibilidad obtenida. Debido a que el periodo de tiempo transcurrido entre la realización de la FDG-PET/TC y la histología no se especifica en la mayoría de los estudios, se pudo producir una sobreestimación añadida de los resultados puesto que la probabilidad de detectar lesiones neoplásicas tiende a aumentar con el tiempo. El hecho de que la interpretación de las imágenes obtenidas por SPECT y SPECT/TC se llevara a cabo utilizando criterios visuales sobre incrementos focales de captación que pudieran ser compatibles con tejido neoplásico, pudo producir un sesgo de interpretación por el carácter subjetivo de las decisiones. También pudieron tener cierta influencia aspectos relacionados con las diferencias en los protocolos de estudio establecidos por cada uno de los trabajos para desarrollar la tecnología. Estos aspectos son la utilización de contraste durante la realización del TC para la corrección de la atenuación, la realización de apnea respiratoria durante la prueba (aunque ésta no es necesaria en los sistemas multicorte), los sistemas o estaciones de

trabajo utilizados o el tiempo transcurrido entre la administración del radiomarcador y el inicio de la prueba de imagen.

Sin embargo, es necesario recordar que son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados para investigar más a fondo la importancia de la realización de SPECT o SPECT/TC en pacientes con cáncer de mama y melanoma y su impacto actual para evaluar parámetros de supervivencia, ya que hasta ahora los resultados se muestran en forma de parámetros de rentabilidad diagnóstica. El desarrollo reciente de la técnica y el aumento de la disponibilidad y la amplia introducción de estas tecnologías hace necesario un mayor estudio en este campo.

CONCLUSIONES

Tras la búsqueda, evaluación y síntesis de los estudios que comparan la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC con las técnicas de imagen convencionales (TC, TM, ecografía y mamografía) para determinar la estadificación neoplásica del paciente con cáncer de mama y melanoma, se han obtenido las siguientes conclusiones en relación a los resultados obtenidos:

Fueron incluidos veinte estudios prospectivos comparativos que analizaban la rentabilidad diagnóstica de la SPECT y SPECT/TC para determinar el estadio de la enfermedad de pacientes diagnosticados de cáncer de mama y melanoma en comparación a los resultados obtenidos con este fin por las pruebas que de forma tradicional se utilizan para este fin (gammagrafía, TC, RM, ecografía y mamografía). Tres de ellos estudiaban poblaciones de estudio con melanoma y 17 eran específicos para el cáncer de mama.

Doce estudios compararon los resultados obtenidos por la SPECT con los obtenidos por la gammagrafía, todos ellos para pacientes con cáncer de mama, ya que la ausencia de datos imposibilitó el análisis de los estudios sobre pacientes con melanoma. Los resultados obtenidos en función del tipo de análisis realizado fueron los siguientes:

- El análisis por paciente (n=12) mostró un aumento significativo de la sensibilidad de la SPECT frente a la gammagrafía y una especificidad inferior no significativa a la obtenida por la gammagrafía. La exclusión del análisis de los estudios que llevaron a cabo la prueba de referencia en toda la población o en una muestra al azar obtuvo resultados similares. El análisis incluyendo únicamente a los estudios en los que se practicaba la modalidad P-SPECT mostraron que esta técnica fue significativamente más sensible pero menos específica que la gammagrafía.
- El análisis por lesión (n=5) mostró una sensibilidad y especificidad mayor para la SPECT en comparación con la gammagrafía, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Un estudio comparó la sensibilidad y especificidad de la SPECT frente a la RM en relación al número de lesiones detectadas, resultando en ambos casos inferior a la obtenida por la gammagrafía, aunque la falta de más estudios limitó la realización del análisis.

Un estudio comparó la rentabilidad diagnóstica por lesión de la SPECT frente a la PET, mostrando una mayor sensibilidad y menor especificidad de la primera frente a la segunda.

Cuatro estudios compararon la rentabilidad diagnóstica de la SPECT/TC frente a la gammagrafía. Los resultados en función del tipo de análisis realizado fueron los siguientes:

- El análisis por paciente (n=3) mostró valores altos de sensibilidad y muy bajos de especificidad, aunque la presencia de valores nulos en varios de los datos proporcionados hizo imposible la realización del análisis de las diferencias.
- El análisis por lesión (n=2) no se pudo llevar a cabo por la presencia de valores nulos en relación con el número de verdaderos positivos y falsos negativos y positivos.

A la vista de estos resultados, la mejora en la sensibilidad demostrada tanto por SPECT como la SPECT/TC frente a la gammagrafía convencional o la PET, podría convertir a ambas técnicas en herramientas útiles para la estadificación del cáncer de mama y melanoma, aunque su menor especificidad podría precisar la utilización de otras pruebas complementarias. Su utilidad podría además ampliarse a aquellos casos en los que las técnicas diagnósticas convencionales estén contraindicadas o no proporcionen resultados concluyentes. No obstante, la aplicabilidad de estos resultados podría verse limitada por el pequeño tamaño muestral utilizado, la heterogeneidad de los resultados obtenidos y las deficiencias metodológicas de los estudios incluidos en

relación, principalmente, con la ejecución de la prueba índice, la representatividad de la población de estudio y el cumplimiento de las normas de calidad asociadas para la puesta en funcionamiento de la tecnología.

REFERENCIAS

- (1) A.Cabanes BP-GNAMPG-LA. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
- (2) American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010. American Cancer Society, Atlanta, GA, 2010.
- (3) Ferlay J SHBFFDMCaPD. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/10/2011.
- (4) Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2008 2010. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
- (5) Department of Health (2002) Compendium of Clinical and Health Indicators. National Centre for Health Outcomes Development. 2011.
- (6) Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. J Skin Cancer. 2011;2011:858425.
- (7) National Institute for Health and Clinical Excellence. CG80 Early and locally advanced breast cancer: full guideline. London: NICE; 2009. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG80/Guidance/pdf/English> (accessed January 2010). 2011.
- (8) Cancer.gov, Breast Cancer Screening[sede Web]. USA: Cancer.gov; 2003- [actualizada el 27 de Julio de 2011]. Disponible en: <http://www.http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional/page3>. 2011.
- (9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women. Scotland: SIGN 2005.
- (10) Cancer.gov, Breast Cancer Screening[sede Web]. USA: Cancer.gov; 2003- [actualizada el 15 de Octubre de 2009]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/breast/page7>. 2009.
- (11) Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology. 2004;233:830-49.
- (12) Kopans DB. Positive predictive value of mammography. AiR 1992;158:521-526. 1992.
- (13) Williams MB, Pisano ED, Schnall MD, Fajardo LL. Future directions in imaging of breast diseases. - Radiology 1998 Feb;206(2):297-300. 1998.
- (14) Kopans DB. Conventional wisdom: observation, experience, anecdote and science in breast imaging. AiR 1994;162:299-303. 1994.

