

Indicazioni all'utilizzo della FDG-PET in oncologia

Analisi critica della letteratura scientifica

Indicazioni all'utilizzo della FDG-PET in oncologia

Analisi critica della letteratura scientifica

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2003

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Sistema comunicazione, formazione, documentazione

Viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/coll doss/index.htm>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Il testo del documento è stato preparato da

Alessandro Liberati

Giuseppe Longo

Giulio Formoso

Luciana Ballini

CeVEAS – Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria
che hanno anche curato il coordinamento del *panel* multidisciplinare

Analisi e trattamento dei dati a cura di

Angelo Menna

Angelo Di Nardo

CeVEAS – Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria

***Panel* multidisciplinare**

Bruno Bagni Azienda ospedaliera Policlinico di Modena

Corrado Boni Azienda ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

Claudio Corbelli Ospedale di Faenza - Azienda USL di Ravenna

Andrea Martoni Azienda ospedaliera S. Orsola - Malpighi di Bologna

Nino Monetti Azienda ospedaliera S. Orsola - Malpighi di Bologna

Kyriakoula Petropulakos Regione Emilia-Romagna, Servizio Presidi ospedalieri

Andrea Rossi Azienda ospedaliera Bufalini di Cesena

Diana Salvo Azienda ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

Mario Schiavina Azienda ospedaliera S. Orsola - Malpighi di Bologna

Giorgio Ugolotti Azienda ospedaliera di Parma

Il presente rapporto è stato realizzato dal CeVEAS (Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria) su incarico dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna.

CeVEAS – Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria

viale Muratori 201 – 41100 Modena

e-mail: a.liberati@ausl.mo.it

Indice

Sintesi del documento	7
Premessa	7
Metodologia per la produzione del rapporto	8
Risultati generali	10
Aree di sviluppo di progetti di ricerca clinica	14
1. Introduzione e metodologia	17
1.1. Introduzione	17
1.2. Organizzazione generale del lavoro	17
2. Indicazioni per l'uso appropriato della PET: analisi della letteratura	23
2.1. Risultati	23
<i>Neoplasie polmonari</i>	35
<i>Tumore della mammella</i>	36
<i>Tumori del colon retto</i>	36
<i>Melanoma</i>	37
<i>Tumori cerebrali (glioma)</i>	37
<i>Tumori testa e collo</i>	38
<i>Tumori esofago</i>	38
<i>Linfomi</i>	39
<i>Tumore dell'ovaio</i>	68
<i>Tumore della cervice uterina</i>	68
<i>Tumori gastrici</i>	69
<i>Sarcomi dei tessuti molli</i>	69
<i>Tumore della tiroide</i>	74
<i>Tumore della prostata</i>	74
<i>Tumore del rene</i>	74
<i>Tumori delle cellule germinali</i>	74
<i>Tumore della vescica</i>	75

3. Conclusioni	85
Bibliografia	87
Appendice	95
Audit di verifica dell'applicabilità/esaustività dei criteri di appropriatezza	95

Sintesi del documento

Premessa

Il presente documento - commissionato al CeVEAS di Modena dall'Agenzia sanitaria regionale (ASR) della Regione Emilia-Romagna - riassume le prove scientifiche disponibili relativamente all'utilizzo appropriato della tomografia ad emissione di positroni (FDG-PET) in oncologia.

La PET è una tecnologia di medicina nucleare che permette una diagnostica per immagini non invasiva mediante lo studio di processi metabolici negli organismi viventi e delle alterazioni in essi indotte da parte di differenti patologie. A differenza della tomografia assiale computerizzata (TAC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN), che forniscono essenzialmente informazioni sulla struttura anatomica, la PET fornisce immagini e permette di quantificare funzioni biochimiche o fisiologiche. Questo tipo di informazioni è potenzialmente assai utile poiché le alterazioni funzionali causate da patologie precedono l'insorgenza di alterazioni strutturali; al fine di una estensione dell'esame nella maggior parte dei pazienti, deve comunque essere valutato il suo impatto clinico.

L'interesse crescente per il potenziale diagnostico e le applicazioni cliniche della PET richiede quindi uno sforzo mirato a favorire una sua introduzione appropriata nella pratica clinica e a definire contestualmente il volume dell'offerta e i bisogni assistenziali relativi al suo utilizzo.

L'ASR ha commissionato al CeVEAS una valutazione critica delle raccomandazioni esistenti a livello nazionale e internazionale che – dopo essere stata discussa e confrontata con un *panel* multidisciplinare comprendente gli utilizzatori della procedura (medici nucleari) e i clinici coinvolti nel *management* dei pazienti oncologici (oncologi medici, internisti e pneumologi) – potesse rappresentare la base per definire indirizzi relativi alle priorità d'uso e di ricerca clinica in un settore in così rapido sviluppo.

Il rapporto è stato elaborato a partire dalla letteratura cosiddetta secondaria e terziaria (rispettivamente, revisioni sistematiche e rapporti di *technology assessment*), e solo in assenza di questi primi due tipi di fonti informative sono stati analizzati gli studi clinici primari. Questo documento è aggiornato agli studi pubblicati fino al settembre 2002 e verrà rivisto con frequenza semestrale per incorporare i nuovi studi che verranno via via pubblicati.

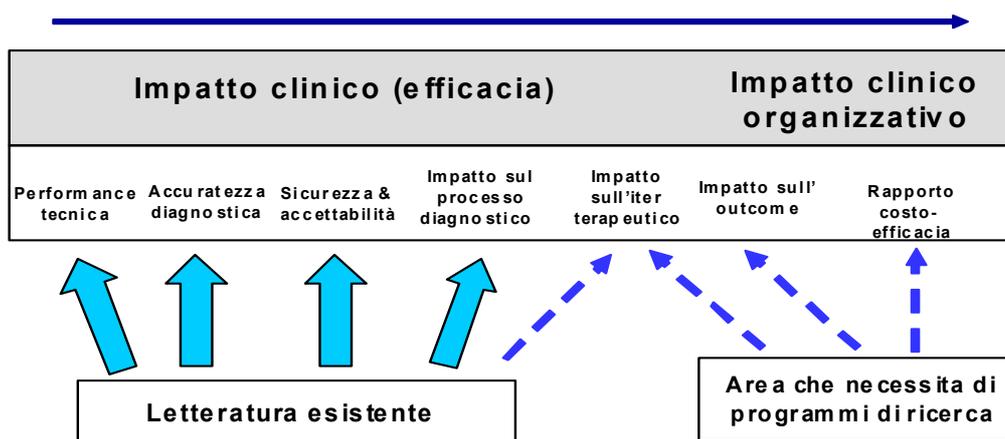
Metodologia per la produzione del rapporto

Le tappe che hanno scandito la produzione del rapporto sono state:

- formulazione dei quesiti cui il documento doveva rispondere;
- ricerca della letteratura secondaria (revisioni sistematiche, meta-analisi) e terziaria (rapporti di *technology assessment*, rapporti di *coverage*) sull'argomento e, solo laddove questa non fosse disponibile, ricerca degli studi primari relativi all'utilizzo della PET in diversi tumori. È stata utilizzata la banca dati Medline e sono stati consultati tutti i siti delle agenzie di *technology assessment* aderenti al INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Infine sono state consultate le bibliografie di tutti i rapporti identificati con la suddetta strategia;
- identificazione di un *panel* multidisciplinare composto – oltre che da esperti del CeVEAS - da tre medici nucleari, tre oncologi medici, un internista, un pneumologo e un esperto di organizzazione sanitaria;
- condivisione dei criteri metodologici per l'analisi della letteratura e del tipo di neoplasie sulle quali concentrare l'analisi;
- stesura di una prima bozza del documento da parte del gruppo di coordinamento;
- discussione e condivisione della prima bozza di documento con il *panel* multidisciplinare;
- stesura del documento finale dopo aver individuato alcuni indicatori di monitoraggio.

Una fase importante del confronto e della discussione tra gruppo di coordinamento e *panel* multidisciplinare è stata dedicata alla definizione dei criteri attraverso cui classificare le indicazioni cliniche all'uso della PET. Il consenso è stato raggiunto sul seguente schema definitorio, la cui filosofia generale è presentata in Figura 1.

Figura 1. *Evidence profile* per un test di valutazione diagnostica



Legenda



Indica le aree nelle quali esistono studi primari, revisioni e TA report.

Indica le aree nelle quali è prioritario svolgere programmi prospettici di ricerca clinica.

Indicazioni appropriate

Si hanno indicazioni appropriate quando gli studi disponibili soddisfano tutte e tre le seguenti condizioni:

- esistono prove affidabili che la PET ha una performance diagnostica migliore (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche convenzionali;
- le informazioni ottenute dall'esame PET sono capaci di influenzare il comportamento clinico;
- queste informazioni sono, verosimilmente, in grado di influenzare l'*outcome* del paziente attraverso l'applicazione di interventi di documentata efficacia o la non esecuzione di interventi che risulterebbero inefficaci o dannosi.

Indicazioni di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata

In questa categoria sono stati specificati 2 sottogruppi definiti sulla base del tipo di studi disponibili:

- a) è stata documentata una migliore *performance* diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) della PET rispetto alle tecniche convenzionali considerate come *gold standard*, senza tuttavia prove di un impatto sul comportamento clinico e quindi sull'*outcome*;
- b) quando non sono disponibili almeno due studi indipendenti di adeguata numerosità e qualità sulla *performance* del test, anche se esistono i presupposti clinici per una potenziale applicazione della PET.

Indicazioni inappropriate

Quando ci si trova di fronte a situazioni cliniche nelle quali lo stato della malattia è tale che nessuna ulteriore informazione diagnostica modificherebbe il comportamento terapeutico, oppure i dati disponibili indicano una *performance* del test non migliore rispetto alla diagnostica tradizionale.

Una volta concordato questo schema interpretativo è stata completata l'analisi della qualità metodologica, della completezza informativa e dei risultati quantitativi della letteratura secondaria e terziaria pubblicata nel periodo gennaio 1999 – settembre 2001, e dove necessario di quella primaria pubblicata nel periodo gennaio 1995 – settembre 2002.

Risultati generali

Qualità e completezza degli studi disponibili

I rapporti di *technology assessment* e le revisioni sistematiche disponibili concordano nel rilevare una scadente qualità metodologica degli studi primari. L'analisi critica condotta per la stesura di questo rapporto ha inoltre evidenziato carenze metodologiche nella esecuzione anche di alcune revisioni sistematiche e meta-analisi.

Le principali carenze riscontrate riguardano:

- conduzione degli studi primari (casistiche piccole e criteri di selezione non adeguatamente esplicitati; variabilità nell'uso del *reference standard* rispetto ai quali la *performance* diagnostica della PET (sensibilità, specificità) è stata valutata);
- completezza del *reporting*;
- errori metodologici nella conduzione di *review* e meta-analisi (incompleta identificazione degli articoli primari, incompleta esplicitazione dei criteri di inclusione ed esclusione degli studi, utilizzo di metodi statistici inappropriati per la sintesi dei dati degli studi primari).

Inoltre non sono stati identificati studi che abbiano direttamente - e in modo controllato - valutato l'impatto dell'uso della PET su *outcome* clinici, mentre solo in una minoranza degli studi è stato valutato (e talvolta con metodologia non chiara) l'impatto terapeutico dell'utilizzo della procedura.

Le neoplasie per le quali è stata valutata la validità metodologica e le indicazioni sono:

- neoplasie polmonari,
- neoplasie mammarie,
- neoplasie del colon retto,
- melanoma,
- gliomi e tumori cerebrali,
- neoplasie di testa e collo,
- neoplasie dell'esofago,
- linfomi,
- neoplasie dell'ovaio,
- neoplasie della cervice,
- neoplasie dello stomaco e gastro-esofagee,
- sarcoma,
- neoplasie della tiroide,
- neoplasie della prostata,
- neoplasie del rene,
- neoplasie delle cellule germinali.

Sintesi delle indicazioni

Prima di passare alla presentazione dettagliata delle singole indicazioni è importante ribadire che - per ciascuna delle aree cliniche considerate - esse si riferiscono a un "paziente medio". Resta alla responsabilità individuale del singolo clinico indicare le ragioni che possono rendere un determinato paziente differente rispetto al paziente medio cui si riferisce l'indicazione formulata dal gruppo di lavoro che ha redatto questo documento. Nella tavola riassuntiva (*Box 1*) sono riportate le indicazioni alla PET suddivise per tipologia di appropriatezza sulla base degli studi disponibili in letteratura.

Box 1. Elenco delle indicazioni alla PET raggruppate per grado di appropriatezza

Indicazioni appropriate

- Pazienti affetti da carcinoma polmonare non microcitoma operabile dopo esecuzione di TAC, al fine di completare lo *staging*.
 - Pazienti con noduli polmonari solitari di dimensione superiore a 1 cm.
 - Pazienti affetti da tumore esofageo potenzialmente operabile con la diagnostica standard al fine di completare lo *staging*.
 - Pazienti affetti da linfoma di Hodgkin nei quali la stadiazione tradizionale e i fattori prognostici indicherebbero l'uso di radioterapia o regimi chemioterapici meno intensi di quello *standard* (MOPP o ABVD).
 - Pazienti affetti da linfomi di Hodgkin nei quali sia necessaria una valutazione della malattia minima residua dopo terapia di prima linea.
 - Pazienti affetti da linfomi non Hodgkin ad alta o intermedia malignità nei quali sia necessaria una valutazione della malattia minima residua dopo terapia di prima linea.
 - Pazienti affetti da carcinoma del colon retto con lesioni metastatiche potenzialmente operabili.
 - Pazienti affetti da carcinoma del colon retto con sospetto clinico di recidiva (aumento *marker* tumorali e/o referto TAC dubbio).
 - Pazienti con tumori delle cellule germinali nello studio della malattia minima residua dopo chemioterapia.
-

Box 1. (continua)

Indicazioni di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata

Categoria a)

- Pazienti affetti da melanoma con lesioni metastatiche potenzialmente operabili.
- Pazienti affetti da metastasi linfonodale del collo nei quali con i mezzi diagnostici tradizionali non è possibile identificare il tumore primitivo.
- Pazienti con elevati livelli di tireoglobulina e I 131 negativo nell'identificazione delle recidive.
- Pazienti con neoplasia dell'ovaio con sospetta recidiva (Ca 125 elevato) e TAC negativa.
- Pazienti affetti da neoplasia della cervice uterina localmente avanzata per la pianificazione dell'estensione del campo da irradiare.
- Pazienti con neoplasia dello stomaco che con le tecniche diagnostiche *standard* sarebbero operabili con intento radicale.

Categoria b)

- Pazienti con tumore polmonare non microcitoma già trattato come esame di ri-stadiazione dopo TAC che documenta lesione potenzialmente operabile al fine di ottenere conferma diagnostica.
 - Pazienti con sospetta recidiva di tumore della mammella dopo negatività con i mezzi di diagnostica tradizionale.
 - Pazienti affetti da melanoma ad alto rischio come esame di *staging* sistemico.
 - Pazienti affetti da glioma sottoposti a radioterapia per la diagnosi differenziale tra recidiva e necrosi post-radioterapica.
 - Pazienti affetti da tumore primitivo del distretto testa-collo nella stadiazione delle metastasi linfonodali.
 - Pazienti affetti da tumore primitivo del distretto testa-collo nello studio della malattia residua e delle recidive.
 - Pazienti affetti da tumore esofageo nello studio delle recidive.
 - Pazienti affetti da linfomi non Hodgkin ad alto/intermedio grado di malignità a scopo di stadiazione iniziale.
 - Pazienti affetti da linfomi non Hodgkin ad alto/intermedio grado di malignità a scopo di *re-staging*.
 - Pazienti affetti da tumore del colon retto come esame di *staging* al fine di valutare l'operabilità del paziente.
 - Pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli nello studio delle recidive viscerali.
 - Pazienti affetti da tumori a cellule germinali nella valutazione della risposta precoce al trattamento.
-

Box 1. (continua)

Indicazioni inappropriate

- Pazienti con tumore polmonare non microcitoma con metastasi a distanza.
 - Pazienti con tumore polmonare non microcitoma come esame di *follow up* o ri-stadiazione (a parte l'eccezione riportata nel gruppo "di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b").
 - Pazienti con carcinoma polmonare bronchiolo-alveolare.
 - Pazienti con linfoma di Hodgkin nella stadiazione della malattia avanzata.
 - Pazienti con linfoma di Hodgkin nel *follow up* / *re-staging* di *routine*.
 - Pazienti con linfoma non Hodgkin a basso grado di malignità.
 - Pazienti con carcinoma del colon retto nel *follow up* / *re-staging* di *routine*.
 - Pazienti affetti da melanoma come esame di staging loco-regionale e nel *follow up*.
 - Pazienti con tumore primitivo del distretto testa-collo nel *follow up* / *re-staging* di *routine*.
 - Pazienti con tumore della mammella nella diagnosi del tumore primitivo, nello *staging* e valutazione risposta alla terapia.
 - Pazienti con glioma per lo studio del *grading*.
 - Pazienti con tumori neuro-endocrini.
 - Pazienti con neoplasia dell'ovaio nella stadiazione e nel *follow up* in pazienti asintomatici.
 - Pazienti con neoplasia della prostata nella diagnosi, nella stadiazione, studio delle recidive e nel *follow up*.
 - Pazienti con neoplasia del rene nella diagnosi, nella stadiazione, studio delle recidive e nel *follow up*.
 - Pazienti con neoplasia della tiroide captante lo I 131 nella stadiazione e nello studio delle recidive.
 - Pazienti con neoplasia dell'endometrio nella stadiazione e nel *follow up*.
 - Pazienti con neoplasia della vescica nella diagnosi, nella stadiazione, studio delle recidive e nel *follow up*.
 - Pazienti con sarcoma dei tessuti molli nella diagnosi e nel *follow up*.
 - Pazienti con neoplasia gastrica nella ri-stadiazione e *follow up*.
-

Aree di sviluppo di progetti di ricerca clinica

Il rapporto contiene inoltre una iniziale indicazione delle aree che dovrebbero essere considerate prioritarie per l'avvio di programmi di ricerca clinica. L'indicazione di queste aree deve tuttavia considerarsi essenzialmente esemplificativa e dovrà essere approfondita in una fase successiva, eventualmente coinvolgendo un *panel* di esperti a rappresentatività nazionale. È infatti opinione condivisa tra i membri del *panel* che un eventuale programma di ricerca clinica sulla PET potrebbe utilmente essere proposto dalla Regione Emilia-Romagna nell'ambito del prossimo programma nazionale di ricerca sanitaria.

In linea generale, programmi di ricerca andrebbero avviati nelle seguenti situazioni:

- i dati disponibili, pur avendo dimostrato la maggiore accuratezza della PET rispetto alle procedure diagnostiche *standard*, non sono in grado di dimostrare l'impatto dell'esame sul *management* del paziente;
- la *performance* del test non è ancora definitivamente accertata (da almeno due studi indipendenti di adeguata numerosità) ma esistono i presupposti clinici per una potenziale applicazione della PET.

Fermo restando che questo aspetto del lavoro andrà ulteriormente approfondito qualora l'Agenzia sanitaria regionale concordi sulla utilità di procedere a una individuazione più specifica dei temi di ricerca, le aree sin qui identificate come prioritarie sono:

- pazienti affetti da melanoma con lesioni metastatiche potenzialmente operabili;
- pazienti affetti da metastasi linfonodale del collo nei quali, con i mezzi diagnostici tradizionali, non è possibile identificare il tumore primitivo;
- pazienti con sospetta recidiva di tumore della mammella dopo negatività con i mezzi di diagnostica tradizionale;
- pazienti affetti da tumore del colon retto come esame di *staging* pre-operatorio.