- (15) Cancer.gov, Breast Cancer Screening[sede Web]. USA: Cancer.gov; 2003- [actualizada el 11 de Enero de 2011]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/skin/page9>. 2011.
- (16) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Cutaneous melanoma. Scotland: SIGN. 2003.
- (17) National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer [Internet]. NCCN V2; 2007 [Acceso 27/01/09]. Disponible en: www.nccn.org. 2011.
- (18) Shen ZZ. [Relation of tumor size, lymph node status and prognosis in breast cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1991;29:554-7, 589.
- (19) de BM, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:410-25.
- (20) Euhus DM, Peters GN, Leitch AM, Saboorian H, Mathews D, Erdman W, et al. Validating the performance of the mammary sentinel lymph node team. *J Surg Oncol*. 2002;79:209-15.
- (21) Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS, Bentley R, DeLong DM. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:33-8.
- (22) Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med*. 1989;8:115-20.
- (23) de FR, Jr., Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17:240-4.
- (24) Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology*. 2000;215:568-73.
- (25) Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D. Colour Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. *Clin Radiol*. 1994;49:189-91.
- (26) March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman L. CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:440-4.
- (27) Yoshimura G, Sakurai T, Oura S, Suzuma T, Tamaki T, Umemura T, et al. Evaluation of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer with MRI. *Breast Cancer*. 1999;6:249-58.
- (28) Allan SM. The prospects for imaging lymph nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 1992;19:836-7.
- (29) Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ*. 2001;165:166-73.

- (30) Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*. 1995;197:743-7.
- (31) Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med*. 1998;39:4-8.
- (32) Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M, et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg*. 1998;228:220-7.
- (33) Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31 Suppl 1:S35-S45.
- (34) Jaukovic LD, Ajdinovic BZ, Jankovic ZD, Strbac M. Technetium-99m-tetrofosmin in diagnosis of breast cancer and axillary lymph node involvement. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2006;9:30-6.
- (35) Ortapamuk H, Ozmen MM, Ibis S, Naldoken S, Aksoy F. Role of technetium tetrofosmin scintimammography in the diagnosis of malignant breast masses and axillary lymph node involvement: a comparative study with mammography and histopathology. *Eur J Surg*. 1999;165:1147-53.
- (36) Spanu A, Dettori G, Nuvoli S, Porcu A, Falchi A, Cottu P, et al. (99mTc-tetrofosmin SPET in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1781-94.
- (37) Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD, Foster CE, Silberman AW, Gleichman SH, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med*. 1993;34:18-23.
- (38) Maffioli L, Steens J, Pauwels E, Bombardieri E. Applications of 99mTc-sestamibi in oncology. *Tumori*. 1996;82:12-21.
- (39) Scopinaro F, Schillaci O, Scarpini M, Mingazzini PL, Di ML, Banci M, et al. Technetium-99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. *Eur J Nucl Med*. 1994;21:984-7.
- (40) Smartt PC-PR. Combined CT and SPECT (SPECT-CT) scanning in oncology: horizon scanning report. *HSAC Report 2009; 2(13)*.
- (41) Carrió I, González P, Estorch M, Canessa J, Mitjavila M, Massardo T. *Medicina nuclear. Aplicaciones Clínicas*. Masson ed. 2003.
- (42) Bahk YW, Chung SK, Park YH, Kim SH, Lee HK. Pinhole SPECT imaging in normal and morbid ankles. *J Nucl Med*. 1998;39:130-9.
- (43) Wanet PM, Sand A, Abramovici J. Physical and clinical evaluation of high-resolution thyroid pinhole tomography. *J Nucl Med*. 1996;37:2017-20.
- (44) Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med*. 2003;33:205-18.

- (45) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women. Scotland: SIGN. 2005.
- (46) National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. London: NICE. 2010.
- (47) Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [sede Web]. Cáncer de mama. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 3 de enero de 2006; acceso 12 de enero de 2006]. Disponible en: <http://www.fisterra.com>. 2011.
- (48) Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. Breast scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:BP107-BP114.
- (49) Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
- (50) Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caraco C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1713-42.
- (51) Harvey A, Ziessman Janis P, O'Malley James H, Thrall. *Medicina nuclear: los requisitos en radiología*. 2011.
- (52) Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto Sestamibi Tc. 2002.
- (53) Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.
- (54) Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:982-90.
- (55) Van Der Ploeg IMC, Valdés Olmos RA, Kroon BBR, Nieweg OE. The hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World J Surg*. 2008;32:1930-4.
- (56) Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med*. 2003;44:1413-20.
- (57) Mucientes RJ, Cardona AJ, Delgado BR, Izarduy PL, Salazar AG, Prieto SA, et al. SPECT-CT in sentinel node detection in patients with melanoma. - *Rev Esp Med Nucl* 2009 Sep-Oct;28(5):229-34 Epub 2009 Aug 28. 2009.
- (58) Covarelli P, Tomassini GM, Simonetti S, Messina S, Cini C, Petrina A, et al. The single-photon emission computed tomography/computed tomography: A new procedure to perform the sentinel node biopsy in patients with head and neck melanoma. *Melanoma Res*. 2007;17:323-8.

- (59) Spanu A, Chessa F, Sanna D, Cottu P, Manca A, Nuvoli S, et al. Breast cancer axillary lymph node metastasis detection by a high-resolution dedicated breast camera: A comparative study with SPECT and pinhole SPECT. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2007;22:799-811.
- (60) Spanu A, Tanda F, Dettori G, Manca A, Chessa F, Porcu A, et al. The role of ^{99m}Tc-tetrofosmin pinhole-SPECT in breast cancer nonpalpable axillary lymph node metastases detection. *Q J Nucl Med*. 2003;47:116-28.
- (61) De VG, Scopinaro F, Pani R, Pellegrini R, Soluri A, Ierardi M, et al. ^{99m}Tc MIBI scintimammography with a high resolution single tube gamma camera: preliminary study. *Anticancer Res*. 1997;17:1627-30.
- (62) Becherer A, Helbich T, Staudenherz A, Jakesz R, Kubista E, Lehner R, et al. The diagnostic value of planar and SPET scintimammography in different age groups. *Nucl Med Commun*. 1997;18:710-8.
- (63) Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Parbhoo SP, Hilson AJ. Prone SPET scintimammography. - *Nucl Med Commun* 1999 Mar;20(3):237-45.
- (64) Danielsson R, Bone B, Agren B, Svensson L, Aspelin P. Comparison of planar and SPECT scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi in the diagnosis of breast carcinoma. *Acta Radiol*. 1999;40:176-80.
- (65) Helbich TH, Becherer A, Trattnig S, Leitha T, Kelkar P, Seifert M, et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-^{99m} sestamibi scintimammography. - *Radiology* 1997 Feb;202(2):421-9.
- (66) Lind P, Umschaden HW, Forsthuber E, Oman J, Kerschbaumer K, Gallowitsch HJ, et al. Scintimammography using Tc-^{99m} tetrofosmin. - *Acta Med Austriaca* 1997;24(2):50-4.
- (67) Mucientes Rasilla J, Farge Balbín L, Cardona Arbonicos J, Moreno Elola-Olaso A, gado-Bolton R, Izarduy Pereyra L, et al. SPECT-CT: A new tool for localisation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:183-90.
- (68) Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Technetium-^{99m}-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med*. 1996;37:626-30.
- (69) Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, Tavolaro R, Cannas P, Picardi V, et al. Technetium-^{99m} sestamibi imaging in the detection of axillary lymph node involvement in patients with breast cancer. *Anticancer Res*. 1997;17:1607-10.
- (70) Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, Tavolaro R, Picardi V, Cannas P, et al. ^{99m}Tcm-sestamibi scintimammography in patients with suspicious breast lesions: comparison of SPET and planar images in the detection of primary tumours and axillary lymph node involvement. - *Nucl Med Commun* 1997 Sep;18(9):839-45.
- (71) Schillaci O, Danieli R, Filippi L, Romano P, Cossu E, Manni C, et al. Scintimammography with a hybrid SPECT/CT imaging system. *Anticancer Res*. 2007;27:557-62.

- (72) Spanu A, Dettori G, Chiaramida P, Cottu P, Falchi A, Porcu A, et al. The role of ^{99m}Tc-tetrofosmin pinhole-SPECT in breast cancer axillary lymph node staging. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2000;15:81-91.
- (73) Spanu A, Dettori G, Chessa F, Porcu A, Cottu P, Solinas P, et al. ^{99m}Tc-tetrofosmin pinhole-SPECT (P-SPECT) and radioguided sentinel node (SN) biopsy and in breast cancer axillary lymph node staging. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2001;16:501-13.
- (74) Strauss L, Bostel F, Clorius JH. Single-photon emission computed tomography (SPECT) for assessment of hepatic lesions. *J Nucl Med*. 1982;23:1059-65.
- (75) Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2005;184:1266-73.
- (76) Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;80:115-26.
- (77) Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. *Epidemiology*. 2011;22:128.
- (78) Leeflang MM DJGCBPM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 2008;149:889-97.
- (79) Boni R, Steinert H, Huch BR, Von Schulthess GK, Meyer J, Dummer R, et al. Radioiodine-labelled alpha-methyl-tyrosine in malignant melanoma: cell culture studies and results in patients. *Br J Dermatol*. 1997;137:96-100.
- (80) Buchmann I, Riedmüller K, Hoffner S, Mack U, Aulmann S, Haberkorn U. Comparison of ^{99m}technetium-pertechnetate and ¹²³iodide SPECT with FDG-PET in patients suspicious for breast cancer. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2007;22:779-89.
- (81) Cheville AL, Das I, Srinivas S, Schuerman J, Velders L, Solin J, et al. A pilot study to assess the utility of SPECT/CT-based lymph node imaging to localize lymph nodes that drain the arm in patients undergoing treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116:531-8.
- (82) Chiti A, Agresti R, Maffioli LS, Tomasic G, Savelli G, Crippa F, et al. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentetretotide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:192-6.
- (83) Dolekal J. Unusual ⁶⁷Ga-citrate scintigraphy and head SPECT imaging of the temporal bone fibrous dysplasia in the patient with malignant melanoma. *Ceska Radiol*. 2010;64:266-8.
- (84) Gallowitsch HJ, Kraschl P, Igerc I, Hussein T, Kresnik E, Mikosch P, et al. Sentinel node SPECT-CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? *Nuklearmedizin*. 2007;46:252-6.
- (85) Husarik DB, Steinert HC. Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography for Sentinel Node Mapping in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2007;37:29-33.