Indicatori di monitoraggio

Sulla base delle indicazioni riportate al precedente paragrafo "Sintesi delle indicazioni" di questo documento, sono stati definiti alcuni indicatori di monitoraggio che possono costituire la base per attività di *audit* clinico. Tali indicatori, elencati di seguito, sono finalizzati a valutare la percentuale di esami svolti secondo indicazioni appropriate – sia sul totale che per ciascuna delle singole indicazioni – e i tempi di attesa. Si tratta di:

- percentuale di esami FDG-PET effettuati secondo le indicazioni appropriate rispetto al totale degli esami FDG-PET eseguiti;
- percentuale di esami FDG-PET effettuati per ciascuna delle indicazioni appropriate rispetto al totale degli esami FDG-PET eseguiti nell'ambito di quella patologia;
- tempi di attesa (in giorni) per l'effettuazione degli esami PET in ciascuna delle indicazioni considerate appropriate.

Primo audit delle richieste di esame PET

Allo scopo di valutare l'applicabilità dei criteri messi a punto nell'ambito della preparazione di questo rapporto e di iniziare la raccolta di informazioni sulla appropriatezza d'uso della PET in Emilia-Romagna, nel periodo gennaio-giugno 2002 è stato realizzato un primo *audit* su una casistica consecutiva di pazienti sottoposti a esame PET presso il servizio dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia.

Complessivamente è emerso che dei 452 pazienti per i quali era stata richiesto un esame PET nel periodo oggetto dello studio, circa un terzo (38,7%) rientrava in una delle indicazioni giudicate appropriate, l'8% nelle indicazioni di appropriatezza non ancora dimostrata, categoria a) e 19% categoria b), mentre un quarto circa dei casi (26,1%) rientrava nelle indicazioni inappropriate. Quasi un caso su dieci (8,4%) non è risultato classificabile in nessuna delle indicazioni previste in quanto appartenente a una neoplasia non considerata dal presente documento o comunque non classificabile sulla base delle informazioni cliniche raccolte.

1. Introduzione e metodologia

1.1. Introduzione

La tomografia a emissione di positroni (PET) rappresenta un'importante nuova tecnologia di medicina nucleare che permette una diagnostica per immagini non invasiva mediante lo studio di processi metabolici negli organismi viventi e delle alterazioni in essi indotte da parte di differenti patologie. A differenza della tomografia assiale computerizzata (TAC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN), che forniscono essenzialmente informazioni sulla struttura anatomica, la PET fornisce immagini e permette di quantificare funzioni biochimiche o fisiologiche. Questo tipo di informazioni è potenzialmente assai utile poiché le alterazioni funzionali causate da patologie precedono l'insorgenza di alterazioni strutturali.

L'interesse crescente per le applicazioni cliniche della PET richiede uno sforzo mirato a favorire una sua introduzione appropriata nella pratica clinica e a definire contestualmente i bisogni assistenziali relativi al suo utilizzo. Per questo l'Agenzia sanitaria regionale ha ritenuto opportuno affidare al CeVEAS la realizzazione di un rapporto di analisi delle informazioni disponibili sull'utilizzo di questa tecnologia. Tale documento doveva prevedere l'analisi della letteratura scientifica pertinente e la discussione e la condivisione dei contenuti con un *panel* multidisciplinare comprendente gli utilizzatori della procedura (medici nucleari) e i clinici coinvolti nel *management* dei pazienti oncologici (oncologi medici, internisti e pneumologi).

1.2. Organizzazione generale del lavoro

Il rapporto è stato sviluppato seguendo le seguenti tappe:

- formulazione dei quesiti che il documento doveva affrontare;
- ricerca sistematica della letteratura rilevante;
- identificazione del *panel* multidisciplinare di esperti;
- definizione dei criteri metodologici necessari per l'analisi della letteratura e scelta delle neoplasie sulle quali concentrare l'analisi;
- analisi critica della letteratura e stesura di una prima bozza del documento;
- verifica da parte del *panel* della prima bozza di documento e raccolta dei commenti/modifiche;
- identificazione degli indicatori di monitoraggio;
- disegno e realizzazione dell'*audit* clinico;
- redazione del testo finale del documento.

1.2.1. Formulazione dei quesiti

Per valutare l'appropriatezza di utilizzo di una tecnologia diagnostica è necessario poter ricostruire una sequenza di tappe che vanno dalla valutazione delle proprietà intrinseche del test fino alla dimostrazione, almeno potenziale, della sua utilità clinica. Una possibile rappresentazione schematica di questa sequenza è riportata in Figura 1 (nel Capitolo introduttivo "Sintesi del documento").

A partire da questa concettualizzazione, il gruppo di lavoro ha messo a punto e proposto alla discussione del *panel* multidisciplinare una classificazione del grado di appropriatezza di utilizzo dell'esame in quattro livelli, secondo quanto riportato nel Paragrafo 1.2.4.

1.2.2. Ricerca sistematica della letteratura

La ricerca sistematica della letteratura secondaria e terziaria è stata eseguita attraverso le banche dati delle agenzie di *technology assessment* (quelle appartenenti al *network* INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment - e successivamente anche quelle dotate di un proprio sito *web* pur non facendo parte del *network*), selezionando i rapporti pubblicati tra gennaio 1999 e maggio 2001. In conseguenza della rapida evoluzione delle conoscenze nel campo dell'uso clinico della PET, non sono stati ritenuti rilevanti i documenti redatti in data precedente.

Per la ricerca di revisioni sistematiche e meta-analisi di studi primari è stata utilizzata la banca dati Medline, includendo gli studi pubblicati tra gennaio 1995 e luglio 2002.

Anche per la ricerca di studi primari è stata utilizzata la banca dati Medline utilizzando come parole chiave "PET", "Positron Emission Tomography" e "neoplasm" per i diversi tumori considerati in questo rapporto, per il periodo gennaio 1995 – agosto 2002.

Infine, alcuni membri del *panel* hanno fornito materiale bibliografico in loro possesso e non identificato attraverso la ricerca sopra descritta.

1.2.3. Identificazione del panel multidisciplinare

Oltre che da esperti del CeVEAS, il *panel* multidisciplinare era composto da tre medici nucleari, tre oncologi medici, un internista, un pneumologo. I singoli esperti sono stati identificati perché operanti presso una struttura nella quale era già in funzione una apparecchiatura PET in Emilia-Romagna (Azienda ospedaliera di Reggio Emilia) o in cui era già programmata la sua installazione (Azienda ospedaliera S. Orsola - Malpighi di Bologna), o previa designazione da parte delle Società scientifiche rilevanti. Ha fatto inoltre parte del *panel* un esperto di organizzazione sanitaria dell'Assessorato regionale alla sanità dell'Emilia-Romagna. La lista dei nominativi dei membri del *panel* e quella dei componenti del gruppo di lavoro del CeVEAS sono riportate all'inizio di questo documento.

1.2.4. Definizione dei criteri metodologici per la classificazione delle raccomandazioni

Al termine del lavoro del *panel* è stato raggiunto il consenso sulle seguenti definizioni operative per la classificazione delle indicazioni all'utilizzo della PET.

Indicazioni appropriate

L'utilizzo dell'esame PET deve considerarsi appropriato quando l'indicazione per la quale l'esame viene utilizzato corrisponde a una situazione clinica per la quale:

- esistono prove di buona qualità metodologica che la PET ha una *performance* diagnostica migliore (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche convenzionali;
- le informazioni ottenute dall'esame PET sono capaci di influenzare il comportamento clinico;
- queste informazioni sono verosimilmente in grado di influenzare l'*outcome* del paziente attraverso l'applicazione di interventi di documentata efficacia o la non esecuzione di interventi che risulterebbero inefficaci o dannosi.

Indicazioni di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata

L'utilizzo dell'esame PET deve considerarsi di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata quando l'indicazione per la quale l'esame viene richiesto corrisponde a una situazione clinica per la quale non esistono ancora informazioni sufficientemente consolidate.

In particolare sono stati identificati 2 differenti sottogruppi di possibili situazioni cliniche definite sulla base della seguente tipologia di studi disponibili:

- a) casi nei quali gli studi hanno documentato una migliore *performance* diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) della PET rispetto alle tecniche convenzionali assunte come *gold standard*, senza tuttavia prove di un impatto sul comportamento clinico e quindi sull'*outcome*;
- b) casi nei quali non sono disponibili almeno due studi indipendenti di adeguata numerosità e qualità sulla *performance* del test, anche se esistono presupposti clinici per una potenziale applicazione della PET.

A questi 2 sottogruppi corrispondono situazioni di decrescente livello di appropriatezza.

Il gruppo ha preferito definire questa categoria "appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata" invece che "incerta" ritenendo questo secondo termine eccessivamente dubitativo rispetto ad aree cliniche per le quali gli studi sull'uso della PET sono in rapida evoluzione e pertanto è da ritenersi verosimile - ancorché ad oggi non accertato - un possibile uso appropriato.

Nella successiva valutazione dei casi inclusi nell'*audit* quindi, le indicazioni venivano mantenute suddivise nei due sottogruppi a) e b) per sottolineare comunque la differente quantità di informazioni relativamente alla tipologia di appropriatezza di utilizzo.

Indicazioni inappropriate

L'utilizzo dell'esame PET deve considerarsi inappropriato quando l'indicazione per la quale l'esame viene utilizzato corrisponde a una situazione clinica in cui lo stato della malattia è tale che nessuna ulteriore informazione diagnostica modificherebbe il comportamento terapeutico, oppure i dati disponibili indicano una *performance* del test non migliore rispetto alla diagnostica tradizionale.

Una volta concordato questo schema interpretativo, è stata completata l'analisi della qualità metodologica, della completezza informativa e dei risultati quantitativi della letteratura secondaria e terziaria.

1.2.5. Analisi critica della letteratura

In funzione della tipologia di studio (rapporto di TA, revisione sistematica, studi primari) sono state costruite delle tabelle sinottiche descrittive delle caratteristiche metodologiche e dei principali risultati.

In particolare per quanto riguarda i rapporti di TA e le revisioni sistematiche sono state valutate due dimensioni principali: una valutazione qualitativa della metodologia utilizzata (*Tabella 1 nel Capitolo 2*) e una sintesi dei risultati principali per tipo di neoplasia (*Tablelle 2 – 8 nel Capitolo 2*).

Per quanto attiene alla descrizione qualitativa nelle relative tabelle, per ogni singolo rapporto/revisione sistematica sono riportate le seguenti informazioni:

- definizione degli obiettivi del rapporto/studio;
- periodo di tempo considerato dalla revisione;
- modalità della ricerca delle fonti;
- definizione dei criteri di inclusione/esclusione;
- valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi;
- modalità di estrazione dati (se eseguita una meta-analisi);
- modalità di combinazione dei dati (se eseguita una meta-analisi);
- analisi di sensitività (sì/no);
- inclusione parere di esperti nella valutazione o formulazione di raccomandazioni;
- informazioni sulla *performance* della PET;
- informazioni su impatto diagnostico della PET;
- informazioni sui cambiamenti nel *management* in funzione dei risultati della PET.

Per quanto riguarda le tabelle di sintesi dei risultati per singola neoplasia, le informazioni tabulate riguardano:

- numero di studi primari analizzati;
- numerosità dei pazienti studiati;
- combinazione quantitativa dei dati (sì/no);
- risultati *performance* della PET;

- tipo di *reference standard*;
- impatto sul *management*;
- contenuto delle raccomandazioni di utilizzo.

Per quanto riguarda gli studi primari (analizzati solamente per quanto riguarda i linfomi e le neoplasie del tratto genito-urinario) nelle tabelle sono state riassunte le informazioni relative a:

- obiettivo dello studio;
- disegno di studio utilizzato;
- numerosità della casistica;
- risultati *performance* del test;
- tipo di *reference standard*;
- impatto sul *management*;
- impatto sull'*outcome*.

2. Indicazioni per l'uso appropriato della PET: analisi della letteratura

2.1. Risultati

Qualità metodologica complessiva delle fonti utilizzate

Nella Tabella 1 viene presentata un'analisi di alcuni elementi relativi alla completezza del *reporting* delle informazioni, alla qualità metodologica di disegno e alla conduzione dei rapporti di TA, oltre a una valutazione relativa alle revisioni sistematiche e meta-analisi utilizzate come base per questo documento. Con l'eccezione del Rapporto HCFA del 2000, essenzialmente dedicato alla definizione del grado di copertura assicurativo dato alla procedura nell'ambito del programma *Medicare*, tutti i rapporti e le revisioni sistematiche hanno effettuato una ricerca della letteratura su periodi molto ampi (risalendo fino al 1966 per quanto riguarda il *Rapporto Blue Cross Blue Shield* sul carcinoma mammario e il Rapporto del Commonwealth australiano su diverse neoplasie).

Il grado di completezza delle strategie di ricerca bibliografica variava tra le diverse fonti riportate nella Tabella 1, risultando generalmente più accurato nelle revisioni sistematiche e nei due Rapporti dell'HCFA 2000 sul carcinoma mammario e in quello australiano.

I criteri di inclusione/esclusione degli studi utilizzati sono stati specificati in tutti i documenti, tranne che nei Rapporti HCFA e NHS/HTA. I criteri per la valutazione della qualità metodologica degli studi sono descritti in modo piuttosto dettagliato in tutti gli studi/rapporti tranne che nel Rapporto HCFA dove vengono elencati solo principi generali ma non è chiara la loro applicazione agli specifici studi utilizzati.

Le modalità di estrazione e combinazione dei dati sono specificate in tutti i rapporti (ove tale valutazione sia possibile, considerati gli scopi dei singoli documenti). Tali criteri sono specificati in modo piuttosto dettagliato nelle quattro meta-analisi, dove viene naturalmente effettuata una combinazione quantitativa dei dati. Una formale meta-analisi quantitativa viene anche effettuata nel *Rapporto Blue Cross-Blue Shield*, dove non sono però specificati i criteri di estrazione dei dati.

L'analisi di sensitività è stata effettuata in tutti i documenti - ove possibile - tranne che nelle due meta-analisi sul melanoma e i tumori del colon retto.

Il parere degli esperti come elemento integrante delle conclusioni dei rapporti/articoli è stato utilizzato solo nel Rapporto HCFA (che risulta di fatto una sorta di *consensus* senza dichiarata strutturazione) e nel Rapporto NHS/HTA (prodotto per realizzare una prioritarizzazione dei quesiti di ricerca sull'utilizzo della PET). I documenti selezionati riportano - più o meno in dettaglio - informazioni sulla *performance* diagnostica della PET, generalmente attraverso dati di sensibilità e specificità. Informazioni sull'impatto diagnostico e sul *management* dei pazienti sono invece riportate dettagliatamente solo nelle meta-analisi sul melanoma e sul carcinoma del colon retto. Negli altri documenti ove ciò fosse possibile (e auspicabile) è stata effettuata soltanto una valutazione qualitativa del possibile impatto pratico della PET, senza fornire un'adeguata documentazione.

Tabella 1. Caratteristiche metodologiche generali dei rapporti di TA e meta-analisi sull'uso della PET

	Blue Cross Blue Shield Report on PET in Breast Cancer, 2001	Commonwealth of Australia Report, 2000	Positron Emission Tomography, HCFA Report 2000	PET: Establishing Priorities for Health Technology Assessment. NHS HTA 1999
Definizione obiettivi	Valutare la <i>performance</i> diagnostica e, se possibile, l'effetto sul <i>management</i> della PET in 4 condizioni: diagnosi iniziale, <i>staging</i> , diagnosi di recidiva, valutazione della risposta al trattamento. Rapporto commissionato da Blue Cross Blue Shield.	Descrivere i profili di utilizzo clinico della PET. Valutare la qualità dei dati disponibili rispetto all'uso della PET nei seguenti tumori: carcinoma polmone non a piccole cellule, carcinoma colon retto, melanoma, glioma. Rapporto commissionato dal Governo australiano.	Valutare l'ammissibilità del rimborso della PET in diverse patologie oncologiche analizzando i dati scientifici disponibili, compresa la letteratura fornita dai proponenti (Dr Phelps e Gambhir; Institute for Biological Imaging, UCLA, USA).	Descrivere i profili di utilizzo clinico della PET. Definire la priorità dei diversi quesiti di ricerca relativamente all'uso della PET in UK.
Periodo considerato	gennaio 1966 - marzo 2001	gennaio 1966 - gennaio 2000	Non specificato. Si fa riferimento ad altri due TA <i>report</i> (uno dei quali è quello australiano) oltre che alla bibliografia del proponente.	gennaio 1996 - aprile 1998
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerca su Medline e Cancerlit con definizione esplicita della strategia. In totale, 163 referenze identificate.	Ricerca su Medline e Cochrane Library con definizione esplicita della strategia. Ricerca su altri siti TA. In totale identificate 63 referenze (in alcuni casi segnalate dagli esperti di supporto al gruppo di valutazione).	Non valutabile. Validazione indipendente richiesta a New England Cochrane Centre (rapporto disponibile su richiesta) che ha giudicato incompleta la lista prodotta dai due proponenti.	Ricerca su Medline e Cochrane Library con definizione strategia esplicita allo scopo di aggiornare una precedente revisione della Veterans Administration degli USA.

(continua)

Criteri di inclusione/esclusione	Solo articoli in lingua inglese, completi (<i>abstract</i> non accettati), che avevano incluso almeno 10 pazienti, e nei quali la PET veniva confrontata con un <i>reference standard</i> .	Solo articoli in lingua inglese, completi (<i>abstract</i> non accettati), che avevano incluso almeno 10 pazienti, con una chiara descrizione della metodologia utilizzata, che avevano arruolato pazienti consecutivi e nei quali la PET veniva confrontata in cieco con un <i>reference standard</i> .	Non specificati.	Non specificati.
Valutazione qualità metodologica	Sì, mediante schema proposto dalla Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic tests: - uso di un valido <i>gold standard</i> ; - valutazione in cieco; - prevenzione <i>bias</i> di selezione; - descrizione della popolazione studiata; - disegno prospettico.	Sì, mediante classificazione del livello di evidenza secondo lo schema del NHMRC australiano (classificazione in 5 livelli sulla base del disegno di studio con livello I = revisione sistematica di RCTs; V = serie di casi valutati post-test oppure sia pre- che post-test).	Nel Rapporto vengono elencati i principi metodologici che dovrebbero essere seguiti per produrre studi validi sulla utilità della PET. Tuttavia la valutazione nei singoli tumori è presentata in modo non sistematico e discorsivo. Inoltre non è chiaro quanto la valutazione metodologica abbia influenzato il contenuto delle raccomandazioni sulla decisione di rimborsare o meno l'esame.	Stessi criteri applicati nel Rapporto VHA degli USA. Questi criteri appaiono piuttosto vaghi e privi di specifiche definizioni operative.
Modalità estrazione dati	Non specificata.	Non formale meta-analisi quantitativa.	Non formale meta-analisi quantitativa.	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.