- (86) Ibusuki M, Yamamoto Y, Kawasoe T, Shiraishi S, Tomiguchi S, Yamashita Y, et al. Potential advantage of preoperative three-dimensional mapping of sentinel nodes in breast cancer by a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system. *Surg Oncol.* 2010;19:88-94.
- (87) Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Greer B, Binns DS, Hogg A. Evaluation of high-risk melanoma: comparison of [¹⁸F]FDG PET and high-dose ⁶⁷Ga SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:506-15.
- (88) Kim W, Menda Y, Willis J, Bartel TB, Graham MM. Use of lymphoscintigraphy with SPECT/CT for sentinel node localization in a case of vaginal melanoma. *Clin Nucl Med.* 2006;31:201-2.
- (89) Kobayashi K, Ramirez PT, Kim EE, Levenback CF, Rohren EM, Frumovitz M, et al. Sentinel node mapping in vulvovaginal melanoma using SPECT/CT lymphoscintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2009;34:859-61.
- (90) Kretschmer L, Altenvoerde G, Meller J, Zutt M, Funke M, Neumann C, et al. Dynamic lymphoscintigraphy and image fusion of SPECT and pelvic CT-scans allow mapping of aberrant pelvic sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2003;39:175-83.
- (91) Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:329-37.
- (92) Lerman H, Lievshitz G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med.* 2007;48:201-6.
- (93) Lumachi F, Ferretti G, Povolato M, Marzola MC, Zucchetta P, Geatti O, et al. Usefulness of ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography in suspected breast cancer and in axillary lymph node metastases detection. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:256-9.
- (94) Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, Larson SM, Barakat RR, bu Rustum NR. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol.* 2010;117:59-64.
- (95) Plachcinska A, Mikolajczak R, Kozak J, Rzeszutek K, Kusmieriek J. A visual and semi-quantitative assessment of ^{99m}Tc-EDDA /HYNIC-TOC scintigraphy in differentiation of solitary pulmonary nodules. *Nucl Med Rev.* 2004;7:143-50.
- (96) Rebollo AC, Torres-Avisbal M, Espinosa JE, Diaz C, Vallejo JA, Pacheco C, et al. Evaluation of palpable breast masses with ²⁰¹Tl scintigraphy. *Br J Radiol.* 1995;68:1052-7.
- (97) Van Der Ploeg IMC, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJT, Kroon BBR, Hoefnagel CA. The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med.* 2007;48:1756-60.
- (98) Van Der Ploeg IMC, Nieweg OE, Kroon BBR, Rutgers EJT, Baas-Vrancken Peeters MJTF, Vogel WV, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:903-9.

- (99) Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WMC, Van Der Ploeg IMC, Nieweg OE, Balm AJM, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head Neck*. 2011;33:1-6.
- (100) De VG, Gianni W, Pani R, Cacciafesta M, Pellegrini R, Soluri A, et al. Role of ^{99m}Tc-Sestamibi scintimammography by SPEM camera in the management of breast cancer in the elderly. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;48:159-63.
- (101) Wendler T, Herrmann K, Schnelzer A, Lasser T, Traub J, Kutter O, et al. First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1452-61.

APÉNDICE 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA UTILIZADAS

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS OBTENIDOS
PUBMED	(((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] OR "breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields] OR ("Melanoma"[Mesh] OR "Melanoma, Amelanotic"[Mesh] OR "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])) AND ("Neoplasm Staging"[Mesh] OR "neoplasm staging"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "staging"[All Fields]) OR "neoplasm staging"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "staging"[All Fields]) OR "cancer staging"[All Fields])) AND ("Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] OR "tomography, emission-computed, single-photon"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "emission-computed"[All Fields] AND "single-photon"[All Fields]) OR "single-photon emission-computed tomography"[All Fields] OR "spect"[All Fields])	71
EMBASE	#19. #12 AND #13 AND #15 AND [humans]/lim #16. #12 AND #13 AND #15 #15. #10 OR #11 #13. #4 OR #5 OR #9 #12. #3 OR #8 #11. #2 OR #7 #10. #1 OR #6 #9. 'cancer classification'/exp #8. 'single photon emission computer tomography'/exp #7. 'melanoma'/exp #6. 'breast tumor'/exp #5. 'cancer'/exp OR cancer AND ('staging'/exp OR staging) #4. 'cancer'/exp OR cancer AND mapping #3. 'spect'/exp OR spect #2. 'melanoma'/exp OR melanoma #1. 'breast'/exp OR breast AND ('cancer'/exp OR cancer)	179 193 403,513 215,555 38,070 100,181 314,100 161,939 34,867 84,830 265,801 143,428 39,060 38,070 100,181 314,100
COCHRANE	(("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms, Male"[Mesh] OR "breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields] OR ("Melanoma"[Mesh] OR "Melanoma, Amelanotic"[Mesh] OR "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])):ti,ab,kw) AND (("Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] OR "tomography, emission-computed, single-photon"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "emission-computed"[All Fields] AND "single-photon"[All Fields]) OR "single-photon emission-computed tomography"[All Fields] OR "spect"[All Fields]):ti,ab,kw)	8
SCOPUS	"SPECT" AND ("mapping" OR "staging") AND ("breast cancer" OR "melanoma")	82
CRD	(MeSH Tomography, Emission-Computed, Single-Photon EXPLODE) AND ((MeSH Breast Neoplasms EXPLODE) OR (MeSH Melanoma EXPLODE)) AND MeSH Neoplasm Staging EXPLODE	1

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

CLINICALTRIAL S.GOV	SPECT AND (breast cancer OR melanoma)	11 (Ninguno terminado y con resultados)