(continua)

Tabella 1. (continua)

	Blue Cross Blue Shield Report on PET in Breast Cancer, 2001	Commonwealth of Australia Report, 2000	Positron Emission Tomography, HCFA Report 2000	PET: Establishing Priorities for Health Technology Assessment. NHS HTA 1999
Modalità combinazione dati	Meta-analisi dei dati di sensibilità e specificità utilizzando il modello ad effetti casuali. Costruzione della curva ROC complessiva.	Non applicabile.	Non applicabile.	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.
Analisi di sensitività	Sì.	Non applicabile.	Non applicabile.	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Consultati per la valutazione della letteratura ma non per derivare conclusioni o raccomandazioni.	Consultati per la valutazione della letteratura ma non per derivare conclusioni o raccomandazioni.	Sì. Il Rapporto rappresenta una sorta di <i>consensus</i> ed è privo di una esplicitata strutturazione.	Sì. Il Rapporto era stato pianificato proprio per realizzare una prioritizzazione dei quesiti di ricerca sulla base del parere degli esperti.
Informazioni su performance del test	Dati combinati di sensibilità, specificità e curva ROC complessiva.	Discussi i risultati dei singoli studi.	Discussi i risultati dei singoli studi.	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.
Informazioni su impatto diagnostico	Non discusse.	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse in modo qualitativo.	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.
Informazioni cambiamenti management in funzione risultati PET	Discussione basata su modelli (ipotesi) derivati dai dati di performance del test e di prevalenza pre-test della malattia.	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse in modo qualitativo.	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.

Tabella 1. (continua)

	INAHTA Report 1999	Meta noduli polmonari, JAMA, 285: 914-924, 2001	Meta melanoma, Q J Nucl Med 44: 253-267, 2000	Meta colon retto, J Nucl Med 41: 1177-1189, 2000	Meta melanoma, Cancer 2001
Definizione obiettivi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Documentare l'uso della PET e le politiche di rimborso nei paesi rappresentati dalle agenzie appartenenti all'INAHTA. 2. Effettuare una sintesi di valutazioni sulla PET effettuate dalle agenzie dell'INAHTA e da 3 organizzazioni private degli Stati Uniti. 	Valutare l'accuratezza diagnostica della PET nelle lesioni polmonari maligne focalizzate.	Valutare la qualità nella descrizione dei dati della letteratura sull'uso della FDG-PET nel melanoma recidivante. Determinare i valori complessivi di sensibilità e specificità del test e valutare i cambiamenti nel <i>management</i> .	Valutare la qualità nella descrizione dei dati della letteratura sull'uso della FDG-PET nel melanoma recidivante. Determinare i valori complessivi di sensibilità e specificità del test e valutare i cambiamenti nel <i>management</i> .	Valutare l'accuratezza diagnostica della FDG-PET in pazienti con melanoma.
Periodo considerato	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1997-1999 2. 1977-1999 	gennaio 1966 - settembre 2000	1980-1999	1990-1999	1966 - luglio 1999

(continua)

Tabella 1. (continua)

	INAHTA Report 1999	Meta noduli polmonari, JAMA, 285: 914-924, 2001	Meta melanoma, Q J Nucl Med 44: 253-267, 2000	Meta colon retto, J Nucl Med 41: 1177-1189, 2000	Meta melanoma, Cancer 2001
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	<p>Sondaggio delle agenzie appartenenti all'INAHTA, di 8 agenzie partecipanti all'HTA <i>project</i> e di alcuni enti pagatori/erogatori negli Stati Uniti. Effettuata anche una ricerca bibliografica utilizzando le banche dati Medline e Health Star, per ottenere informazioni descrittive sull'uso della PET (non sulla sua efficacia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 agenzie hanno risposto al sondaggio fornendo informazioni sull'uso della PET nei rispettivi paesi; - 31 rapporti di <i>technology assessment</i> (di 13 agenzie) sono stati raccolti. 	<p>Ricerca sistematica effettuata nei <i>database</i> Medline e Cancerlit; ricerca manuale delle referenze degli studi identificati e degli <i>abstract</i> di recenti congressi; richiesta di informazioni ai ricercatori coinvolti nei vari studi.</p>	<p>Ricerca sistematica nei <i>database</i> Medline Plus. Selezionati 13 articoli.</p>	<p>Ricerca di articoli in inglese nel <i>database</i> Medline. Selezionati 11 articoli.</p>	<p>Ricerca di articoli – senza restrizioni di lingua - nei <i>database</i> Medline (dal 1966) Embase (dal 1988) e Current Contents (specificate le parole chiave). Ricerca manuale delle referenze negli articoli selezionati. Sono stati esclusi dati non pubblicati e <i>report</i> di congressi. Selezionati 11 studi, di cui 6 utilizzati per la meta-analisi quantitativa.</p>

(continua)

Criteria di inclusione/esclusione	Valutate tutte le informazioni fornite dalle varie agenzie.	Studi sull'uso di FDG-PET per diagnosi di noduli o lesioni polmonari, con > 10 pazienti di cui 5 con lesioni maligne e con possibilità di avere dati di sensibilità e specificità.	Disponibilità di risultati sulla <i>performance</i> della FDG-PET e/o dati su cambiamenti nel <i>management</i> , relativi al melanoma cutaneo.	Disponibilità risultati sulla <i>performance</i> della FDG-PET e/o dati su cambiamenti nel <i>management</i> , relativi a valutazione post-chirurgica del carcinoma del colon retto.	Criteri di inclusione: studi che valutassero la FDG-PET; campione di almeno 10 pazienti; <i>reference standard</i> istologico; valori di sensibilità e specificità riportati. Criteri di esclusione: studi sul melanoma oculare; uso di radiofarmaceutici diversi da FDG; studi effettuati su cavie animali; <i>abstract</i> , revisioni, editoriali, lettere e commenti.
Valutazione qualità metodologica	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.	Adattamento dei criteri sviluppati da Kent <i>et al.</i> (1992), rispetto a 7 dimensioni: qualità tecnica del test, interpretazione indipendente dei risultati, descrizione della popolazione studiata, disegno di coorte, descrizione delle dimensioni del campione e definizione dell'unità di misura.	In base a un adattamento delle linee-guida per la valutazione di articoli medico-scientifici basate sul <i>United States medical payer source criteria</i> , che si basa sulla valutazione di 5 elementi fondamentali: caratteristiche della popolazione, disegno di studio, caratteristiche della tecnologia in esame, accuratezza diagnostica, impatto sul <i>management</i> del paziente.	In base a un adattamento delle linee-guida per la valutazione di articoli medico-scientifici basate sul <i>United States medical payer source criteria</i> , che si basa sulla valutazione di 7 elementi fondamentali: caratteristiche della popolazione, disegno di studio, tipo di indicazioni cliniche che conducono all'uso della PET, caratteristiche della tecnologia in esame, tipo di <i>reference standard</i> , accuratezza diagnostica, impatto sul <i>management</i> del paziente.	Sì, mediante adattamento dello schema proposto dalla Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic tests.

(continua)

Tabella 1. (continua)

	INAHTA Report 1999	Meta noduli polmonari, <i>JAMA</i>, 285: 914-924, 2001	Meta melanoma, <i>Q J Nucl Med</i> 44: 253- 267, 2000	Meta colon retto, <i>J Nucl Med</i> 41: 1177-1189, 2000	Meta melanoma, <i>Cancer</i> 2001
Modalità estrazione dati	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.	Estrazione effettuata in modo indipendente da due ricercatori (calcolo del coefficiente k - percentuale di accordo).	È stata effettuata una valutazione incrociata (in cieco) da parte di 6 ricercatori. 8 studi (che riportavano le informazioni essenziali di <i>performance</i> del test) selezionati per una formale meta-analisi.	È stata effettuata una valutazione incrociata (in cieco) da parte di 5 ricercatori. Degli 11 studi selezionati è stato possibile utilizzarne 10 per una meta- analisi formale.	Due ricercatori hanno estratto i dati in modo indipendente, utilizzando un modulo <i>standard</i> . I dati estratti includevano: caratteristiche dei pazienti, caratteristiche del PET scanner, misure di esito (almeno sensibilità e specificità).
Modalità combinazione dati	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.	Formale meta-analisi quantitativa.	Formale meta-analisi quantitativa, tuttavia eseguita non correttamente (attraverso una semplice somma algebrica dei dati).	Formale meta-analisi quantitativa, tuttavia eseguita non correttamente (attraverso una semplice somma algebrica dei dati).	Formale meta-analisi quantitativa, con costruzione di una curva ROC complessiva.
Analisi di sensibilità	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.	Effettuata in base al periodo di pubblicazione, alla qualità degli studi e alle modalità di valutazione dei risultati (quantitativa <i>vs</i> semiquantitativa).	Non effettuata.	Non effettuata.	Valutazione statistica della eterogeneità tra gli studi, ma assenza di formale analisi di sensibilità (dato anche il ridotto numero di studi).

(continua)

Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Non applicabile visti gli scopi del Rapporto.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.
Informazioni su performance del test	Riportate vaghe informazioni qualitative di alcuni dei rapporti di TA considerati.	Costruzione di curve ROC complessive.	Valori combinati di sensibilità e specificità (tuttavia non affidabili data la scorretta metodologia di esecuzione della meta-analisi).	Valori combinati di sensibilità e specificità (tuttavia non affidabili data la scorretta metodologia di esecuzione della meta-analisi).	Valori combinati di sensibilità e specificità e curva ROC complessiva.
Informazioni su impatto diagnostico	Riportate vaghe informazioni qualitative di alcuni dei rapporti di TA considerati.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Discusse in modo qualitativo.	Discusse in modo qualitativo.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.
Informazioni cambiamenti management in funzione risultati PET	Riportate vaghe informazioni qualitative di alcuni dei rapporti di TA considerati.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Sì, riferite in particolare a uno studio (Damian <i>et al.</i> , 1996).	Sì, discusse dettagliatamente per 7 studi.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.

Tabella 1. (continua)

	Commonwealth of Australia Report, 2001 (<i>additional indications</i>)	Health Technology Board of Scotland	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Québec
Definizione obiettivi	Descrivere i profili di utilizzo clinico della PET. Valutare la qualità dei dati disponibili rispetto all'uso della PET nei seguenti tumori: carcinoma polmone non a piccole cellule, carcinoma colon retto, melanoma, glioma, linfoma, carcinoma testa e collo, sarcoma, carcinoma ovaio, carcinoma cervice, carcinoma endometrio, carcinoma esofago, carcinoma stomaco. Rapporto commissionato dal Governo australiano.	Determinare il ruolo della PET nel <i>management</i> del tumore del polmone non a piccole cellule (<i>staging</i>), attraverso la valutazione dell'efficacia clinica e del rapporto costo-efficacia (rispetto all'impatto su mortalità e morbilità).	Descrivere e fornire raccomandazioni sui profili di utilizzo clinico della PET in oncologia, neurologia e cardiologia.
Periodo considerato	gennaio 1966 - marzo 2001	Aggiornamento della ricerca svolta dall'Agenzia danese di <i>technology assessment</i> (DACEHTA) – fino a ottobre 2001.	Aggiornamento (dal gennaio 1999) della bibliografia dei <i>report</i> HCFA e del Commonwealth of Australia.
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerca su vari <i>database</i> di studi primari e secondari (Medline, Embase, HealthStar, HSRProj, HSTAT, HSR tools, DIRLINE, CINAHL, Australasian Medical Index, Biological Abstracts, EBM Reviews-Best Evidence, Current Contents, The Cochrane Library, ISTAHC Online <i>database</i> , DARE, EED, HTA) con definizione strategia esplicita. Ricerca su altri siti di TA segnalati.	Ricerca su vari <i>database</i> di studi primari e secondari (Medline, Embase, HTA <i>database</i> , Cochrane Library).	Ricerca su vari <i>database</i> di studi primari e secondari (Medline, Embase, Cancerlit, The Cochrane Library, HTA <i>database</i>).

(continua)

Criteri di inclusione/esclusione	Solo articoli in lingua inglese, completi (<i>abstract</i> non accettati), che avevano incluso almeno 10 pazienti, con una chiara descrizione della metodologia utilizzata, che avevano arruolato pazienti consecutivi e nei quali la PET veniva confrontata in cieco con un <i>reference standard</i> .	Articoli in lingua inglese sull'utilizzo della FDG-PET nello <i>staging</i> del tumore del polmone a piccole cellule nell'uomo. Sono stati esclusi articoli narrativi o revisioni che non comprendessero una formale meta-analisi quantitativa; sono state escluse referenze doppie.	Studi comparativi sull'utilizzo (nell'uomo) della FDG-PET in oncologia, neurologia e cardiologia, con criteri di inclusione e metodologie diagnostiche chiaramente definite. La decisione sull'utilizzo della tecnologia di confronto non deve essere influenzata dai risultati della PET. Sono stati esclusi studi nei quali non c'erano sufficienti informazioni sulla confrontabilità dei gruppi o sulla valutazione dei risultati della PET. Sono state escluse referenze doppie.
Valutazione qualità metodologica	Sì, mediante classificazione del livello di evidenza secondo lo schema del NHMRC Australiano (classificazione in 5 livelli sulla base del disegno di studio con livello I = revisione sistematica di RCTs V = serie di casi valutati post-test o sia pre- che post-test).	No.	Sì, mediante classificazione del livello di evidenza (in 4 livelli, A-D) secondo lo schema del Rapporto VA-TAP, opportunamente modificato per migliorarne l'applicabilità (una descrizione dei criteri viene fatta nell'appendice 6).
Modalità estrazione dati	Non applicabile.	Non applicabile.	Non applicabile.
Modalità combinazione dati	Non formale meta-analisi quantitativa.	Formale meta-analisi quantitativa.	Non applicabile.

(continua)

Tabella 1. (continua)

	Commonwealth of Australia Report, 2001 (<i>additional indications</i>)	Health Technology Board of Scotland	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Québec
Analisi di sensitività	Non applicabile.	Esclusione di studi che utilizzavano differenti definizioni per l'ingrossamento linfonodale.	Non applicabile.
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Consultati per la valutazione della letteratura ma non per derivare conclusioni o raccomandazioni.	Le conclusioni sono derivate dal panel dell'Health Technology Board of Scotland. È tuttavia previsto un processo di <i>open consultation</i> , con la possibilità di inviare commenti al <i>panel</i> (che sono presi in considerazione, se appropriati).	Consultati per il reperimento e la valutazione della letteratura, ma non per derivare conclusioni o raccomandazioni.
Informazioni su performance del test	Discussi i risultati dei singoli studi.	Costruzione di curve ROC complessive.	Discussi i risultati dei singoli studi.
Informazioni su impatto diagnostico	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse in modo narrativo.
Informazioni cambiamenti management in funzione risultati PET	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse in modo narrativo.

Analisi delle indicazioni per singolo tumore

Neoplasie polmonari

Due sono le indicazioni classificate appropriate sulla base dell'analisi della letteratura disponibile. Come si vede nella Tabella 2, esse riguardano:

- il completamento della stadiazione nei pazienti candidati alla chirurgia;
- la diagnosi definitiva dei noduli polmonari solitari di dimensione > 1 cm.

Nel primo caso, l'esecuzione della PET ha lo scopo di evitare al paziente la necessità di una mediastinoscopia per la definitiva definizione diagnostica e la ricerca di eventuali metastasi a distanza nei pazienti con neoplasia localizzata e candidati all'intervento chirurgico. Le informazioni rilevanti per quanto riguarda l'impatto sul *management* sono state rese disponibili soprattutto da tre recenti studi prospettici di buona qualità metodologica (Pieterman *et al.*, 2000; Kalff *et al.*, 2001; Hauber *et al.*, 2001) pubblicati dopo la conclusione del Rapporto australiano che invece non forniva dati al riguardo. I tre studi citati - condotti su un totale di 238 pazienti - hanno indicato che cambiamenti nel *management* si erano registrati in oltre il 50% dei pazienti sottoposti a PET.

Per quanto riguarda l'indicazione nei pazienti con noduli polmonari solitari, la meta-analisi pubblicata su *JAMA* (Gould *et al.*, 2001) nel 2001 (vedi *Tabella 2*) - pur non riportando informazioni affidabili per quanto riguarda l'impatto dell'esame sul *management* - suggerisce un verosimile impatto qualora la probabilità pre-test di tumore sia bassa (fino al 20%) mentre ne sconsiglia un utilizzo nei casi nei quali la probabilità pre-test sia elevata (>80%), in quanto il tasso di falsi negativi sarebbe comunque troppo elevato (>10%). Tuttavia nei casi in cui la probabilità pre-test sia elevata, la PET è utile come stadiazione di una molto probabile neoplasia operabile (Gould *et al.*, 2001).

Tutte le altre indicazioni considerate (PET come esame di *follow up* o ristadiatione o per la diagnosi di recidiva non operabile) sono state classificate come inappropriate in quanto supportate da un solo studio (Bury *et al.*, 1999) che riportava esclusivamente dati sulla *performance* del test senza informazioni sull'impatto nel *management*, che peraltro, a priori, appare problematico da ipotizzare considerata la storia naturale della malattia. Anche nel carcinoma bronchiolo-alveolare la PET non è appropriata in quanto questo istotipo non capta il 18FDG.

Nei casi in cui l'esame TAC ha evidenziato una lesione unica sospetta - in un paziente già trattato per tumore polmonare non a piccole cellule - e la PET potrebbe portare alla conferma diagnostica, tale indicazione è stata classificata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b), poiché si tratta di una situazione per la quale non esistono studi, che andrebbero invece eseguiti.

Tumore della mammella

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

I dati presentati in Tabella 3 basati sul *Rapporto Blue Cross Blue Shield* del 2001 (Samson *et al.*, 2001) hanno portato a includere tra le indicazioni incerte solamente quella che vede la PET utilizzabile nei pazienti con sospetta recidiva dopo negatività con i mezzi di diagnostica tradizionale. Più specificamente questa indicazione è stata classificata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b), per indicare che non vi sono dati sufficienti né per escludere né per suggerire un potenziale utilizzo dello strumento diagnostico. Si tratta chiaramente di un'area nella quale dovrebbero essere promossi studi clinici di qualità e dimensione adeguata.

Tutte le altre potenziali indicazioni (vedi *Tabella 3*) sono state invece classificate come inappropriate sia perché l'elevato tasso di falsi negativi finirebbe, di fatto, per annullare l'impatto clinico della PET come completamento dell'*iter* diagnostico, sia perché comunque non appare logico anticipare un beneficio della PET rispetto alla emergente tecnica del linfonodo sentinella (a meno di non ipotizzare improbabili studi controllati di confronto diretto dei due approcci).

Anche nel caso dell'uso della PET come esame di monitoraggio della risposta alla terapia, il rischio di sottotrattamento conseguente a un elevato tasso di falsi negativi è da considerare troppo elevato; per questa ragione l'indicazione dell'esame è stata considerata inappropriata.

Tumori del colon retto

Due sono le indicazioni classificate nella categoria appropriato. Esse riguardano:

- i pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili;
- i casi con sospetto clinico di recidiva.

Per entrambe queste indicazioni si è ritenuto che la meta-analisi di Huebner (Huebner *et al.*, 2000), fornendo dati sul cambiamento nel *management*, giustifichi l'utilizzo dell'esame nonostante l'analisi statistica non sia stata condotta in maniera metodologicamente rigorosa (vedi *Tabella 1*). Indipendentemente dalla non corretta tecnica utilizzata per combinare i risultati dei singoli studi, infatti, i vari lavori hanno fornito dati la cui attendibilità è stata considerata accettabile non avendo la possibilità di effettuare un'analisi critica dei dati primari.