APÉNDICE 2: CARACTERÍSTICAS DE LA TECNOLOGÍA SPECT Y SPECT/TC UTILIZADA

Estudio y fecha	SPECT							
	Cámara y colimador	Interpretación	Reconstrucción de la imagen	Definición de prueba positiva	Posición del paciente	Tipo y dosis de radiomarcador	Tiempo de captación	Parámetros tecnología
Becherer, 1997	Prism 3000, Picker International Inc., Cleveland, OH Colimadores de baja energía, alta resolución y agujeros paralelos.	Dos observadores con experiencia de forma independiente. Discrepancias por tercer observador.	Retroproyección filtrada en 3D (transverso, sagital y coronal)	Captación en la región mamaria o axilar (Visual)	Supino	^{99m} Tc sestaMIBI 630-740 MBq vena antecubital contralateral	15 minutos	Proyecciones anteriores y laterales de 360 grados de 6° paso, 128*128
Buscombe, 1999	Picker International Inc., Cleveland, OH Colimador de agujeros paralelos de alta resolución.	Un lector experto en gammagrafía	No se aplicó ni atenuación ni corrección de la dispersión. Retroproyección filtrada con METz cortes transaxiales coronales y sagitales	Aumento de captación focal (visual)	Prono	^{99m} Tc-sestaMIBI 740 MBq vena pedal	5-10 minutos	360° de rotación o una serie de rotaciones consecutivas de 10 minutos 128x128
Danielson, 1999	Único cabezal (n = 8) Doble cabezal (n = 18)	De forma separada por un radiólogo con experiencia	Prefiltrado con un filtro METz Reconstrucción en tres planos. transverso, coronal y sagital (Sistema Hermes)	Visual	Supino Decúbito lateral	^{99m} Tc sestaMIBI 700 MBq vena pedal	40 minutos	360° en 64 proyecciones 128x128 90° en 32 proyecciones 128x128
De vicentis, 1997	STARCAM 2000 o 4000 con cristales de CsI(Tl). Colimador de agujeros paralelos	Dos médicos nucleares con experiencia.	NI	No	Prono	^{99m} Tc sestaMIBI 740MBq	NI	NI
Helbich, 1997	Prism 3000;Picker Interantional Colimadores de baja energía con resolución ultraalta LEUHR	Dos observadores con experiencia y un tercer observador en caso de falta de consenso.	Retroproyección filtrada Postfiltración con un filtro de bajo peso, cortes transverso, sagital y coronal.	Captación asimétrica especialmente en la región mamaria (visual)	Supino	^{99m} Tc sestaMIBI 740 MBq vena antecubital contralateral	15 minutos	360 grados, 6°/paso 128x128
Lind, 1997	Elscont Helix HR, Haifa, Isrrael Colimador LEHR Se hizo.	Dos médicos con experiencia independientes	Reconstrucción en 3D	No	Supino	^{99m} Tc tetrofosmin 555 MBq	20 minutos	20 segundos por paso, 180° 64x64
Palmedo, 1996	Dos cabezales de alta resolución	Dos médicos nucleares independientes formados en la	NI	Acumulación focal del radiomarcador (visual)	Prono	^{99m} Tc sestaMIBI 740MBq iv en el brazo contaralateral	20-30 minutos	180° de rotación y 6° de paso, 64x64

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

Estudio y fecha	SPECT							
	Cámara y colimador	Interpretación	Reconstrucción de la imagen	Definición de prueba positiva	Posición del paciente	Tipo y dosis de radiomarcador	Tiempo de captación	Parámetros tecnología
		materia. Un tercer médico para resolver la falta de consenso						
Schillaci (2) 1997	Starcam 2000, GE, Milwaukee, USA Colimador de agujeros paralelos y alta resolución.	Dos médicos nucleares experimentados. Los desacuerdos se resolvieron por consenso con un tercer observador.	Prefiltrado Hanning Reconstrucción con filtro Ramp para cortes transversales, coronales y sagitales	No	Supino	^{99m} Tc sestaMIBI 370 MBq vena antecubital contralateral o vena pedal	NI	64 proyecciones, 360°, 64x64
Schillaci, 1997	Starcam 2000, G.E., Milwaukee, USA Colimadores de orificios paralelos y alta resolución.	Dos médicos nucleares con experiencia.	Prefiltrado con un filtro Hanning. Reconstrucción con filtro Ramp que proporciona cortes transaxiales, obteniendo cortes coronales y sagitales.	Acumulación de contraste en los ganglios linfáticos (visual)	Supino	^{99m} Tc sestaMIBI 370 MBq vena antecubital contralateral	NI	64 proyecciones, 360°, 64x64
Spanu, 2000	Helix, Elscint Colimadores de baja energía, alta resolución y de agujeros paralelos.	Dos médicos nucleares con experiencia independientes.	Retroproyección filtrada con filtro Metz (Factor 4; FWHM 6) en los planos tranaxial, coronal y sagital.	Aumento de captación focal (visual)	Supino	^{99m} Tc tetrofosmin 740 MBq Vena antecubital contralateral	NI	360°(180°por cabeza), 3° de pasos, 64*64,
Spanu, 2001	Elscint SPX y SP4HR, Elscint Colimador Pinhole adaptado.	Dos médicos nucleares con experiencia.	Preprocesado algoritmo de haz cónico y Retroproyección filtrada con Filtro Metz (coeficiente:3; FWHM: 14) con cortes transaxiales de 2 pixels de espesor y coronal de 4 pixels.	Aumento focal de captación (visual)	Supino	^{99m} Tc tetrofosmin 740 MBq vena contralateral	10 minutos	360°, 3° por paso, 128x128
Spanu, 2003	SP4HR, Elscint SPX adaptada. Colimadores de baja energía y alta resolución con orificios paralelos.	Dos médicos nucleares con experiencia independientes.	Retroproyección filtrada con Metz de cuentas optimizado sin atenuación de la corrección con cortes transaxiales coronales y sagitales.	Aumento focal de captación (visual)	Supino	^{99m} Tc tetrofosmin 740 MBq vena antecubital contralateral o vena pedal	10 minutos	360°, un paso angular de 3°, 64x64
Spanu, 2007	Helix, Elscint, Haifa, Israel; or Millennium VG, or GE Healthcare, Milwaukee, WI) Colimadores de baja energía y alta resolución.	Dos médicos nucleares independientes con experiencia.	Retroproyección filtrada con Metz (coeficiente 3 con FWHM 10) sin atenuación de la corrección, cortes transaxiales, coronales y sagitales	Aumento de captación focal (visual)	Supino	^{99m} Tc tetrofosmin 740 MBq vena pedal	10 minutos	360°, 3°/paso, 64x64
Strauss, 1982	Desarrollada por karolinska Institute.	Dos observadores experimentados	Se obtuvieron los cortes coronales sagitales y oblicuos	No	NI	^{99m} Tc coloide 148 MBq	NI	NI
Uematsu, 2005	ECAM, Siemens Medical Solutions Colimadores de alta resolución y baja energía.	Dos radiólogos con experiencia. Las discrepancias se resolvieron por consenso.	OSEM	No	NI	^{99m} Tc HMDP 740 MBq	2-5 horas	128x128, 68 pasos