Un'indicazione è stata classificata nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b). Si tratta dell'utilizzo dell'esame nello *staging* pre-operatorio o comunque in quelle condizioni in cui lo *staging* può modificare la strategia terapeutica, così come indicato dal Rapporto HCFA (Tunis *et al.*, 2000).

I risultati derivati dall'analisi degli studi disponibili per questa neoplasia sono riassunti in Tabella 4.

Melanoma

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

I dati riportati in Tabella 5 derivano dai Rapporti australiano (Commonwealth of Australia, 2000) e HCFA (Tunis *et al.*, 2000) e dalle due revisioni sistematiche di Mijnhout *et al.* (2001) e di Schwimmer *et al.* (2000). Tutte queste fonti sono concordi, pur con differente enfasi, nel sottolineare la limitata qualità metodologica degli studi primari. La revisione di Mijnhout - che più di tutte soddisfa i principali criteri di buona qualità metodologica - conclude che "alla luce dei dati disponibili non è possibile sviluppare linee guida capaci di definire gli utilizzi appropriati della PET nel melanoma".

Come si vede nella Tabella 5, i dati combinati di sensibilità e specificità (tratti dalla meta-analisi di Mijnhout e non da quella di Schwimmer perché condotta con una metodologia non valida - vedi *Tabella 1*) presentano una notevole variabilità, con limiti di confidenza inferiori pari al 66% per la sensibilità e 78% per la specificità. Le indicazioni relative all'uso della PET sono state quindi classificate nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria a), per quanto riguarda pazienti affetti da melanoma con lesioni metastatiche potenzialmente operabili.

L'indicazione all'uso della PET come esame di *staging* sistemico (non regionale) è stato invece inserito nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b), in considerazione della limitatezza degli studi disponibili e della loro cattiva qualità metodologica (Mijnhout *et al.*, 2001).

Tutte le altre potenziali indicazioni considerate (*staging* regionale e *follow up*) sono state classificate inappropriata (Mijnhout *et al.*, 2001).

Tumori cerebrali (glioma)

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

I dati riportati nella Tabella 6 derivano dal Rapporto australiano (Commonwealth of Australia, 2000). Gli studi effettuati avevano sostanzialmente due obiettivi: la diagnosi differenziale della recidiva con la radionecrosi post-radioterapica e il *grading* del glioma.

Gli studi disponibili non sono in grado di affermare che la PET è superiore alla SPET/SPECT per differenziare la recidiva dalla radionecrosi post-radioterapica (Commonwealth of Australia, 2000). Per tale motivo questa indicazione è stata classificata nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b).

Gli studi condotti sul ruolo della PET nella definizione del *grading* del glioblastoma non sono attualmente da considerarsi utili per la pratica clinica, come suggerito dagli stessi Autori del Rapporto australiano; pertanto questa indicazione è stata classificata come inappropriata.

Bisogna inoltre considerare che, essendo la diagnosi di glioma una diagnosi istologica, anche il *grading* può essere definito in tale circostanza.

Tumori testa e collo

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

I dati riportati nella Tabella 7 provengono esclusivamente dal Report di coverage della HCFA (Tunis *et al.*, 2000). In particolare gli studi riportati nel report valutavano 3 indicazioni della PET nelle neoplasie del distretto testa e collo:

- la diagnostica delle neoplasie primarie sconosciute (quelle condizioni nelle quali è presente una metastasi linfonodale del collo, ma con i mezzi diagnostici tradizionali non è possibile identificare il tumore primitivo);
- la stadiazione delle metastasi linfonodali nei pazienti con tumore primitivo del distretto testa-collo;
- lo studio della malattia residua e delle recidive.

Tre indicazioni sono state classificate come di appropriatezza non ancora definita.

Per quanto riguarda la diagnostica delle neoplasie primarie occulte, diversi studi hanno dimostrato un'accuratezza del 30% circa nell'identificare la sede primitiva del tumore; tuttavia non vi sono dati disponibili sul conseguente impatto clinico, per cui questa indicazione è stata collocata nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria a).

Nella stadiazione iniziale di metastasi linfonodali cervicali, pur essendo disponibili vari studi, la reale *performance* del test rispetto alla diagnostica tradizionale - in particolare all'ecografia - non è stata chiaramente definita. Per tale motivo l'indicazione è stata classificata nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b).

Per quanto riguarda lo studio delle recidive o della malattia minima residua, è riportato un solo studio di casistica limitata (Tunis *et al.*, 2000) e quindi l'indicazione è stata classificata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b).

Tumori esofago

Una sola indicazione è stata classificata come appropriata.

Gli studi disponibili (Tunis *et al.*, 2000) riportati nella Tabella 8 per i tumori dell'esofago potenzialmente operabili come *staging* pre-chirurgico documentano un cambiamento del *management* dal 14 al 17%.

L'impiego della PET nelle recidive è stato valutato in un solo studio (Tunis *et al.*, 2000), per cui per tale indicazione è stata collocata nel gruppo di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata, categoria b).

Linfomi

Poiché solo nel recente aggiornamento del Rapporto australiano (Commonwealth of Australia, 2001b) era stata analizzata l'utilità della PET per questa patologia, si è proceduto alla ricerca degli studi primari. Tale ricerca è stata effettuata attraverso la banca dati Medline nel periodo gennaio 1995 - aprile 2001. Sono stati selezionati tutti i lavori che avevano valutato una casistica superiore ai 10 casi. I principali dati sono riportati nella Tabella 9.

Linfomi di Hodgkin

Due sono le indicazioni classificate come appropriate.

Il ruolo della PET nei linfomi di Hodgkin è stato valutato sia nella stadiazione che nello studio della malattia residua. Per quanto riguarda la stadiazione, l'utilità clinica della PET è elevata negli stadi iniziali a prognosi favorevole, nei quali la decisione di un trattamento meno intenso rispetto al trattamento *standard* (regimi di polichemioterapia MOPP, ABVD, ecc.) potrebbe essere proposto (Jerusalem *et al.*, 2001).

Per quanto riguarda la valutazione della malattia residua, gli studi disponibili hanno dimostrato una elevata accuratezza della PET - superiore alla diagnostica tradizionale - in grado di determinare un cambiamento del management clinico (de Wit *et al.*, 2001).

Due le indicazioni classificate come inappropriate. La prima riguarda la PET nel *follow up*, la seconda la stadiazione della malattia di Hodgkin avanzata con o senza fattori prognostici sfavorevoli.

Linfomi non Hodgkin

Una sola indicazione è stata classificata come appropriata.

La PET fornisce una buona *performance* nel valutare la malattia residua e diversi studi hanno dimostrato il cambiamento del *management* quando sono disponibili trattamenti di dimostrata efficacia e il paziente può esservi candidato (Spaepen *et al.*, 2001).

Un'indicazione è stata classificata nella categoria di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata. Riguarda i linfomi non Hodgkin a grado intermedio/alto di malignità dove la PET - pur avendo dimostrato un'elevata accuratezza nella stadiazione - non ha ancora dimostrato un impatto sul *management* (per ora basato sull'utilizzo di un *prognostic score*) (Kotzerke *et al.*, 1999)

Un'indicazione è stata classificata come inappropriata. Riguarda i linfomi a basso grado di malignità dove la PET non può essere utilizzata data la bassa attività metabolica di questi tumori.

Tabella 2. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nelle neoplasie polmonari

	Commonwealth of Australia Report, 2000 – Non Small Cell Lung Cancer Staging	Commonwealth of Australia Report, 2000 – Non Small Cell Lung Cancer Ricerca metastasi a distanza nei pazienti candidati alla chirurgia	Meta-analisi JAMA 2001 (noduli polmonari)
Numero studi	14	3	40
Numero pazienti	<i>Range:</i> 18-109	<i>Range:</i> 27-110	Non dichiarato (inclusi solo studi con almeno 10 pazienti con noduli polmonari o almeno 5 pazienti con lesioni maligne).
Combinazione dati	No	No	Sì (costruita una curva ROC complessiva).
Risultati performance del test	Sens: 67-98% Spec: 86-100%	Sens: 90-100% Spec: 80-98%	Sens: 96,8% Spec: 77,8%
Tipo di reference standard	Istologia o chirurgia (non indicato in 3 studi).	Istologia o Rx o TAC o <i>follow up</i> (anche combinati).	Non indicato (6 studi non avevano un reference <i>standard</i> adeguato).
Impatto sul management	Vi sono buone evidenze per i pazienti per cui sia stata prevista chirurgia o radioterapia. Esiste inoltre un valido razionale nel caso di pazienti con <i>status</i> modificato N3.	Non esistono evidenze dirette ma l'uso della PET potrebbe evitare la chirurgia ove si rilevassero metastasi a distanza.	Non applicabile.
Impatto sull'outcome	Non esistono evidenze dirette.	Non esistono evidenze dirette.	Non applicabile.
Raccomandazioni/conclusioni	Appropriato, nonostante il miglioramento nell'accuratezza diagnostica sia difficile da quantificare dato che la qualità metodologica degli studi primari è molto variabile.	Appropriato, nonostante il miglioramento nell'accuratezza diagnostica sia difficile da quantificare dato lo scarso numero e la variabile qualità metodologica degli studi primari.	Non applicabile.

Tabella 2. (continua)

	Rapporto HCFA marzo 2000 Non small cell	Health Technology Board of Scotland Non Small Cell Lung Cancer <i>Staging</i>
Numero studi	Non dichiarato.	Non dichiarato.
Numero pazienti	Non dichiarato.	Non dichiarato.
Combinazione dati	No.	Sì (costruite curve ROC).
Risultati <i>performance</i> del test	Non dichiarato.	Negativi alla TAC: sens = 0,86; spec = 0,9 Positivi alla TAC: sens = 0,92; spec = 0,76
Tipo di <i>reference</i> <i>standard</i>	Non dichiarato.	Mediastinoscopia, istologia, patologia, chirurgia.
Impatto sul <i>management</i>	Non dichiarato.	Due studi utilizzano un disegno controllato randomizzato per valutare questa dimensione, ma giungono a conclusioni contrastanti.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non dichiarato.	Due studi (gli stessi di cui sopra) utilizzano un disegno controllato randomizzato per valutare questa dimensione, ma non valutano la qualità della vita.
Raccomandazioni/ conclusioni	Esistono evidenze nel supportare il ruolo della PET per rilevare tumore residuo o ricorrente dopo trattamento (queste conclusioni si riferiscono in particolare allo studio di Bury <i>et al.</i> del 1999).	La PET rappresenta una metodologia diagnostica sicura (senza evidenti effetti collaterali), con migliore performance diagnostica (sensibilità/specificità) rispetto alla TAC nello <i>staging</i> del tumore non a piccole cellule (nei pazienti potenzialmente operabili, quando sono interessati i linfonodi mediastinici). Queste conclusioni si basano tuttavia sui risultati di studi non randomizzati con campioni piccoli. Non è possibile trarre conclusioni definitive sul cambiamento nel <i>management</i> dei pazienti, né sul miglioramento degli esiti clinici e della prognosi.

Tabella 2. (continua)

	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Nodulo polmonare solitario	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Staging di metastasi mediastinali e distanti
Numero studi	La valutazione è basata sui Rapporti HCFA e Commonwealth of Australia.	La valutazione è basata sui Rapporti HCFA e Commonwealth of Australia. Sono state individuate altre sei referenze.
Numero pazienti	Non dichiarato.	Referenze aggiuntive: da 25 a 105 pazienti.
Combinazione dati	No.	No.
Risultati performance del test	Sens: 90-92% Spec: 83-90%	Rispetto a TAC: miglioramento della sensibilità >10%, della specificità da 0 a +25%.
Tipo di reference standard	Non dichiarato.	Mediastinoscopia, broncoscopia (seguita da toracotomia), istopatologia.
Impatto sul management	Potenzialmente, evitare la biopsia transtoracica (non viene specificato in quale % di casi).	Potenzialmente, migliorare il <i>management</i> del paziente nel breve termine ed evitare l'intervento chirurgico (non viene però specificato in quale % di casi).
Impatto sull'outcome	Non specificato.	Non specificato.
Raccomandazioni/conclusioni	La PET è giudicata utile nel differenziare le lesioni benigne da quelle maligne e il relativo utilizzo è riconosciuto come appropriato.	La PET è giudicata utile nello <i>staging</i> , grazie alla maggiore sensibilità e a una specificità uguale o superiore, facilitando il <i>management</i> del paziente nel breve termine.

Tabella 2. (continua)

	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Monitoraggio della risposta alla terapia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Valutazione del tumore residuo o delle recidive
Numero studi	La valutazione è basata sul Rapporto del Commonwealth of Australia (due studi sull'argomento specifico).	La valutazione si è basata sui Rapporti HCFA e Commonwealth of Australia
Numero pazienti	Non dichiarato.	Non dichiarato.
Combinazione dati	No.	No.
Risultati performance del test	Non dichiarato.	Sulla base dello studio di Bury <i>et al.</i> (1999 – citato dal <i>report</i> HCFA): sens: 100% spec: 90%
Tipo di reference standard	Non dichiarato.	Non dichiarato.
Impatto sul management	Non specificato.	Non dichiarato.
Impatto sull'outcome	Non specificato.	Non dichiarato.
Raccomandazioni/conclusioni	Di potenziale utilità, anche se dati aggiuntivi sarebbero necessari per valutare l'efficacia clinica della PET.	La PET è potenzialmente utile per questa indicazione (maggiori evidenze sarebbero necessarie, esiste solo uno studio).

Tabella 3. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel carcinoma della mammella

	Rapporto HCFA 2001 - Diagnosi	Rapporto HCFA 2001 - Staging
Numero studi	13	4
Numero pazienti	606	269
Combinazione dati	Sì (meta-analisi utilizzando un modello a effetti casuali).	Sì (meta-analisi utilizzando un modello a effetti casuali).
Risultati <i>performance</i> del test	Sens. 88% (CI 83-92%) Spec. 79% (CI 71-85%)	Sens. 80% (CI 46-95%) Spec. 89% (CI 83-94%)
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia.	Dissezione linfonodo ascellare.
Impatto sul <i>management</i>	No (elevato rischio di falsi negativi ma non specificato per gli studi primari).	No (elevato rischio di falsi negativi) ma non specificato per gli studi primari.
Impatto sull'<i>outcome</i>	No (non specificato per gli studi primari).	No (non specificato per gli studi primari).
Raccomandazioni/conclusioni	Gli Autori concludono raccomandando di non utilizzare la PET. Esiste infatti un rischio troppo elevato di falsi negativi che aumenta con l'aumento della probabilità pre-test di malignità (se il singolo paziente avesse una probabilità pre-test del 50% avrebbe una probabilità di risultato falso negativo del 12,1%. Non esistono dati riguardanti popolazioni con probabilità pre-test <50%.	Gli Autori concludono raccomandando di non utilizzare la PET. Esiste infatti un rischio troppo elevato di falsi negativi che aumenta con l'aumento della probabilità pre-test di malignità (se il singolo paziente avesse una probabilità pre-test del 50% avrebbe una probabilità di risultato falso negativo del 16,7%, rispetto al 9,9% del linfonodo sentinella.

Tabella 3. (continua)

	Rapporto HCFA 2001 - Diagnosi recidiva	Rapporto HCFA mammella - Risposta terapia
Numero studi	2 su metastasi locoregionali (LM), 5 metastasi distanti (DM).	4
Numero pazienti	85 LR, 196 DM	103
Combinazione dati	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	LM: DM sens. 80-100% sens. 46-100% spec. 97-100% spec. 50-97%	Sens: 82-100% Spec: 67-94%
Tipo di <i>reference standard</i>	Non chiaro.	Risposta clinica o istopatologica.
Impatto sul <i>management</i>	? (dati insufficienti e non disponibili per gli studi primari).	? (dati insufficienti e di scarsa qualità).
Impatto sull'<i>outcome</i>	? (dati insufficienti e non disponibili per gli studi primari).	? (dati insufficienti e di scarsa qualità).
Raccomandazioni/conclusioni	Gli Autori giudicano i dati insufficienti sottolineando come non risulti chiaro se sia stato utilizzato un reference standard istologico.	Gli Autori giudicano i dati insufficienti e di scarsa qualità metodologica. I dati sulla sensibilità dei 2 studi principali porterebbero a concludere che vi sarebbe un tasso di sotto-trattamento elevato (10-20%). A differenza delle conclusioni degli Autori, questa indicazione è stata classificata come inappropriata nel presente rapporto.

Tabella 4. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore del colon retto

	Meta-analisi Huebner <i>et al.</i> (J Nucl Med 2000) - Recidiva	Commonwealth of Australia Report, 2000 - Recidiva
Numero studi	11	2 (Valk <i>et al.</i> , 1999 e Flamen <i>et al.</i> , 1999)
Numero pazienti	<i>Range:</i> 18-127	155 + 103
Combinazione dati	Sì ma con metodologia non corretta (somma algebrica dei risultati).	No.
Risultati <i>performance</i> del test	<i>Range sens:</i> 90-100% <i>Range spec:</i> 67-100%	Studio Valk: sens. 95%, spec. 100% Studio Flamen: sens. +4%, spec. + 5% (rispetto a TAC)
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia.	Non specificato (specificati solo i confronti effettuati, non il <i>gold standard</i>).
Impatto sul <i>management</i>	<i>Range:</i> 20-44% (ma solo 2 studi valutano adeguatamente i cambiamenti nel <i>management</i> – con l'uso della PET - che conducono a decisioni inappropriate).	Non riportati i dati.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non riportati i dati.
Raccomandazioni/conclusioni	La PET appare di potenziale beneficio (questa affermazione non è tuttavia adeguatamente supportata dai dati disponibili).	Esiste un vantaggio potenziale (evitare la chirurgia nel caso di rilevamento di metastasi distanti) ma non ci sono dati che permettano di valutarne l'entità (per quanto riguarda l'aumento di sopravvivenza e il miglioramento della qualità della vita).

Tabella 4. (continua)

	Rapporto HCFA marzo 2000 - (recidiva)	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging</i> di malattia epatica ed extraepatica)	Rapporto HCFA marzo 2000 - (recidiva di malattia epatica ed extraepatica)
Numero studi	6	1 (Abdel-Nabi <i>et al.</i> , 1998)	1 (Valk <i>et al.</i> , 1999). Effettuano PET tutti i pazienti con TAC positiva (indipendentemente dal livello CEA).
Numero pazienti	> 10 per studio.	48 pazienti consecutivi.	155
Combinazione dati	Sì (effettuata nella revisione Blue Cross-Blue Shield che non è tuttavia disponibile). Non specificati i metodi.	Non applicabile.	Non applicabile.
Risultati <i>performance</i> del test	Sens. 96% - Spec. 98% Se probabilità pre-test = 69%, VPN = 92% (8% di recidive non rilevate).	Metastasi epatiche: sens. 88%, spec. 100% Metastasi extraepatiche: sens. 29%, spec. 96%	Non specificata.
Tipo di <i>reference standard</i>	Non specificato.	Non specificato.	Non specificato.
Impatto sul <i>management</i>	No.	Non specificato.	10 pazienti con metastasi a distanza hanno evitato la chirurgia, 2 pazienti senza tumore l'hanno ritardata (<i>follow up</i>).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Potrebbe esserci nel caso del rilevamento di metastasi extra-pelviche.	Non specificato.	Non specificato.
Raccomandazioni/ conclusioni	Viene garantito il rimborso, sulla base di un razionale poco chiaro (i pazienti affronterebbero comunque la biopsia, dato il tasso di falsi negativi piuttosto elevato).	Rimborsabile (solo sulla base delle evidenze presentate nello studio di Abdel-Nabi <i>et al.</i>).	Rimborsabile (solo sulla base delle evidenze presentate nello studio di Valk <i>et al.</i>).

Tabella 4. (continua)

	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Rilevamento di metastasi epatiche ed extraepatiche nei casi di sospetta recidiva locale	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Recidive: rilevamento e distinzione di lesioni post-operative e valutazione del sito della recidiva
Numero studi	Sono riportate le valutazioni (con la citazione dei relativi studi) del Commonwealth of Australia e dell'HCFA. Sono inoltre riportati 4 nuovi studi (Imdahl 2000, Zhuang 2000, Staib 2000, Strasberg 2001).	Sono riportate le valutazioni (con la citazione dei relativi studi) del Commonwealth of Australia e dell'HCFA. Sono inoltre riportati 2 nuovi studi sulle recidive (Imdahl 2000, Staib 2000).
Numero pazienti	<i>Range:</i> 43-100 (4 nuovi studi).	<i>Range:</i> 71-100 (2 nuovi studi).
Combinazione dati	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	Sens: 100% <i>Range spec:</i> 98-100%	Sens: 98% Spec: 90%
Tipo di <i>reference standard</i>	Patologia, <i>follow up</i> , TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica, Rx torace.	TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica, Rx torace.
Impatto sul <i>management</i>	Sì (la PET avrebbe determinato una modifica del trattamento nel 23% dei pazienti e avrebbe potuto evitare l'intervento chirurgico in alcuni di questi).	No.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	No.
Raccomandazioni/ conclusioni	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione. I nuovi studi supportano le conclusioni dei Rapporti del Commonwealth of Australia e dell'HCFA.	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per queste indicazioni, secondo le conclusioni dei Rapporti del Commonwealth of Australia e dell'HCFA. I nuovi studi indicano inoltre che la PET migliora il rilevamento delle recidive.

Tabella 5. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel melanoma

	Revisione sistematica Schwimmer <i>et al. (Quart J Nucl Med)</i>	Rapporto HCFA marzo 2000	Commonwealth of Australia Report, 2000
Numero studi	13	1	11, ma 2 esaminate con maggiore attenzione (Rinne <i>et al.</i> , 1998; Damian <i>et al.</i> , 1996)
Numero pazienti	<i>Range:</i> 13-415	74	100 + 100
Combinazione dati	Sì ma con metodologia non corretta (somma algebrica dei risultati).	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	Sens. <i>range:</i> 17-100% Spec. <i>range:</i> 67-100%	Sens. 17% Spec. 96%	Sens: 100% (Rinne - rispetto a diagnosi convenzionale). Spec: 95,5% (Rinne - rispetto a diagnosi convenzionale). Damian <i>et al.</i> : non calcolate sensibilità e specificità.
Tipo di <i>reference standard</i>	Non chiaro.	Linfonodo sentinella.	Istologia (Rinne) o "diagnosi convenzionale" (Damian).
Impatto sul <i>management</i>	22% nello studio di Damian <i>et al.</i> (1996)	Non valutato.	22% nello studio di Damian <i>et al.</i> (1996).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.
Raccomandazioni/ conclusioni	La PET appare essere di potenziale beneficio (questa affermazione non è tuttavia sufficientemente supportata dai dati disponibili).	Non rimborsabile data la carenza di dati e la apparente bassissima sensibilità (17% per l'unico studio valutato).	PET non accurata nel rilevare lesioni nodali (inferiore a linfonodo sentinella).

Tabella 5. (continua)

	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec <i>Staging iniziale</i>	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec <i>Valutazione dei linfonodi</i>	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec <i>Metastasi extra-nodali (staging pre-operativo o follow up post-operativo)</i>
Numero studi	Sono riportate le valutazioni (con la citazione dei relativi studi) del Commonwealth of Australia e dell'HCFA. 3 nuovi studi (Paquet 2000, Eigtved 2000, Dietlein 1999).	Sono riportate le valutazioni (con la citazione dei relativi studi) del Commonwealth of Australia e dell'HCFA. 3 nuovi studi (Tyler 2000, Wagner 1999, meta-analisi MiJnhout 2001).	Sono riportate le valutazioni (con la citazione dei relativi studi) del Commonwealth of Australia e dell'HCFA. Citati 10 nuovi studi, nessuno dei quali ritenuto di qualità metodologica sufficiente.
Numero pazienti	<i>Range:</i> 24-68 (3 nuovi studi).	Non specificato.	Non specificato.
Combinazione dati	No.	No.	No.
Risultati performance del test	Sens. 97% Spec. 62%	<i>Range sens.</i> 17-87% <i>Range spec.</i> 44-96%	Non specificati.
Tipo di reference standard	TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica, valutazione clinica.	Mappatura pre-operativa linfatica, TAC, biopsia.	Non specificati.
Impatto sul management	No.	Non valutato.	Non specificato.
Impatto sull'outcome	No.	Non valutato.	Non specificato.
Raccomandazioni/ conclusioni	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni dei Rapporti del Commonwealth of Australia e dell'HCFA (che non sono modificate dai nuovi studi).	NON riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni dei Rapporti del Commonwealth of Australia e dell'HCFA (che non sono modificate dai nuovi studi).	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni dei Rapporti del Commonwealth of Australia e dell'HCFA (che non sono modificate dai nuovi studi).

Tabella 6. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei tumori cerebrali

	Commonwealth of Australia Report, 2000. Glioma - recidiva	Commonwealth of Australia Report, 2000. Glioma - <i>grading</i>
Numero studi	12	5
Numero pazienti	<i>Range:</i> 14-75	<i>Range:</i> 18-85
Combinazione dati	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	Non riportati per tutti gli studi. Estrema variabilità nella metodologia utilizzata (es. <i>reference standard</i> , criteri di inclusione dei pazienti) e nelle caratteristiche tecniche della PET.	Riportati solo per due studi i valori di sens/spec o di PPV/NPV. Estrema variabilità nella metodologia utilizzata (es. <i>reference standard</i> , criteri di inclusione dei pazienti) e nelle caratteristiche tecniche della PET.
Tipo di <i>reference standard</i>	Non chiaro e non specificato per tutti gli studi (solo per 5 di essi è specificata la conferma istologica).	Non chiaro e non specificato per tutti gli studi (solo per 2 di essi è specificata la conferma istologica).
Impatto sul <i>management</i>	Valutato in 2 studi. Riportati nel dettaglio i dati dello studio di Deshmukh <i>et al.</i> (1996 – 75 pazienti): 31% hanno intrapreso una nuova terapia, 59% hanno evitato una terapia aggressiva.	Non valutato.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non chiaro.	Non valutato.
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono sufficienti evidenze che la PET sia superiore alla SPET/SPECT.	Non ci sono sufficienti evidenze che la PET sia superiore alla SPET.

Tabella 7. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei tumori di testa e collo

	Rapporto HCFA marzo 2000 (identificazione iniziale)	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging</i> iniziale di metastasi dei linfonodi cervicali)	Rapporto HCFA marzo 2000 (rilevamento di recidive)
Numero studi	4	17	11
Numero pazienti	76	Non specificato.	Non specificato.
Combinazione dati	Sì, ma non specificati i metodi.	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	Veri positivi: 30%.	Specificati solo per uno studio di piccole dimensioni (Wong <i>et al.</i> 1996, 19 pazienti).	Specificati solo per uno studio di piccole dimensioni (Wong <i>et al.</i> 1996, 11 pazienti).
Tipo di <i>reference standard</i>	Non specificato.	Non specificato.	Non specificato.
Impatto sul <i>management</i>	Non indicato.	Non specificato.	Riferito allo studio di Valk <i>et al.</i> (1996, 29 pazienti) ove la chirurgia fu evitata in 9 pazienti (31%).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non indicato.	Non indicato.	Non indicato.
Raccomandazioni/ conclusioni	Rimborsabile perché, nonostante il tasso piuttosto basso di veri positivi (30%), si eviterebbero trattamenti dannosi (terapia radiante e chirurgia). Il <i>management</i> non cambierebbe nei casi falso-positivi (mancata conferma con biopsia).	Rimborsabile sulla base dello studio di Wong <i>et al.</i> (100% <i>staging</i> corretto con MRI + PET).	Rimborsabile sulla base dello studio di Wong <i>et al.</i> (100% <i>staging</i> corretto con MRI + PET) e dello studio di Valk <i>et al.</i>

Tabella 7. (continua)

	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Identificazione di tumore primario in presenza di metastasi linfonodali cervicali	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Identificazione di recidiva o del tumore residuo e distinzione dalle lesioni post-operative
Numero studi	Sono riportate le valutazioni dell'HCFA (con la citazione dei relativi studi). 4 nuovi studi (Jungehulsing 2000, Bohuslavizki 2000, Perie 2000, Lassen 1999), nessuno dei quali ritenuto di qualità metodologica sufficiente.	Sono riportate le valutazioni dell'HCFA (con la citazione dei relativi studi). 4 nuovi studi (Di Martino 2000, Lowe 2000, Lonneux 2000, Farber 1999), nessuno dei quali ritenuto di qualità metodologica sufficiente.
Numero pazienti	Non specificato.	Non specificato.
Combinazione dati	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	Non specificato.	Non specificato.
Tipo di <i>reference standard</i>	Valutazione clinica, istopatologia, chirurgia, biopsia.	TAC, risonanza magnetica, istopatologia, biopsia, ultrasuoni.
Impatto sul <i>management</i>	Possibile (secondo le conclusioni HCFA).	Non specificato.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non indicato.	Possibile (secondo le conclusioni HCFA).
Raccomandazioni/ conclusioni	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni del Rapporto HCFA (non modificate dai nuovi studi).	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni del Rapporto HCFA (non modificate dai nuovi studi).

Tabella 7. (continua)

	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 <i>Staging del tumore (nuova diagnosi)</i>	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 <i>Rilevamento delle recidive e del tumore residuo</i>
Numero studi	15	15
Numero pazienti	<i>Range:</i> 11-70	<i>Range:</i> 12-71
Combinazione dati	No.	No.
Risultati <i>performance</i> del test	<i>Range sens:</i> 50-100 <i>Range spec:</i> 33-100	<i>Range sens:</i> 67-100 <i>Range spec:</i> 25-100
Tipo di <i>reference standard</i>	Istopatologia, <i>follow up</i> clinico, biopsia, chirurgia.	Istologia, <i>follow up</i> clinico, biopsia.
Impatto sul <i>management</i>	È possibile che la PET eviti l'intervento chirurgico nei falsi positivi alla TAC o risonanza magnetica (coinvolgimento dei linfonodi cervicali). È inoltre possibile che la PET individui meglio lesioni di minor volume indicando l'uso corretto della radioterapia o della chirurgia.	È possibile che la PET eviti l'intervento chirurgico o la biopsia nei falsi positivi alla TAC o risonanza magnetica. La migliore discriminazione tra recidive o malattia residua e modificazioni tissutali post-trattamento potrebbe anticipare il <i>management</i> della recidiva. Il rilevamento di metastasi a distanza potrebbe infine modificare il trattamento da curativo a palliativo.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non ci sono evidenze disponibili.	Non ci sono evidenze disponibili.
Raccomandazioni/ conclusioni	La FDG-PET ha una elevata accuratezza diagnostica ed è paragonabile o migliore rispetto alla TAC e alla risonanza magnetica (o alla combinazione delle due) nel rilevamento del coinvolgimento nodale.	La FDG-PET ha una elevata accuratezza diagnostica, è migliore della TAC e della risonanza magnetica (o della combinazione delle due) e può migliorare il <i>management</i> del paziente. La PET ha un elevato valore predittivo negativo (una PET negativa indica con elevata probabilità l'assenza di malattia).

Tabella 7. (continua)

	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 Rilevamento di malattia primaria occulta
Numero studi	8
Numero pazienti	<i>Range:</i> 13-29
Combinazione dati	No.
Risultati <i>performance</i> del test	Rilevati: dal 7 al 47%.
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia, <i>follow up</i> clinico, biopsia.
Impatto sul <i>management</i>	4 studi forniscono indicazioni sul cambiamento del <i>management</i> (che è avvenuto complessivamente nel 21% dei pazienti – 81% di quelli nei quali il tumore primario è stato rilevato con la PET).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non ci sono evidenze sufficienti.
Raccomandazioni/ conclusioni	La FDG-PET appare utile nel rilevamento di tumori primari (cellule occulte squamose) in pazienti diagnosticati con metastasi nodo-cervicali. La PET può determinare cambiamenti nel <i>management</i> .

Tabella 8. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore dell'esofago

	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging pre-chirurgico</i>)	Rapporto HCFA marzo 2000 (rilevamento di recidive)	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001. Rilevamento di metastasi linfonodali locali o regionali
Numero studi	8	1 (Yeung <i>et al.</i> , 1999)	8
Numero pazienti	Non specificato.	Non specificato.	<i>Range</i> : 25-109
Combinazione dati	No.	Non applicabile.	No.
Risultati performance del test	Specificati solo per 3 studi <i>Range sens</i> : 69-74% <i>Range spec</i> : 90-93%	<i>Sens</i> : 80% <i>Spec</i> : 95%	<i>Range sens</i> : 10-100 (in base al sito specifico). <i>Range spec</i> : 71-100 (in base al sito specifico).
Tipo di <i>reference standard</i>	Non specificato.	Non specificato.	Istologia.
Impatto sul <i>management</i>	2 studi indicano un cambiamento nel <i>management</i> del 14 e 17%.	Non specificato.	La PET è potenzialmente utile nel cambiamento del management. In particolare, i pazienti con malattia localizzata possono essere operati o trattati con chemio-radio-terapia. Il valore della PET risiede soprattutto nel rilevamento di metastasi a distanza non documentate in precedenza; in questo tipo di situazione si può passare dal trattamento curativo al palliativo.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non indicato.	Non indicato.	Non ci sono evidenze dirette.
Raccomandazioni/ conclusioni	Rimborsabile perché le evidenze sono ritenute sufficienti.	La rimborsabilità potrebbe essere estesa, a meno che non vengano prodotte forti evidenze contrarie.	La sensibilità della PET varia a seconda del sito (soprattutto per rilevare il coinvolgimento nodale). La PET ha una sensibilità uguale o maggiore della TAC nel rilevamento della malattia nodale locale, ma entrambe hanno una bassa sensibilità se le dimensioni del tumore sono piccole. Nella valutazione delle metastasi a distanza la PET ha un'accuratezza diagnostica superiore a TAC e ultrasuoni (endoscopia). La PET è potenzialmente utile nel cambiamento del <i>management</i> dei pazienti (soprattutto di quelli con metastasi a distanza non rilevate in precedenza). Può infine fornire informazioni prognostiche utili in alcuni pazienti.

Tabella 9. Tavole riassuntive degli studi primari sull'utilizzo della PET nei linfomi Hodgkin e non Hodgkin

	Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. <i>Cancer</i> 2001; 91: 302-310	Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. <i>Blood</i> 1998; 91: 3340-3346
Argomento/i	Sospetta recidiva del linfoma di Hodgkin: <i>staging</i> primario, monitoraggio e valutazione.	Confronto PET – biopsia del midollo osseo nello <i>staging</i> dei linfomi.
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettiva).
Numero pazienti	81	50
Risultati <i>performance</i> del test	<p><i>Staging</i> primario: 96% accuratezza (95%CI: 88-100), <i>vs</i> 56% diagnostica per immagini convenzionale. La maggiore accuratezza della PET ha determinato una riclassificazione nel 40% dei casi (28% <i>downgrade</i>, 12% <i>upgrade</i>).</p> <p>Re-<i>staging</i>: 91% accuratezza (95% CI 83-99) <i>vs</i> 62% della diagnostica per immagini convenzionale. 95% sensibilità (95% per la diagnostica per immagini convenzionale), 89% specificità (39% per la diagnostica per immagini convenzionale).</p> <p>Recidiva: 83% accuratezza (95% CI: 65-100) <i>vs</i> 56% della diagnostica per immagini convenzionale. 91% sensibilità (91% per la diagnostica per immagini convenzionale), 71% specificità.</p>	78% concordanza; 16% falsi positivi e 6% falsi negativi (di cui 4% con linfoma non Hodgkin).
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia.	Biopsia.
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato.	Possibile evitare la biopsia del midollo osseo (tuttavia con 6% di falsi negativi).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin lymphoma. <i>Haematologia</i> 2000; 85: 613-618	The impact of FDG positron emission tomography imaging on the management of lymphoma. <i>Br J Radiol</i> 2000; 73: 482-487	The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. <i>Annals of Oncology</i> 1999; 10: 1181-1184
Argomento/i	Valutazione precoce della risposta alla chemioterapia in pazienti con linfoma non-Hodgkin.	Accuratezza della PET nello <i>staging</i> e impatto sul <i>management</i> dei pazienti con linfoma.	Accuratezza della PET nella distinzione tra tumore residuo e fibrosi (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma.
Disegno di studio	Serie di casi (prospettiva).	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettiva).
Numero pazienti	28	29	44
Risultati <i>performance</i> del test	Valore predittivo positivo di recidiva: 100%. Valore predittivo negativo: 67%.	2/29 falsi positivi, nessun falso negativo, 3/29 veri positivi in più (rispetto a TAC). In altri 7 pazienti la PET ha fornito informazioni supplementari rispetto alla TAC.	Positivi non recidivanti: 62% TAC, 0% PET. Negativi recidivanti: 0% TAC, 3% PET.
Tipo di <i>reference standard</i>	Remissione completa valutata attraverso esame clinico e TAC con mezzo di contrasto.	Biopsia o osservazione clinica.	Valutazione clinica della malattia.
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato.	Cambiamento nel <i>management</i> in 10 pazienti (2 <i>management</i> iniziale, 8 terapia di consolidamento).	Non valutato.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	18 FDG PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas <i>Annals of Oncology</i> 2000; 11: S147-S150 (suppl)	2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pre-treatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution <i>Annals of Oncology</i> 2000; 11: 1273-1279	2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma <i>Cancer</i> 2001; 91: 889-899
Argomento/i	Accuratezza della PET nella distinzione tra tumore residuo e fibrosi (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma.	Confronto PET/TAC nell'accuratezza dello <i>staging</i> e nella conseguente modifica del <i>management</i> in pazienti con linfoma di Hodgkin.	Confronto PET/TAC – biopsia del midollo nel rilevamento e nello <i>staging</i> nel linfoma maligno.
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettica).
Numero pazienti	32	44	52
Risultati <i>performance</i> del test	Positivi non recidivanti: 11% Negativi recidivanti: 8,7%	Modifica stadiazione nel 47,7% dei pazienti (40,9 stadio superiore).	PET <i>vs</i> TAC Nodale: sens 99 <i>vs</i> 83, spec 100 <i>vs</i> 100, accur 100 <i>vs</i> 97 Extra-nodale: sens 100 <i>vs</i> 80, spec 99 <i>vs</i> 99, accur 99 <i>vs</i> 97 Supradiaframmatica: sens 99 <i>vs</i> 80, spec 100 <i>vs</i> 98, accur 100 <i>vs</i> 95 Intradiaframmatica: sens 100 <i>vs</i> 91, spec 100 <i>vs</i> 100, accur 100 <i>vs</i> 99
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia.	Biopsia.	Biopsia.
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato.	Modifica del trattamento nel 25% dei pazienti.	Passaggio a stadio superiore nell'8% dei pazienti con terapia più aggressiva.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	Prognostic value of positron emission tomography (PET) with 18F-FDG after first line chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma: is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? <i>J Clin Oncol 2001; 19: 414-419</i>	18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow <i>J Clin Oncol 1998; 16: 603-609</i>
Argomento/i	Accuratezza della PET nella distinzione tra tumore residuo e fibrosi (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma non Hodgkin.	Confronto PET/biopsia midollare nel rilevamento del coinvolgimento midollare in pazienti con linfoma maligno.
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettiva).
Numero pazienti	93	78
Risultati <i>performance</i> del test	Positivi non recidivanti: 0% Negativi recidivanti: 16,4%.	Falsi negativi: 15% biopsia del midollo, 6,5% PET.
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia.	Istologia, risonanza magnetica nucleare, polymerase chain reaction per le sequenze della immunoglobulina H.
Impatto sul <i>management</i>	Terapia aggiuntiva nel caso PET e diagnostica per immagini convenzionale fossero entrambe positive.	Passaggio a stadio superiore in 8 pazienti (10,3%).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	Whole body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma - <i>Annals of Oncology</i> 1997; 8: 57-60 (suppl)	Whole body positron emission tomography using F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging - <i>Blood</i> 1999; 94: 429-433	Positron emission tomography in non-Hodgkin lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose <i>Blood</i> 1998; 91: 4464-4471
Argomento/i	Accuratezza della PET nella distinzione tra tumore residuo e fibrosi (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma non Hodgkin.	Accuratezza della PET nella valutazione del tumore residuo (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma Hodgkin e non Hodgkin.	Valutazione della risposta alla chemioterapia nel linfoma non Hodgkin.
Disegno di studio	Serie di casi.	Serie di casi (prospettiva).	Serie di casi.
Numero pazienti	34	54	11
Risultati <i>performance</i> del test	Sensibilità: PET 100%, TAC 85,7% Specificità: PET 73%, TAC 3,7% Valore predittivo positivo: PET 67%, TAC 18,8% Valore predittivo negativo: PET 100%, TAC 60% Valore predittivo totale: PET 80%, TAC 20,6%	Positivi non recidivanti: 0% PET, 74% TAC Negativi recidivanti: 17% PET, 10% TAC	L' <i>uptake</i> di fluorodeossi glucosio si riduce di 2/3 dopo la prima settimana di chemioterapia, e del 79% dopo 6 settimane.
Tipo di <i>reference standard</i>	Metodi di <i>staging</i> di <i>routine</i> , compresi biopsia ossea e risonanza magnetica nucleare.	Metodi di <i>staging</i> di <i>routine</i> , compresa biopsia ossea.	TAC, risonanza magnetica nucleare.
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma <i>Annals of Oncology</i> 2001; 12: 29-37	Whole body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma <i>J Nucl Med</i> 1997; 38: 343-348	Whole-body 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease <i>Annals of Oncology</i> 1998; 9: 1117-1122
Argomento/i	Confronto fra PET, TAC e tasso di sedimentazione degli eritrociti (ESR) nel predire gli esiti dopo terapia nel linfoma di Hodgkin.	Valutazione della PET nello <i>staging</i> della malattia e del linfoma di Hodgkin.	Valutazione della PET nello <i>staging</i> della malattia di Hodgkin, rispetto a tecniche diagnostiche convenzionali (TAC, ultrasuoni, biopsia del midollo osseo, biopsia epatica e laparotomia).
Disegno di studio	Serie di casi (prospettiva).	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettiva).
Numero pazienti	37	18	44
Risultati performance del test	PET: sens 91%, spec 69%, valore pred. pos. 46%, valore pred. neg 96%, accur. 74%. TAC: sens 72%, spec 21%, val pred pos 21%, val pred neg 73%, accur 32%. ESR: sens 63%, spec 71%, val pred pos 42%, val pred neg 85%, accur 75%.	<i>Staging</i> accurato in 17/18 pazienti con PET vs 15/18 con diagnostica per immagini tradizionale. Sens: 89% PET vs 86% diagnostica tradizionale. Il costo della strategia basata sulla PET è stato di 36,250\$ vs 66,292\$ per la diagnostica per immagini tradizionale.	PET: sensibilità 86% (38/44) 4,5% falsi positivi (2/44).
Tipo di reference standard	Esame clinico, diagnostica per immagini convenzionale, istologia.	Valutazione clinica o biopsia.	Biopsia, linfografia, risonanza magnetica nucleare.
Impatto sul management	Non valutato.	Non valutato.	Modifica nel trattamento in 6 casi (14%): 5 passati a stadio superiore e 1 a stadio inferiore.
Impatto sull'outcome	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	Whole body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography <i>Eur J Nucl Med</i> 1998; 25: 721-728	Are fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses? <i>Eur J Cancer</i> 2000; 36: 200-206	Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma <i>Nuclear Medicine Communications</i> 1998; 19: 1055-1063
Argomento/i	Confronto PET/TAC nello <i>staging</i> della malattia di Hodgkin (HD) e del linfoma non Hodgkin (NHL).	Confronto PET/risonanza magnetica nucleare (MRI) nella valutazione delle masse residue in seguito a trattamento nel linfoma.	Confronto PET/TAC nella valutazione della malattia residua in seguito a trattamento nel linfoma maligno.
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettiva).	Serie di casi (retrospettiva).
Numero pazienti	50	61	27
Risultati <i>performance</i> del test	HD. PET: sens 86%, spec 96% TAC: sens 81%, spec 41% Differenza di specificità statisticamente significativa. NHL. PET: sens 89%, spec 100% TAC: sens 86%, spec 67%	PET: sens 50%, spec 69% MRI: sens 45%, spec 74% Il valore predittivo di recidiva di un test positivo non raggiunge la significatività statistica per entrambi i test.	PET: sens 100%, spec 92%, val pred pos 94%, val pred neg 100%, accur 96% TAC: sens 100%, spec 17%, val pred pos 60%, val pred neg 100%, accur 63% Specificità, valore predittivo positivo e accuratezza sono superiori nella PET in modo statisticamente significativo.
Tipo di <i>reference standard</i>	A seconda dei dati disponibili almeno 6 mesi dopo l'effettuazione di PET e TAC (dati clinici, dati di diagnostica per immagini di <i>routine</i> , dati istologici o chirurgici).	Non chiaro lo <i>standard</i> di riferimento per la valutazione delle masse residue. La presenza di recidiva è stata valutata utilizzando i criteri <i>standard</i> dell'OMS (clinici e radiologici).	Biopsia, <i>follow up</i> clinico.
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	Positron Emission Tomography with 18- fluorodeoxyglucose in the staging and follow up of lymphoma in the chest <i>Acta Oncologica</i> 1999; 38: 799-804	Whole body hybrid PET with F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma <i>J Nucl Med</i> 2001; 42: 601-608	Whole body 18 F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma <i>Nuclear Medicine Communications</i> 1999; 20: 13-20
Argomento/i	Valutazione dell'accuratezza della PET nella valutazione – nello <i>staging</i> e nel <i>follow up</i> dei pazienti con linfoma maligno - del coinvolgimento linfomatoso nelle regioni degli ili e dei mediastini.	Confronto PET (ibrida)/TAC nello <i>staging</i> del linfoma non Hodgkin.	Accuratezza della PET nello <i>staging</i> e nel <i>follow up</i> della malattia di Hodgkin e del linfoma non Hodgkin.
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva).	Serie di casi (prospettiva).	Serie di casi (prospettiva).
Numero pazienti	89	30	60
Risultati performance del test	10,3% falsi positivi (3,5% nel <i>follow up</i>) 2,2% falsi negativi (1,1% nel <i>follow up</i>) Sens 96%, spec 94%, val pred pos 90%, val pred neg 98%	Sensibilità (nella rilevazione dei siti): 77,2% PET, 79,6% TAC.	Rispetto alla TAC, la PET ha permesso di rilevare ulteriori linfonodi in 15 pazienti.
Tipo di reference standard	Biopsia.	Biopsia.	Biopsia, risonanza magnetica (non sempre disponibili).
Impatto sul management	Non valutato.	+ 13% di pazienti con corretta stadiazione con la PET rispetto alla TAC.	Passaggio a stadio superiore in 2 pazienti.
Impatto sull'outcome	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.

Tabella 9. (continua)

	Lymphoma: role of whole body 2 deoxy – 2 [f-18]fluoro-d-glucose (FDG) PET in nodal staging <i>Radiology</i> 1997; 203: 795-800	Imaging of malignant lymphomas with f-18 coincidence detection positron emission tomography - <i>Clinical Nuclear Medicine</i> 2000; 25: 789-795	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Staging del tumore
Numero studi	Confronto PET/TAC dello <i>staging</i> primario del linfoma maligno.	Valutazione della <i>coincidence detection</i> PET nello <i>staging</i> , nella risposta terapeutica e nel <i>follow up</i> dei pazienti con linfoma maligno.	Sono riportate le valutazioni del Rapporto Blue Cross/Blue Shields (con la citazione dei relativi studi). Valutati 3 nuovi studi (Buchmann 2001, Spaepen 2001, Huelten-Schmidt 2001).
Numero pazienti	Serie di casi (prospettiva).	Serie di casi.	<i>Range</i> : 52-93
Combinazione dati	60	58	No.
Risultati performance del test	160 regioni linfonodali positive identificate da entrambe le tecnologie. La PET ha identificato 25 ulteriori siti, dei quali 7 veri positivi, 2 falsi positivi e 16 non risolti. La TAC ha identificato 3 ulteriori siti (3 falsi positivi e 3 non risolti).	<i>Staging</i> sensibilità: 94% PET, 90% TAC. Valutazione risposta terapeutica PET: 100% valore predittivo positivo, 93% valore predittivo negativo. <i>Follow up</i> (PET): 90% valore predittivo negativo.	<i>Range</i> sens: 95-100% <i>range spec</i> : 89-100%
Tipo di reference standard	Concordanza PET-TAC, biopsia o <i>follow up</i> clinico.	<i>Follow up</i> clinico dopo più di 6 mesi, biopsia, TAC + risonanza magnetica.	TAC Risonanza magnetica Biopsia <i>Follow up</i> approfondito
Impatto sul management	Passaggio a stadio superiore in 4 pazienti.	Non valutato.	Non valutato.
Impatto sull'outcome	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.
Raccomandazioni/ conclusioni			Riconosciuta l'utilità clinica della PET per lo <i>staging</i> del linfoma, quando il re- <i>staging</i> potrebbe influire sulla scelta del trattamento.

Tabella 9. (continua)

	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – Québec Valutazione della malattia residua dopo il trattamento	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 Staging del tumore
Numero studi	Sono riportate le valutazioni del Rapporto Blue Cross/Blue Shields (con la citazione dei relativi studi). Valutato un nuovo studio (Spaepen 2001).	20
Numero pazienti	93	<i>Range:</i> 10-93
Combinazione dati	Non applicabile.	No.
Risultati performance del test	PPV: 54% (14/26)	<i>Range sens:</i> 79-100% <i>Range spec:</i> 78-100%
Tipo di reference standard	TAC Risonanza magnetica Biopsia	<i>Staging</i> convenzionale (TAC, <i>bone scan</i> , biopsia ossea, biopsia epatica, laparotomia) Conferma istologica di nodi ingrossati Biopsia di siti extranodali <i>Follow up</i> clinico
Impatto sul management	Non valutato.	La PET sembra soprattutto utile <i>nell'upstaging</i> dei pazienti, anche se potrebbe determinare – in alcuni casi – un <i>downstaging</i> . È possibile che la PET, modificando lo stadio della malattia, determini cambiamenti nel <i>management</i> dei pazienti.
Impatto sull'outcome	Non valutato.	Non ci sono evidenze disponibili.
Raccomandazioni/conclusioni	Riconosciuta l'utilità clinica della PET nella valutazione della malattia residua dopo il trattamento (però solo sulla base di uno studio).	La FDG-PET ha una elevata accuratezza diagnostica (migliore della TAC), mentre non c'è sufficiente evidenza che la PET sia superiore o paragonabile al <i>gallium scanning</i> . È possibile che la PET, modificando lo stadio della malattia, determini cambiamenti nel <i>management</i> dei pazienti.

Tabella 9. (continua)

	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 Valutazione della massa residua	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 Valutazione della risposta al trattamento	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 Prognosi
Numero studi	9	4	4
Numero pazienti	<i>Range: 27-58</i>	<i>Range: 11-44</i>	<i>Range: 21-93</i>
Combinazione dati	No.	No.	No.
Risultati performance del test	<i>range sens: 43-100%</i> <i>range spec: 69-100%</i>	PPV: 100% <i>range NPV: 83-97%</i>	Sulla base dello studio di Spaepen (2001) sens: 70% spec: 100% NPV: 84%
Tipo di reference standard	<i>Follow up</i> di lungo termine Istologia Biopsia Laparotomia	<i>Staging</i> di routine alla diagnosi <i>Follow up</i> clinico	Metodi diagnostici tradizionali <i>Follow up</i> clinico Conferma patologica
Impatto sul management	Non ci sono evidenze dirette. È possibile che la PET, distinguendo massa residua da tessuto cicatriziale, eviti terapie non necessarie.	Non valutato.	Non valutato.
Impatto sull'outcome	Non valutato.	Non valutato.	Non valutato.
Raccomandazioni / conclusioni	La PET sembra avere una maggiore accuratezza diagnostica della TAC. Non c'è sufficiente evidenza che la PET sia superiore o paragonabile al <i>gallium scanning</i> .	La FDG-PET ha una migliore accuratezza diagnostica della TAC. Ulteriori evidenze sembrano necessarie per valutare il ruolo della PET per questa indicazione.	In alcuni pazienti, la PET sembra offrire utili informazioni prognostiche aggiuntive rispetto alla TAC. Quando PET e TAC sono usate assieme, possono predire il rischio di recidiva nei pazienti a medio e alto rischio.

Tumore dell'ovaio

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

Nel *Report* australiano (Commonwealth of Australia, 2001a) sono stati valutati 7 studi (4 dei 7 studi avevano una casistica inferiore a 20 casi) (*Tabella 10*). Solo uno studio condotto su 101 casi valutava il ruolo della PET sia nella diagnosi sia nello studio delle recidive e/o della malattia residua. Questo studio non riportava separatamente i risultati ottenuti in prima diagnosi e nelle recidive. Tutti gli studi documentavano un'accuratezza della PET superiore ai mezzi diagnostici *standard* nello studio della recidiva, mentre nella fase diagnostica l'accuratezza è apparsa sovrapponibile agli altri strumenti diagnostici *standard*. Nessuno studio valuta il cambiamento della strategia terapeutica dopo PET e tanto meno l'impatto di quest'ultimo sull'*outcome*. La PET, come la TAC, ha una bassa sensibilità nell'identificare la recidiva microscopica. Non è chiaro se il *second look* potrà essere evitato nei pazienti con PET negativa.

Una sola indicazione è stata considerata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata di tipo a), e riguarda i casi di neoplasia dell'ovaio con sospetta recidiva (Ca 125 elevato) e TAC negativa.

È stato classificato come inappropriato l'utilizzo nella stadiazione e nel *follow up* di pazienti asintomatici.

Tumore della cervice uterina

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

Il *Report* australiano (Commonwealth of Australia, 2001a) ha analizzato i dati provenienti dagli studi sia sulla cervice sia sull'endometrio.

Per quanto riguarda i tumori della cervice uterina, una sola indicazione è stata classificata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata di tipo a), e riguarda l'impiego della PET nella definizione del campo radioterapico nei casi di neoplasia della cervice uterina localmente avanzata. La PET sembra avere una migliore accuratezza diagnostica rispetto alle tecniche diagnostiche tradizionali, soprattutto in termini di sensibilità (*Tabella 11*).

Si deve tuttavia considerare che queste conclusioni sono basate su un piccolo numero di pazienti e le differenze nella *performance* del test potrebbero non essere per questo risultate statisticamente significative. Solo uno studio ha affrontato il problema del cambiamento del campo radioterapico nei pazienti con neoplasia della cervice uterina avanzata; non è tuttavia chiaro se questo cambiamento del campo da irradiare produca un impatto sulla sopravvivenza.

Inappropriato infine è stato classificato l'impiego della PET nella diagnosi, nella stadiazione e nel *follow up* dei pazienti con neoplasia dell'endometrio.

Tumori gastrici

Sulla base dei dati riportati nei *Report* australiani (Commonwealth of Australia, 2001a, 2001b) e riassunti in Tabella 12, la PET ha un'accuratezza sovrapponibile alla TAC nell'identificazione delle metastasi linfonodali, si è dimostrata superiore nella definizione dell'operabilità e nello svelare metastasi a distanza. Un solo studio con casistica limitata (13 pazienti) ha dimostrato una maggiore predittività della PET rispetto alla TAC nella programmazione terapeutica chirurgia radicale o chirurgia palliativa oppure solo trattamento chemioterapico. Nessuno studio ha valutato l'outcome conseguente al cambiamento della strategia terapeutica.

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

È stata classificata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata di tipo a) l'impiego della PET nei pazienti che con tecniche diagnostiche standard sarebbero operabili con intento radicale (Tabella 12) (Commonwealth of Australia, 2001a).

Sarcomi dei tessuti molli

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

Una sola indicazione è stata considerata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata di tipo b), nello studio delle recidive viscerali. La PET sembra offrire informazioni aggiuntive rispetto alle tecniche diagnostiche tradizionali in una piccola quota di pazienti con metastasi viscerali (Commonwealth of Australia, 2001b). Nello studio delle metastasi polmonari, la PET è sovrapponibile alla TAC. La definizione del grado di aggressività biologica della malattia richiede ulteriori prove. Allo stato attuale l'esame non sembra avere un impatto sulla pianificazione delle strategie terapeutiche e sull'outcome. Può essere utile nell'identificazione delle recidive locali.

Sono state classificate come inappropriate le indicazioni all'uso della PET nella diagnosi e nel *follow up* dei pazienti con sarcomi dei tessuti molli (Tabella 13).

Tabella 10. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore dell'ovaio

	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 Sospetta recidiva	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 Diagnosi primaria
Numero studi	5	3
Numero pazienti	<i>Range:</i> 9-51	20-101
Combinazione dati	No.	No.
Risultati performance del test	<i>Range sens:</i> 55-100% <i>Range spec:</i> 50-100% <i>Range PPV:</i> 89-100% <i>Range NPV:</i> 25-60%	<i>Range sens:</i> 58-100% <i>Range spec:</i> 67-80% <i>Range PPV:</i> 28-80% <i>Range NPV:</i> 93-100%
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia Chirurgia Laparotomia	Istologia Chirurgia Laparotomia
Impatto sul <i>management</i>	Nessuno studio riporta dati a riguardo. La PET ha tuttavia un miglior valore predittivo positivo (PPV) rispetto alla TAC (+ 13% delle pazienti) e potrebbe – in queste pazienti - determinare un cambiamento del management da un approccio di <i>follow up</i> con diagnostica per immagini e <i>marker</i> tumorali a un trattamento attivo.	Non trattato.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non ci sono evidenze dirette, ma è possibile che un eventuale cambiamento del <i>management</i> verso la chirurgia possa fornire alle pazienti benefici di lungo termine.	Non trattato.
Raccomandazioni/ conclusioni	La PET ha un migliore valore predittivo positivo (PPV) rispetto alla TAC e potrebbe indurre un cambiamento nel <i>management</i> delle pazienti. La PET ha una bassa sensibilità nel rilevamento precoce di recidive (lesioni microscopiche).	Non è possibile trarre conclusioni definitive, considerando gli scarsi dati a disposizione e la ampia variabilità dei risultati. I pochi dati suggeriscono come la PET non sia superiore a TAC e risonanza (l'accuratezza diagnostica potrebbe essere addirittura peggiore).