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

Estudio y fecha	SPECT/TC								
	Cámara y colimador	Interpretación	Reconstrucción de la imagen	Definición de prueba positiva	Posición del paciente	Tipo y dosis de radiomarcador	Tiempo de captación	Proyecciones, grados, pasos y matriz	Parámetros TC
Covarelli, 2007	Millenium VG, Hawkeye X-ray System, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA Colimadores NI	Revisadas de forma independiente a las imágenes TC (eNTEGRA)	Retroproyección filtrada y filtro Hamming	NI	NI	^{99m} Tc- Nanocoloide 0.1 ml inyección intradérmica	45 minutos	4°/30s, 256x256	NI
Even, 2003	Discovery VH VG8 y Hawkeye x ray system General Electric Medical Systems	Independiente de las imágenes planares	Retroproyección filtrada Fusión de las imágenes eNTEGRA Genarel Elecctric Medial Systems.	NI	NI	^{99m} Tc Renio coloide 740 MBq intradérmica	NI	Proyecciones anteriores, laterales posteriores y oblicuas 180 grados, 3° de paso, 128x128,	220°, 16 s para cad corte transaxial con 40 cortes.
Mucientes, 2008	Infinia Hawkeye 4, General Electric Medical System, Milwaukee WI, USA. Colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR).	Dos médicos nucleares experimentados	Retroproyección filtrada/Reconstrucción iterativa con corrección de atenuación por TC/ Fusión TC	Áreas de captación con localización y morfología compatibles con ganglio. (visual)	NI	^{99m} Tc nanocoloides 37 MBq 0.2 ml intradérmica	60 minutos	Proyecciones anterior y lateral, 360° 128 x 128	helicoidal pitch de 1,9, 4,42 mm, 512 x 512, 2,5 mA 140 Kv.
Mucientes, 2009	Infinia Hawkeye 4s, General Electric Medical System, Milwaukee, WI, EE. UU. Colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR).	Dos médicos nucleares experimentados.	Retroproyección filtrada/Reconstrucción iterativa con corrección de atenuación mediante TAC/fusión con TAC. Tres planos (transaxial, coronal y sagital)	No	NI	^{99m} Tc nanocoloides 19 MBq 0,1 ml	NI	Proyecciones anterior, posterior y laterales, 360°, 128x128	helicoidal pitch de 1,9, 4,42 mm, 512x 512 2,5 mA y 140 kV..
Schillaci, 2007	Milenium VG & Hawkeye; General Electric	Dos médicos nucleares experimentados.	Cortes transaxiales coronales y sagitales. eNTEBRA, Genearl Electric MEDical	Acumulación atípica en la mama (visual)	Supino	^{99m} Tc tetrofosmin 740 MBq vena antecubital	10 minutos	SPECT 360°, 3° por paso, 128x128	140 kV y 2.54 mA

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

Estudio y fecha	SPECT/TC								
	Cámara y colimador	Interpretación	Reconstrucción de la imagen	Definición de prueba positiva	Posición del paciente	Tipo y dosis de radiomarcador	Tiempo de captación	Proyecciones, grados, pasos y matriz	Parámetros TC
	Medical Systems, Milwaukee, WI, USA.	Los desacuerdos se resolvieron por consenso con un tercer observador.	Systems, Milwaukee, WI, USA para obtener imágenes con atenuación cruzada			contralateral			

APÉNDICE 3: EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN BASE A LA HERRAMIENTA QUADAS

	Espectro representativo	Criterios de selección descritos con claridad	Prueba de referencia aceptable	Retraso entre pruebas aceptable	Verificación completa o parcial de una muestra al azar	Independencia de la prueba de referencia	Descripción con suficiente detalle de la ejecución de la prueba índice	Descripción con suficiente detalle de la prueba de referencia	Interpretación cegada de la prueba índice	Interpretación cegada de la prueba de referencia	Datos clínicos disponibles para la interpretación	Resultados interpretables, determinados y directos	Radiomarcado y control de calidad	Tiempo de captación del radiomarcador	Posición del paciente
Becherer 1997	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+
Buscombe 1999	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+	+	?	+
Covarelli 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+
Danielsson 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+
De Vicentis 1997	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	?	+
Even-Sapir 2003	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	?
Helbich 1997	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	?	+
Lind 1997	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+
Mucientes 2008	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+
Mucientes 2009	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	?	+	+	?	?
Palmedo 1996	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+
Schillaci 1997	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	?	+	+	?	+
Schillaci 2007	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+	+
Schillaci 1997(2)	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	?	+	+	?	+
Spanu 2000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spanu 2001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+	+
Spanu 2003	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+
Spanu 2007	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+
Strauss 1982	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	?	+
Uematsu 2005	+	?	+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	?

APÉNDICE 4: ESTUDIOS EXCLUIDOS Y MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

REFERENCIA	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Boni, 1997 ⁷⁹ .	Utilizaba cultivos <i>in Vitro</i> , no <i>in vivo</i> .
Buchmann, 2007 ⁸⁰ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Cheville, 2009 ⁸¹ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Chiti, 1997 ⁸² .	Comparaba distintos radiomarcadores para realizar la SPECT.
Dolezal, 2010 ⁸³	No estudiaba poblaciones de estudio con diagnóstico de cáncer de mama o melanoma (displasia fibrosa).
Gallowitsch, 2007 ⁸⁴ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Husarik, 2007 ⁸⁵ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Ibusuki, 2010 ⁸⁶ .	Comparaba distintas modalidades de SPECT entre sí (SPECT-3D vs SPECT/TC).
Kalff, 2002 ⁸⁷ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Kim, 2006 ⁸⁸ .	No estudiaba poblaciones de estudio con diagnóstico de cáncer de mama o melanoma.
Kobayashi, 2009 ⁸⁹ .	Analizaba poblaciones de estudio con diagnóstico de melanoma vulvovaginal.
Kretschmer, 2003 ⁹⁰ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Lerman, 2006 ⁹¹ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Lerman, 2007 ⁹² .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Lumachi, 2001 ⁹³ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.

EFFECTIVIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) EN EL DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO Y CÁNCER DE MAMA

REFERENCIA	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Pandit-Taskar, 2010 ⁹⁴ .	No estudiaba poblaciones de estudio con diagnóstico de cáncer de mama o melanoma.
Plachcinska, 2004 ⁹⁵ .	No analizaba la tecnología SPECT además de no proporcionar suficientes datos para construir tablas 2x2.
Rebollo, 1995 ⁹⁶ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Van Der Ploeg, 2007 ⁹⁷ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Van Der Ploeg, 2008 ⁵⁵ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Van Der Ploeg, 2009 ⁹⁸ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Van Der Ploeg, 2009 ⁹⁷ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Vermeeren, 2011 ⁹⁹ .	No proporcionaba datos suficientes para construir tablas 2x2.
Vincentis, 1998 ¹⁰⁰ .	No proporcionaba datos comparativos para construir tablas 2x2.
Wendler, 2010 ¹⁰¹ .	Comparaba distintas modalidades de SPECT (SPECT vs SPECT freehand).