Tabella 11. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore della cervice

Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 Valutazione del coinvolgimento nodale	
Numero studi	4
Numero pazienti	<i>Range:</i> 21-35
Combinazione dati	No.
Risultati <i>performance</i> del test	<p>Nodi pelvici</p> <p><i>Range sens:</i> 83-100%</p> <p><i>Range spec:</i> 92-100%</p> <p><i>Range PPV:</i> 91-100%</p> <p><i>Range NPV:</i> 85-100%</p> <p>Nodi para-aortici</p> <p><i>Range sens:</i> 57-75%</p> <p><i>Range spec:</i> 92-100%</p> <p><i>Range PPV:</i> 75-100%</p> <p><i>Range NPV:</i> 87-92%</p>
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia Chirurgia Biopsia
Impatto sul <i>management</i>	Uno studio (Narayan 2001) ha esaminato l'impatto di PET e risonanza magnetica sul <i>management</i> delle pazienti. La PET avrebbe determinato l'utilizzo di radioterapia pelvica in 14/27 pazienti (52%, contro il 22% con la risonanza) e l'utilizzo di radioterapia a campo esteso in 4/27 pazienti (15%).
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non ci sono evidenze dirette, ma è possibile che il controllo della malattia possa migliorare con l'utilizzo di radioterapia a campo esteso - peraltro associata a una maggiore morbilità. Non è dunque chiaro quale può essere l'impatto complessivo sull' <i>outcome</i> delle pazienti.
Raccomandazioni/ conclusioni	La PET sembra avere una migliore accuratezza diagnostica di TAC e risonanza magnetica nel rilevamento del coinvolgimento nodale pelvico. La sensibilità della PET è più bassa nel rilevamento dei nodi para-aortici. La PET può modificare il piano di radioterapia, ma non è chiaro quale possa essere l'impatto sull' <i>outcome</i> .

Tabella 12. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore dello stomaco e nei tumori gastro-esofagei

	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 Rilevamento di metastasi locali o linfonodali	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 Rilevamento di metastasi a distanza
Numero studi	4	2
Numero pazienti	<i>Range:</i> 16-74	26-74
Combinazione dati	No.	No.
Risultati performance del test	<p>Nodi adiacenti <i>Range sens:</i> 33-40% <i>Range spec:</i> 86-89% PPV: 80% NPV: 50%</p> <p>Nodi non adiacenti <i>Range sens:</i> 0-43% <i>Range spec:</i> 98-100% PPV: 0% NPV: 82%</p>	<p><i>Range sens:</i> 74-100% <i>Range spec:</i> 89-91% PPV: 50% NPV: 100%</p>
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia, chirurgia, laparotomia, laparoscopia.	Istologia, laparotomia, laparoscopia.
Impatto sul <i>management</i>	Poche informazioni disponibili. I pochi dati suggeriscono che la PET potrebbe modificare il <i>management</i> : i pazienti con tumore localizzato potrebbero essere trattati chirurgicamente.	Poche informazioni disponibili. I pochi dati suggeriscono che la PET potrebbe modificare il <i>management</i> : i pazienti con metastasi a distanza potrebbero essere trattati con chemioterapia piuttosto che operati.
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non ci sono evidenze dirette.	Non ci sono evidenze dirette.
Raccomandazioni/ conclusioni	<p>La PET sembra avere una accuratezza superiore a quella della TAC o dell'endoscopia con ultrasuoni (o della loro combinazione) per la diagnosi dello stadio IV della malattia e per la valutazione della resecabilità. La PET sembra poter evitare – in misura maggiore della TAC – interventi chirurgici non necessari.</p> <p>PET e TAC hanno una paragonabile accuratezza nel rilevamento del coinvolgimento nodale.</p> <p>Entrambe queste tecniche hanno una bassa sensibilità nel rilevamento di lesioni di piccole dimensioni.</p> <p>Il valore predittivo positivo della PET può variare in base al sito coinvolto.</p> <p>La PET ha una accuratezza diagnostica paragonabile o superiore rispetto alla endoscopia con ultrasuoni nel rilevare il coinvolgimento dei linfonodi a livello locale.</p>	

Tabella 13. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel sarcoma dei tessuti molli

	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 - Staging e rilevamento delle metastasi	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001 Valutazione delle recidive
Numero studi	8	3
Numero pazienti	<i>Range:</i> 19-102	17-62
Combinazione dati	No.	No.
Risultati performance del test	Sens 87%; spec 100%; PPV 100%; NPV 97% (Lucas 1998).	<i>Range</i> sens: 74-93% <i>Range</i> spec: 92-100%
Tipo di reference standard	Istologia, biopsia, TAC, risonanza magnetica.	Istologia, biopsia, <i>follow up</i> con diagnostica per immagini.
Impatto sul management	Due studi (Early 1998; Griffeth 1992) fanno riferimento a cambiamenti nel management, ma le informazioni fornite sono superficiali. La PET potrebbe identificare casi con metastasi isolate non rilevate con la TAC che potrebbero essere candidati alla chirurgia, oppure identificare quei casi di malattia diffusa non rilevati dalla TAC che potrebbero evitare la chirurgia e beneficiare di un trattamento palliativo.	Non ci sono evidenze dirette; la PET potrebbe modificare il <i>management</i> da un approccio di <i>follow up</i> a un trattamento attivo, oppure (nel caso riveli siti multipli di recidiva) dalla chirurgia alla chemioterapia.
Impatto sull'outcome	Non ci sono evidenze a riguardo.	Non ci sono evidenze a riguardo.
Raccomandazioni/ conclusioni	La PET sembra offrire informazioni addizionali sulle tecniche tradizionali di diagnostica per immagini nel rilevamento della malattia avanzata, nella piccola percentuale di pazienti con metastasi viscerali. Nel rilevamento di metastasi polmonari, la PET sembra avere accuratezza diagnostica paragonabile alla TAC. Alcuni dati suggeriscono che la PET potrebbe distinguere tra lesioni benigne e maligne delle ossa e dei tessuti molli, sebbene la sensibilità dipenda dal grado di malignità. La PET potrebbe fornire informazioni utili sul grado del tumore, soprattutto per lesioni di grado intermedio ed elevato. Sembra tuttavia avere una minore sensibilità nella differenziazione di lesioni maligne di basso grado da lesioni benigne.	La PET potrebbe essere utile nel rilevamento di recidive a livello locale nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli.

Tumore della tiroide

Poiché nessuno dei report analizzati ha valutato l'impiego della PET nelle neoplasie tiroidee, si sono dovuti ricercare gli studi primari. I dati più rilevanti sono riportati nella Tabella 14.

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

L'esame diagnostico standard è la scintigrafia con I-131 sia nella stadiazione che nello studio delle recidive. Una sola indicazione è stata considerata come di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata di tipo a), nella diagnostica dei tumori della tiroide. La PET si è dimostrata utile nell'identificazione delle recidive nei pazienti con elevati livelli di tireoglobulina e I-131 negativo. In questi casi gli studi documentano una migliore accuratezza diagnostica della sede della recidiva, senza mai riportare i dati riguardanti il cambiamento di strategia terapeutica.

Una indicazione è stata classificata come inappropriata e si riferisce a pazienti con neoplasia della tiroide captante lo I-131 nella stadiazione e nello studio delle recidive.

Tumore della prostata

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

In base ai dati della letteratura primaria (Seltzer *et al.*, 1999; Hofer *et al.*, 1999) (Tabella 15), è stato classificato come inappropriato l'impiego della PET nella diagnosi, nella stadiazione, nello studio delle recidive e nel follow up dei pazienti con neoplasia della prostata.

Tumore del rene

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata. È stato reperito un solo studio valutabile riportato in Tabella 16.

Anche in questo caso sono state classificate come inappropriate le indicazioni all'impiego della PET nella diagnosi, stadiazione, studio delle recidive e nel follow up dei pazienti con neoplasia del rene.

Tumori delle cellule germinali

Visto che l'argomento non era stato affrontato nei report di analisi secondaria, sono stati ricercati gli studi primari (Bokemeyer *et al.*, 2002; De Santis *et al.*, 2001; Maszelin *et al.*, 2000; Hain *et al.*, 2000a, 2000b; Cremerius *et al.*, 1999; Albers *et al.*, 1999; Nuutinen *et al.*, 1997; Stephens *et al.*, 1996).

Gli studi effettuati nel tumore a cellule germinali avevano prevalentemente tre obiettivi:

- la valutazione della malattia residua post-chemioterapica,
- la stadiazione,
- lo studio della risposta precoce al trattamento (*Tabella 17*).

Una sola indicazione è stata considerata come appropriata. Si tratta dello studio della malattia minima residua dopo chemioterapia.

Una indicazione - relativa alla valutazione della risposta precoce al trattamento - è stata classificata come appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata di tipo b).

Il ruolo della PET nella stadiazione a tutt'oggi non appare chiaro e soprattutto non è evidente la superiorità rispetto alla TAC; nessuno studio sul cambiamento della strategia terapeutica è stato effettuato.

Tumore della vescica

Nessuna indicazione è stata classificata come appropriata.

La ricerca di studi primari non ha portato all'identificazione di alcuna referenza utilizzabile. Sono state pertanto classificate come inappropriate le indicazioni all'uso della PET nella diagnosi, stadiazione, studio delle recidive e *follow up* dei pazienti con neoplasia della vescica.

Tabella 14. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei tumori tiroidei

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<i>Am J Surg</i> 2000	Utility of 18FDG in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels	2 k foll 8 k papill	Ruolo della PET nel <i>follow up</i> di pazienti sottoposti a tireidectomia e I-131 per neoplasie tiroidee differenziate con livelli di tireoglobulina elevati e scintigrafia con I-131 e Tl201 negative.	Sensibilità per la ricerca di metastasi 60%. Specificità non precisata.	Non valutato.	Utile in questo <i>set</i> di pazienti.
<i>Eur J Nucl Med</i> 2000 May 27: 490-496	The value of 18FDG in patients with medullary thyroid cancer	20	Valore della PET nel <i>follow up</i> del tumore midollare della tiroide con elevati livelli di calcitonina o anomalie ecografiche del collo.	Sensibilità del 76%.	Non valutato.	
<i>Thyroid</i> 1999 August 9: 797-804	Immaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with PET	30	Utilità della PET nell'identificare recidive di malattia in pazienti con marcatori biumorali (calcitonina e tireoglobulina) aumentati.	17/24 carcinomi papillari/follicolari. 4/6 midollari.	Non valutato.	

(continua)

<i>Eur J Nucl Med</i> 1997 Nov, 24 (11): 1342- 1348	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 Whole-body scintigraphy in the follow up of differentiated thyroid cancer	58	Utilità della PET da sola o in combinazione con altre metodiche (131I WBS) nell'individuare metastasi di tumori differenziati della tiroide.	Sensibilità 50% da sola 86% in combinazione 82% da sola in presenza di elevati livelli di tireoglobulina.	Non valutato.
<i>Thyroid</i> 1997 Jun 7 (3): 327-335	Comparison of 18FDG-PET	54	Valutare il significato clinico della PET nei carcinomi differenziati della tiroide e paragonarlo alla WBS.	In 19 casi discordanza di risultati: 11 FDG v.p./WBS f.n.; 8 WBS v.p./FDS f.n. In 35 casi concordanza di risultati: 33 v.p.; 2 f.n. Sensibilità PET 64%. Sensibilità WBS 53%.	Non valutato.

Tabella 15. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei tumori della prostata

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia
<i>J Urol</i> 1999 Oct, 162 (4): 1322-1328	Comparison helical CT, PET, moAB scans for evaluation of lymphonodes metastases in patients with PSA relapse after treatment for localized prostate cancer	45	Valutare il ruolo della PET, della TAC spirale e dell'anticorpo monoclonale capromab pendetide nei pazienti con elevato PSA dopo trattamento per tumore localmente avanzato.	PET e TAC rilevano la presenza di malattia metastatica nel 50% dei pazienti con PSA elevato.	Non valutato.
<i>Eur Urol</i> 1999 36 (1): 31-35	PET I useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy	20	Distinguere la recidiva locale dagli esiti chirurgici o radioterapici.	Nessuna differenza nella captazione del 18FDG confrontando l'ipertrofia prostatica benigna, k prostatico e lesioni post-operative.	Non valutato.

Tabella 16. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei tumori del rene

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia
<i>Nucl Med Commun</i> 2002 Mar; 23 (3): 229-236	131 I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy vs 18-FDG in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study	20	Stabilire la percentuale di lesioni metastatiche individuate comparativamente dalle due metodiche.	La PET ha documentato il 67% delle lesioni (77/112), 131 I-cG250 30% (34/112).	Non valutato.

Tabella 17. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel tumore a cellule germinali

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<i>Br J Cancer</i> 2002 Feb 12; 86 (4): 506-511	Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET	23	Valutare la risposta precoce al trattamento.	Potere predittivo positivo 88%. Potere predittivo negativo di 100%. I pazienti negativi avevano un buon esito.	Non valutata.	
<i>J Clin Oncol</i> 2001 Sep 1; 19 (17): 3740-3744	Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma	37	Valutazione del tessuto vitale tumorale post-chemioterapia.	Spec: 100% (95% CI, 87,7% - 100%); sens: (89%; 95% CI, 51,7% to 99,7%); Valore predittivo positivo: 100%; Valore predittivo negativo: 97%.	Non valutata.	La FDG-PET rappresenta un predittore clinicamente utile del tumore nei residui di post-chemioterapia di seminoma, specialmente se con diametro > 3 cm.
<i>Prog Urol</i> 2000 Dec; 10 (6): 1190-1199	Fluorodeoxyglucose (FDO) positron emission tomography (PET) in testicular germ cell tumors in adults: preliminary French clinical evaluation, development of the technique and its clinical applications	16	Identificazione di sospette recidive in pazienti con <i>marker</i> serici elevati; valutazione iniziale dello <i>staging</i> dopo orchidectomia; valutazione della risposta al trattamento.	Sensibilità 83%. Specificità 50%.	Non valutato.	I risultati sono coerenti con quanto già riportato in letteratura e sottolineano le difficoltà diagnostiche incontrate per questa malattia. Sarebbe opportuno che il contributo della FDG-PET fosse confermato da studi effettuati su serie di pazienti più numerose.

(continua)

<i>Br J Cancer</i> 2000 Oct; 83 (7): 863- 869	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse	55	Valutare se la (FDG-PET) ha il potenziale di identificare la malattia e di influenzare il successivo <i>management</i> in questi pazienti.	Valore predittivo positivo 96%. Valore predittivo negativo 94%. Nei pazienti con <i>marker</i> elevati il valore predittivo positivo era del 92%. Nei pazienti con <i>marker</i> negativi era del 50%.	57%	La FDG-PET ha permesso di rilevare tumore nelle masse residue e di identificare siti di malattia in casi di sospetta recidiva.
<i>Eur J Nucl Med</i> 2000 May; 27 (5): 590- 594	Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours	31	Uso della FDG-PET nel rilevamento del tumore metastatico testicolare alla diagnosi.	Valore predittivo positivo 100% Valore predittivo negativo 76 o 91%.	Non valutato.	Questi risultati preliminari sono sufficienti per suggerire che uno studio prospettico di adeguata numerosità dovrebbe essere realizzato per valutare il ruolo della FDG-PET nello <i>staging</i> primario della malattia.
<i>Urology</i> 1999 Nov; 54 (5): 900- 904	Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients	50	Confrontare la FDG-PET con lo <i>staging</i> clinico convenzionale in pazienti non selezionati con tumore delle cellule germinali.	TAC sensibilità del 73% specificità del 94%.	Non valutato.	La FDG PET può potenzialmente migliorare lo <i>staging</i> clinico del tumore testicolare. Tuttavia la PET, così come la TAC, ha dei limiti nel rilevamento di piccole metastasi linfonodali retroperitoneali.

(continua)

Tabella 17. (continua)

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<i>Urology</i> 1999 Apr; 53 (4): 808-811	Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors	37	Valutare l'accuratezza della FDG-PET rispetto alla TAC nello <i>staging</i> dei pazienti con tumore delle cellule germinali (stadi I e II).	Un corretto <i>staging</i> è stato ottenuto in 34 su 37 pazienti con la PET, rispetto a 29 su 37 pazienti con la TAC. Su 10 lesioni metastatiche, 7 e 4 sono state rivelate con la PET e con la TAC, rispettivamente. Non vi sono stati falsi positivi con la PET, che non è tuttavia in grado di rilevare tumori con un diametro inferiore a 0,5 cm o teratomi di qualsiasi dimensione.	Non valutata.	La PET si è rivelata utile nel rilevare il tumore in lesioni visibili alla TAC e quindi potrebbe evitare lesioni CS II falso-positive. Tuttavia, la PET non sembra essere in grado di rilevare teratomi. In questo studio, la PET non ha migliorato lo <i>staging</i> dei pazienti con tumore CS I.
<i>Eur J Cancer</i> 1997 Jul; 33 (8): 1234-1241	Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET	15	Valutare se la FDG-PET possa rilevare adeguatamente tumori testicolari a seguito di chemioterapia.	Il valore mediano SUV dei tumori metastatici e dei tumori residui benigni erano 2,7 (<i>range</i> 1,6-9,5, n = 10) e 1,7 (<i>range</i> 0,7-5,5, n = 15), rispettivamente. La notevole sovrapposizione dei SUV tra questi due gruppi era dovuta al relativamente elevato <i>uptake</i> di FDG nel tessuto infiammato (valore mediano = 4,2, <i>range</i> 2,0-5,5, n = 4).	Non valutata.	I risultati indicano che, nei tumori testicolari metastatici dopo chemioterapia, la FDG-PET è di scarsa utilità per un elevato grado di accumulo della FDG nei tessuti infiammati.

(continua)

<p><i>J Clin Oncol</i> 1996 May; 14 (5): 1637- 1641</p>	<p>Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients</p>	<p>30</p>	<p>Valutare l'abilità della PET nel differenziare anomalie radiografiche residue a seguito di chemioterapia, in pazienti con tumore delle cellule germinali (GCT).</p>	<p>I pazienti con una SUV maggiore di 5 avevano una probabilità 75 volte maggiore di avere un tumore piuttosto che un teratoma o necrosi/fibrosi (95% CI dell'<i>odds ratio</i>: 3,66 - 1,536). La PET non era in grado di differenziare la necrosi/fibrosi dal teratoma. In ogni caso, la PET era in grado di differenziare GCT dalla necrosi/fibrosi residua o dal teratoma.</p>	<p>Non valutabile.</p>	<p>La FDG-PET può essere utile per rilevare carcinomi residui dopo chemioterapia, in pazienti con masse residue, caratterizzati da GCT nonseminomatosa. La PET potrebbe rappresentare un'utile aggiunta nella valutazione dei pazienti che potrebbero essere sottoposti a resezione post-chemioterapica.</p>
---	--	-----------	--	--	------------------------	--

3. Conclusioni

La FDG-PET rappresenta una tecnologia in rapida evoluzione sulla quale si sta concentrando un notevole interesse, soprattutto per la sua maggiore accuratezza (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche diagnostiche *standard* e per le potenzialità che ad essa vengono attribuite soprattutto in campo oncologico.