APÉNDICE 5: DATOS DE LOS ESTUDIOS Y FIGURAS

Fig.10. Resultados sobre rentabilidad diagnóstica por paciente de la SPECT y P-SPECT

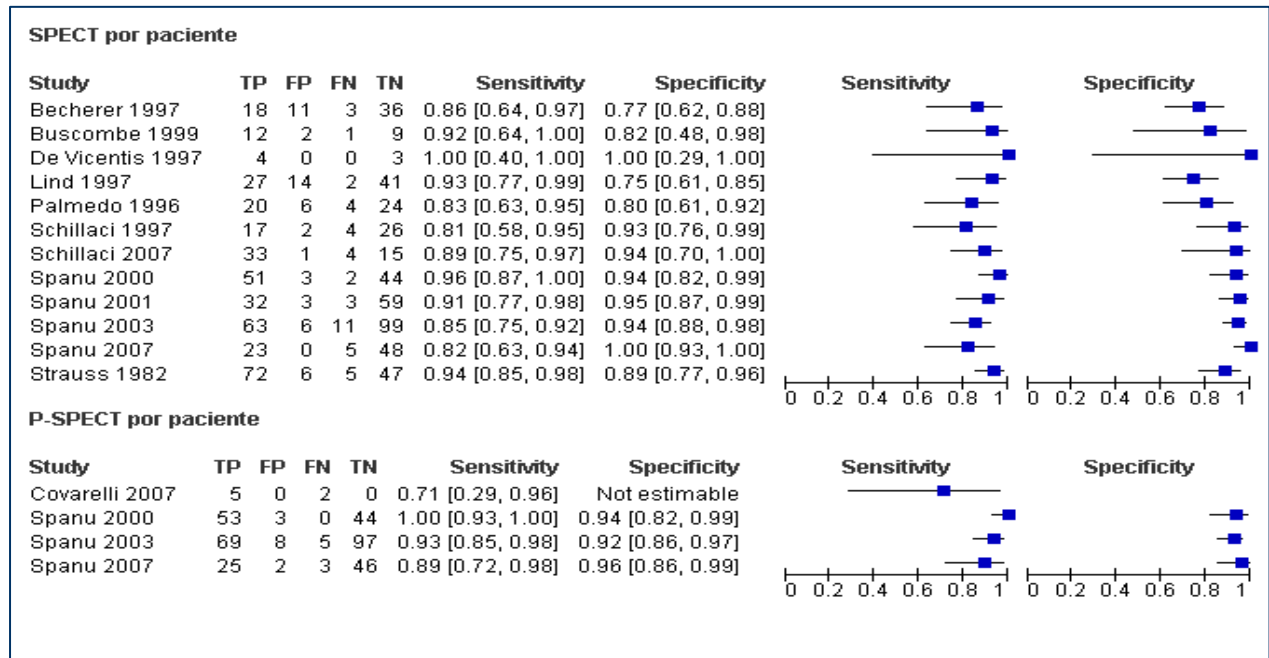
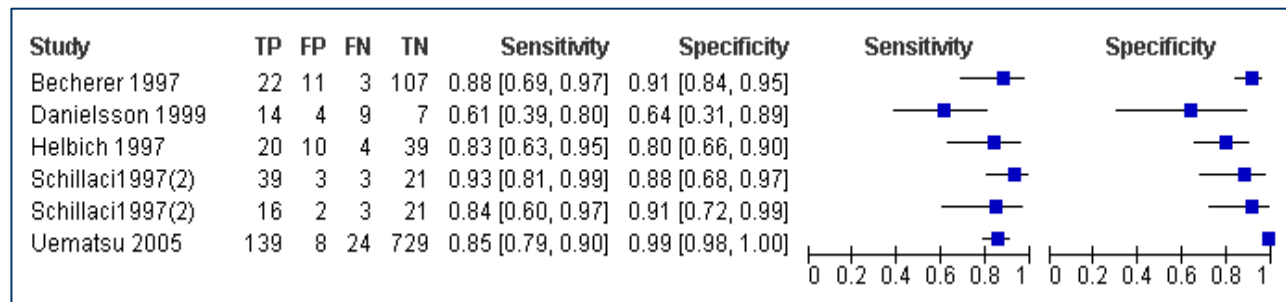


Fig. 11. Resultados sobre rentabilidad diagnóstica por lesión de la SPECT



APÉNDICE 6: ANÁLISIS POR SUBGRUPOS. DATOS DE LOS ESTUDIOS Y FIGURAS

Fig. 11. Cegamiento a los datos clínicos

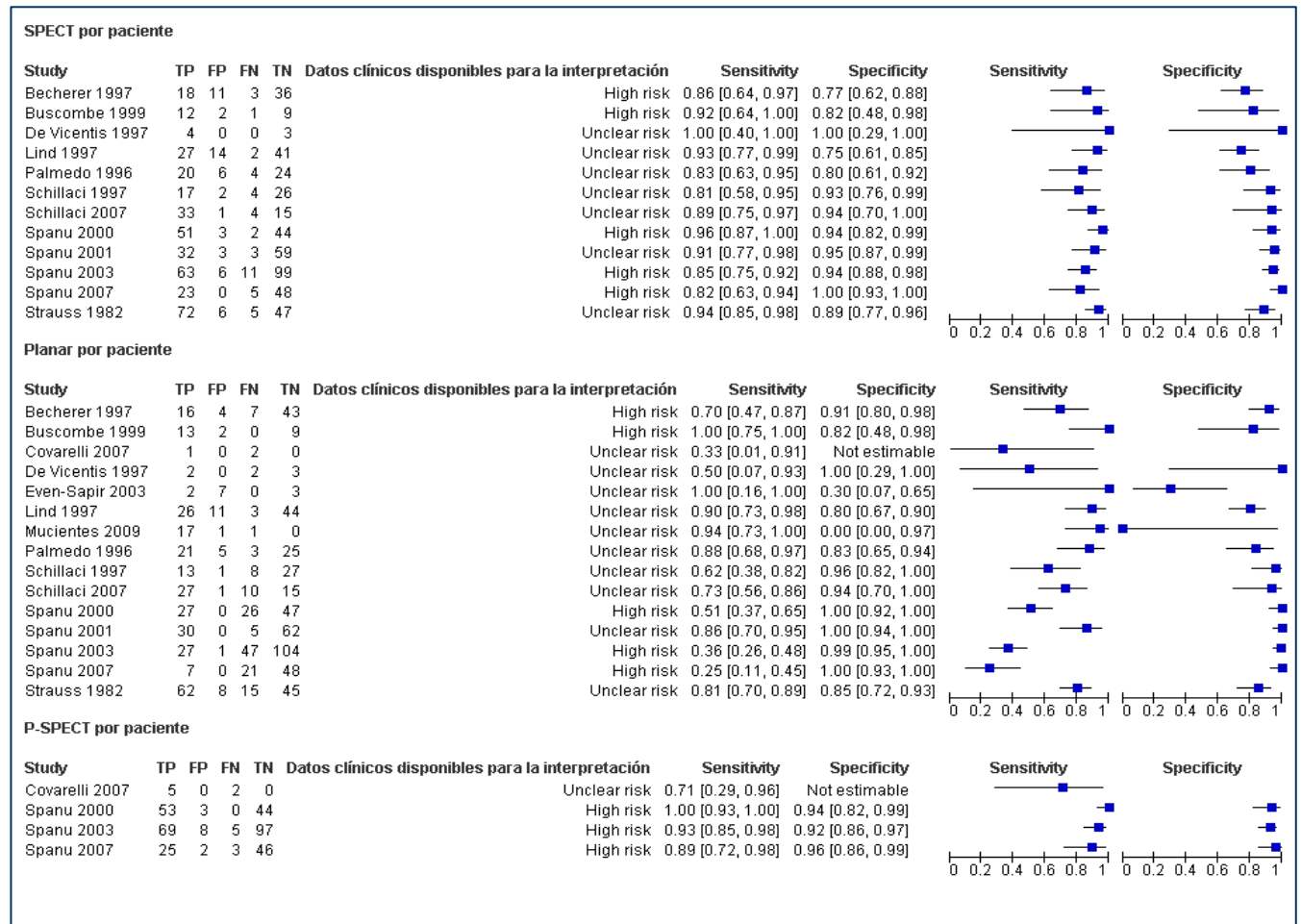


Fig. 12. Posición del paciente

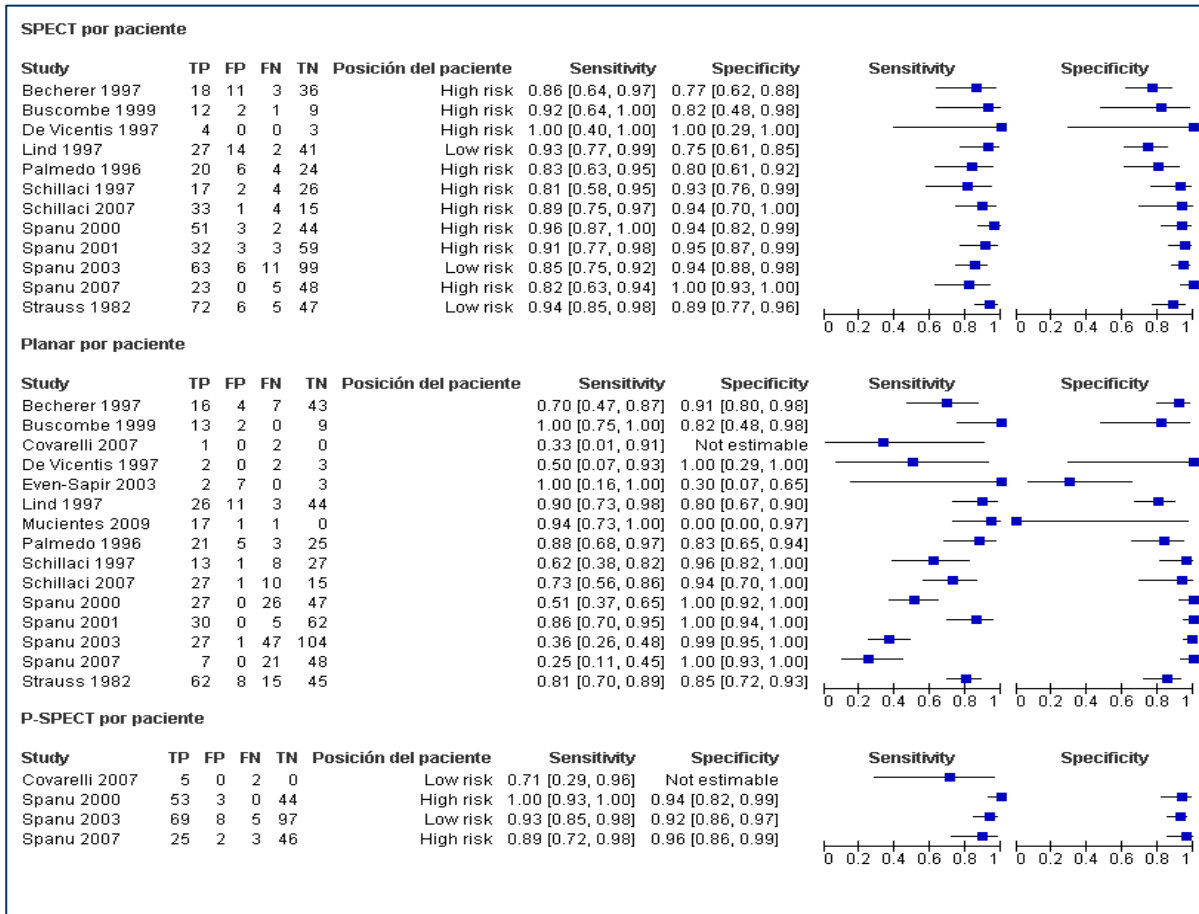


Fig. 13. Pacientes con diagnóstico confirmado