L'analisi della letteratura disponibile sull'argomento ha evidenziato problemi sia in termini di qualità metodologica sia di *end-point* utilizzati. Per quanto riguarda la qualità metodologica, in molti studi non sono stati rispettati tutti i criteri che oggi vengono riconosciuti a livello internazionale necessari per una corretta valutazione di un test diagnostico. Per quanto riguarda la scelta dell'*end-point*, all'abbondanza di studi primari che hanno misurato la *performance* tecnica del test (sensibilità e specificità) fa riscontro il limitatissimo numero di ricerche (peraltro molto piccole e selezionate) nelle quali è stato valutato il cosiddetto *change in management*, ovvero il grado di cambiamento nel percorso assistenziale del paziente eventualmente indotto dalla PET. Del tutto assenti, infine, sono gli studi controllati di formale comparazione (randomizzata o non) tra PET e altre tecnologie diagnostiche *standard* (TAC e/o RMN).

Pur trattandosi di un dato non sorprendente vista la cronica mancanza di studi controllati e randomizzati in campo di valutazione comparativa di procedure diagnostiche, resta il fatto che questo stato di cose rende di fatto problematica una valutazione adeguata del profilo costo/efficacia e beneficio/rischio di ogni nuova tecnologia.

A partire dalla consapevolezza dei limiti strutturali della letteratura scientifica sull'argomento, l'approccio scelto nella preparazione di questo rapporto è stato quello di combinare all'analisi critica della letteratura secondaria (revisioni sistematiche) e terziaria (rapporti di *technology assessment*), il lavoro di un *panel* multidisciplinare di esperti che ha lavorato con una metodologia esplicita.

Il contributo del *panel* multidisciplinare doveva essere quello di permettere che la definizione dei criteri di appropriatezza avvenisse nel contesto della valutazione dell'impatto della PET nel *management* del paziente, pur nel riconoscimento delle incertezze talora notevoli che le informazioni scientifiche lasciano aperte.

La necessità di una valutazione clinica complessiva del contributo di questo esame nel *management* del paziente oncologico ha impegnato il *panel* in una serrata discussione, soprattutto nella fase di definizione dei criteri per l'analisi critica delle informazioni della letteratura e nell'articolazione e graduazione della definizione stessa di appropriatezza. È in questo senso che va compresa la decisione finale - presa dal *panel* all'unanimità - di graduare il giudizio in 4 livelli, riconoscendo che nell'area usualmente intermedia (quella che nella letteratura viene definita dell'incertezza) era necessaria una ulteriore modulazione che riconoscesse la natura fortemente dinamica delle conoscenze in questa area.

Una discussione accesa all'interno del *panel* è nata dalla scelta fatta da alcuni dei *report* analizzati di giustificare l'utilizzo del test solamente sulla base di dati di sensibilità e specificità, spesso tutt'altro che robusti.

Per le ragioni sopra discusse, e per la maggiore attenzione data agli aspetti di impatto sul *management* clinico, le indicazioni riportate in questo rapporto, soprattutto nella categoria appropriati, sono da considerare più restrittive di quelle presenti in alcuni *report* internazionali.

Rilevanti sono le aree nelle quali è proponibile l'attivazione di ricerche *ad hoc* - attraverso un programma rigorosamente disegnato di ricerca clinica a livello sovregionale, e possibilmente nazionale - con l'obiettivo di orientare all'uso appropriato di questa tecnologia e quindi fornire il maggior beneficio al paziente oncologico, evitando al tempo stesso un sovrautilizzo di esami a scarsa o nulla ricaduta clinica.

È opinione unanime del *panel* che questa fase di sviluppo della tecnologia vada colta positivamente, per definire appieno le sue potenzialità e per limitare il rischio di usi inappropriati, che ne oscurerebbero la rilevanza.

Bibliografia

- Adams E., Asua J., Conde Olasagasti J., Erlichman M., Flynn K., Hurtado-Saracho I., *Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence*, A joint project produced on behalf of International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Madrid, November 1999.
- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, *Positron Emission Tomography in Québec*, June 2002.
- Albers P., Bender H., Yilmaz H., Schoeneich G., Biersack H.J., Mueller S.C., "Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors", *Urology*, 53 (4): 808-811, Apr 1999.
- Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Oechsle K., Dohmen B.M., Pfannenberger A., Claussen C.D., Bares R., Kanz L., "Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET", *Br J Cancer*, 86 (4): 506-511, Feb 12, 2002.
- Brandt-Mainz K., Muller S.P., Gorges R., Saller B., Bockisch A., "The value of 18FDG in patients with medullary thyroid cancer", *Eur J Nucl Med*, 27: 490-496, May 2000.
- Brouwers A.H., Dorr U., Lang O., Boerman O.C., Oyen W.J., Steffens M.G., Oosterwijk E., Mergenthaler H.G., Bihl H., Corstens F.H., "131 I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy vs 18-FDG in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study", *Nucl Med Commun*, 23 (3): 229-236, Mar 2002.
- Bury T., Corhay J.L., Duysinx B., Daenen F., Ghaye B., Barthelemy N., Rigo P., Bartsch P., "Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer", *Eur Respir J*, 14 (6): 1376-1380, Dec 1999.
- Commonwealth of Australia, *Report of the review of Positron Emission Tomography*, Canberra, August 2000.
- Commonwealth of Australia, *Review of Positron Emission Tomography*, [part 2 (i)], May 2001a.
- Commonwealth of Australia, *Review of Positron Emission Tomography*, [part 2 (ii)], August 2001b.
- Conti P.S., Durski J.M., Bacqai F., Grafton S.T., Singer P.A., "Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with PET", *Thyroid*, 9: 797-804, August 1999.
- Cremerius U., Wildberger J.E., Borchers H., Zimny M., Jakse G., Gunther R.W., Buell U., "Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients", *Urology*, 54 (5): 900-904, Nov 1999.

- De Santis M., Bokemeyer C., Becherer A., Stoiber F., Oechsle K., Kletter K., Dohmen B.M., Dittrich C., Pont J., "Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma", *J Clin Oncol*, 19 (17): 3740-3744, Sep 1, 2001.
- de Wit M., Bohuslavizki K.H., Buchert R., Bumann D., Clausen M., Hossfeld D.K., "18 FDG PET following treatment as valid predictor for disease free survival in Hodgkin lymphoma", *Ann Oncol*, 12: 29-37, 2001.
- Dietlein M., Scheidhauer K., Voth E., Theissen P., Schicha H., "Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 Whole-body scintigraphy in the follow up of differentiated thyroid cancer", *Eur J Nucl Med*, 24 (11): 1342-1348, Nov 1997.
- Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D.H.S., Coleman R.E., Phelps M.E., "A tabulated summary of the FDG PET literature", *The Journal of Nuclear Medicine*, 42 (suppl. 5): 1S-93S, 2001.
- Gould M.K., Maclean C.C., Kushner W.J., Rydzak C.E., Owens D.K., "Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. A meta-analysis", *JAMA*, 285 (7): 914-924, 2001.
- Grunwald F., Menzel C., Bender H., Palmedo H., Willkomm P., Ruhlmann J., Franckson T., Biersack H.J., "Comparison of 18FDG-PET", *Thyroid*, 7 (3): 327-335, Jun 1997.
- Hain S.F., O'Doherty M.J., Timothy A.R., Leslie M.D., Harper P.G., Huddart R.A., "Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse", *Br J Cancer*, 83 (7): 863-869, Oct 2000b.
- Hain S.F., O'Doherty M.J., Timothy A.R., Leslie M.D., Partridge S.E., Huddart R.A., "Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours", *Eur J Nucl Med*, 27 (5): 590-594, May 2000a.
- Hauber H.P., Bohuslavizki K.H., Lund C.H. *et al.*, "Positron Emission Tomography in the staging of non-small-cell lung cancer. A preliminary study", *Chest*, 119: 950-954, 2001.
- Health Technology Board of Scotland, *Positron Emission Tomography (PET) imaging in cancer management: Staging non-small cell lung cancer (NSCLC)*, May 2002.
- Hofer C., Laubenbacher C., Block T., Breul J., Hartung R., Schwaiger M., "PET I useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy", *Eur Urol*, 36 (1): 31-35, 1999.
- Huebner R.H., Park K.C., Shepherd J.E., Schwimmer J., Czernin J., Phelps M.E., Gambhir S.S., "A metanalysis of the literature for whole body FDG-PET Detection of Recurrent Colorectal Cancer", *The Journal of Nuclear Medicine*, 41 (7): 1177-1189, 2000.
- Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F., Najjar F., Paulus P., Rigo P., Fillet G., "Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease", *Haematologica*, 86: 266-273, 2001.

- Kalff V., Hicks R.J., MacManus M.P. *et al.*, "Clinical Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study", *Journal of Clinical Oncology*, 19 (1): 111-118, 2001.
- Kotzerke J., Guhlmann A., Moog F., Frickhofen N., Reske S.N., "Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma", *Eur J Nucl Med*, 26: 31-38, 1999.
- Maszelin P., Lumbroso J., Theodore C., Foehrenbach H., Merlet P., Syrota A., "Fluorodeoxyglucose (FDO) positron emission tomography (PET) in testicular germ cell tumors in adults: preliminary French clinical evaluation, development of the technique and its clinical applications", *Prog Urol*, 10 (6): 1190-1199, Dec 2000.
- Mijnhout G.S., Hoekstra O.S., van Tuldes M.W., Teule G.J.J., Devillé W.L.J.M., "Systematic review of the diagnostic accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in melanoma patients", *Cancer*, 91 (8): 1530-1542, 2001.
- Muros M.A., Llamas-Elvira J.M., Ramirez-Navarro A., Gomez M.J., Rodriguez-Fernandez A., Muros T., Lopez de la Torre M., Becerra A., Carreras J.L., "Utility of 18 FDG in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels", *Am J Surg*, 179 (6): 457-461, June 2000.
- Nuutinen J.M., Leskinen S., Elomaa I., Minn H., Varpula M., Solin O., Soderstrom K.O., Joensuu H., Salminen E., "Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET", *Eur J Cancer*, 33 (8): 1234-1241, Jul 1997.
- Pieterman R.M., van Putten J.W.G., Meuzelaar J.J., Mooyaart E.L., Vaalburg W., Koëter G.H., Fidler V., Pruijm J., Groen H.J.M., "Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography", *The New England Journal of Medicine*, 343 (4): 254-261, 2000.
- Robert G., Milne R., "Positron Emission Tomography: establishing priorities for health technology assessment", *Health Technology Assessment*, Londra, 3: 16, 1999.
- Samson D., Redding Flamm C., *FDG Positron Emission Tomography for evaluating breast cancer*, Blue Cross and Blue Shield Association, 2001.
- Schwimmer J., Essner R., Patel A., Jahan S.A., Shepherd J.E., Park K., Phelps M.E., Czernin J., Gambhir S.S., "A review of the literature for whole body FDG PET in the management of patients with melanoma", *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 44 (2): 153-167, 2000.
- Seltzer M.A., Barbaric Z., Beldegrun A., Naitoh J., Dorey F., Phelps M.E., Gambhir S.S., Hoh C.K., "Comparison helical CT, PET, moAB scans for evaluation of lymphonodes metastases in patients with PSA relapse after treatment for localized prostate cancer", *J Urol*, 162 (4): 1322-1328, Oct 1999.
- Senter for Medisinsk Metodevurdering (Norwegian Center for Health Technology Assessment), *Positronemisjonstomografi (PET) diagnostik og klinisk nytteverdi*, Oslo, 2000.

- Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. *et al.*, « Prognostic value of Positron Emission Tomography (PET) with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose after first-line chemotherapy in Non-Hodgkin's lymphoma: is FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? », *Journal of Clinical Oncology*, 19 (2): 414-419, 2001.
- Stephens A.W., Gonin R., Hutchins G.D., Einhorn L.H., "Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients", *J Clin Oncol*, 14 (5): 1637-1641, May 1996.
- Tunis S., Stojak M., Richardson S., Burken M., Londner M., Ulrich M., Olshan S., *FDG Positron Emission Tomography (PET). Decision memorandum*, Health Care Financing Administration, dicembre 2000.

A. Rapporti di technology assessment

- A1 Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D.H.S., Coleman R.E., Phelps M.E., "A tabulated summary of the FDG PET literature", *The Journal of Nuclear Medicine*, 42 (suppl. 5): 1S-93S, 2001.
- A2 Samson D., Redding Flamm C., *FDG Positron Emission Tomography for evaluating breast cancer*, Blue Cross and Blue Shield Association, 2001.
- A3 Commonwealth of Australia, *Report of the review of Positron Emission Tomography*, Canberra, August 2000.
- A4 Senter for Medisinsk Metodevurdering (Norwegian Center for Health Technology Assessment), *Positronemisjonstomografi (PET) diagnostik og klinisk nytteverdi*, Oslo, 2000.
- A5 Tunis S., Stojak M., Richardson S., Burken M., Londner M., Ulrich M., Olshan S., *FDG Positron Emission Tomography (PET). Decision memorandum*, Health Care Financing Administration, dicembre 2000.
- A6 Adams E., Asua J., Conde Olasagasti J., Erlichman M., Flynn K., Hurtado-Saracho I., *Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence*, A joint project produced on behalf of International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Madrid, November 1999.
- A7 Robert G., Milne R., "Positron Emission Tomography: establishing priorities for health technology assessment", *Health Technology Assessment*, Londra, 3: 16, 1999.
- A8 Commonwealth of Australia, *Review of Positron Emission Tomography*, [part 2(i)], May 2001a.
- A9 Commonwealth of Australia, *Review of Positron Emission Tomography*, [part 2(ii)], August 2001b.
- A10 Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, *Positron Emission Tomography in Québec*, June 2002.
- A11 Health Technology Board of Scotland, *Positron Emission Tomography (PET) imaging in cancer management: Staging non-small cell lung cancer (NSCLC)*, May 2002.

B. Revisioni sistematiche di letteratura

- B1 Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.J., Rydzak C.E., Owens D.K., "Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. A meta-analysis", *JAMA*, 285 (7): 914-924, 2001.
- B2 Mijnhout G.S., Hoekstra O.S., van Tuldes M.W., Teule G.J.J., Devillé W.L.J.M., "Systematic review of the diagnostic accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in melanoma patients", *Cancer*, 91 (8): 1530-1542, 2001.
- B3 Schwimmer J., Essner R., Patel A., Jahan S.A., Shepherd J.E., Park K., Phelps M.E., Czernin J., Gambhir S.S., "A review of the literature for whole body FDG PET in the management of patients with melanoma", *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 44 (2): 153-167, 2000.
- B4 Huebner R.H., Park K.C., Shepherd J.E., Schwimmer J., Czernin J., Phelps M.E., Gambhir S.S., "A metanalysis of the literature for whole body FDG-PET Detection of Recurrent Colorectal Cancer", *The Journal of Nuclear Medicine*, 41 (7): 1177-1189, 2000.

C. Studi primari

- C1 Pieterman R.M., van Putten J.W.G., Meuzelaar J.J., Mooyaart E.L., Vaalburg W., Koëter G.H., Fidler V., Pruijm J., Groen H.J.M., "Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography", *The New England Journal of Medicine*, 343 (4): 254-261, 2000.
- C2 Kalff V., Hicks R.J., MacManus M.P. *et al.*, "Clinical Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study", *Journal of Clinical Oncology*, 19 (1): 111-118, 2001.
- C3 Bury T., Corhay J.L., Duysinx B., Daenen F., Ghaye B., Barthelemy N., Rigo P., Bartsch P., "Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer", *Eur Respir J*, 14 (6): 1376-1380, Dec 1999.
- C4 Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F., Najjar F., Paulus P., Rigo P., Fillet G., "Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease", *Haematologica*, 86: 266-273, 2001.
- C5 Hauber H.P., Bohuslavizki K.H., Lund C.H. *et al.*, "Positron Emission Tomography in the staging of non-small-cell lung cancer. A preliminary study", *Chest*, 119: 950-954, 2001.
- C6 Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. *et al.*, « Prognostic value of Positron Emission Tomography (PET) with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose after first-line chemotherapy in Non-Hodgkin's lymphoma: is FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? », *Journal of Clinical Oncology*, 19 (2): 414-419, 2001.

- C 7 de Wit M., Bohuslavizki K.H., Buchert R., Bumann D., Clausen M., Hossfeld D.K., "18 FDG PET following treatment as valid predictor for disease free survival in Hodgkin lymphoma", *Ann Oncol*, 12: 29-37, 2001.
- C 8 Kotzerke J., Guhlmann A., Moog F., Frickhofen N., Reske S.N., "Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma", *Eur J Nucl Med*, 26: 31-38, 1999.
- C 9 Muros M.A., Llamas-Elvira J.M., Ramirez-Navarro A., Gomez M.J., Rodriguez-Fernandez A., Muros T., Lopez de la Torre M., Becerra A., Carreras J.L., "Utility of 18 FDG in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels", *Am J Surg*, 179 (6): 457-461, June 2000.
- C 10 Brandt-Mainz K., Muller S.P., Gorges R., Saller B., Bockisch A., "The value of 18FDG in patients with medullary thyroid cancer", *Eur J Nucl Med*, 27: 490-496, May 2000.
- C 11 Conti P.S., Durski J.M., Bacqai F., Grafton S.T., Singer P.A., "Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with PET", *Thyroid*, 9: 797-804, August 1999.
- C 12 Dietlein M., Scheidhauer K., Voth E., Theissen P., Schicha H., "Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 Whole-body scintigraphy in the follow up of differentiated thyroid cancer", *Eur J Nucl Med*, 24 (11): 1342-1348, Nov 1997.
- C 13 Grunwald F., Menzel C., Bender H., Palmedo H., Willkomm P., Ruhlmann J., Franckson T., Biersack H.J., "Comparison of 18FDG-PET", *Thyroid*, 7 (3): 327-335, Jun 1997.
- C 14 Seltzer M.A., Barbaric Z., Beldegrun A., Naitoh J., Dorey F., Phelps M.E., Gambhir S.S., Hoh C.K., "Comparison helical CT, PET, moAB scans for evaluation of lymphonodes metastases in patients with PSA relapse after treatment for localized prostate cancer", *J Urol*, 162 (4): 1322-1328, Oct 1999.
- C 15 Hofer C., Laubenbacher C., Block T., Breul J., Hartung R., Schwaiger M., "PET I useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy", *Eur Urol*, 36 (1): 31-35, 1999.
- C 16 Brouwers A.H., Dorr U., Lang O., Boerman O.C., Oyen W.J., Steffens M.G., Oosterwijk E., Mergenthaler H.G., Bihl H., Corstens F.H., "131 I-cG250 monoclonal antibody immunoscintigraphy vs 18-FDG in patients with metastatic renal cell carcinoma: a comparative study", *Nucl Med Commun*, 23 (3): 229-236, Mar 2002.
- C 17 Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Oechsle K., Dohmen B.M., Pfannenberger A., Claussen C.D., Bares R., Kanz L., "Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET", *Br J Cancer*, 86 (4): 506-511, Feb 12, 2002.

- C 18 De Santis M., Bokemeyer C., Becherer A., Stoiber F., Oechsle K., Kletter K., Dohmen B.M., Dittrich C., Pont J., "Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma", *J Clin Oncol*, 19 (17): 3740-3744, Sep 1, 2001.
- C 19 Maszelin P., Lumbroso J., Theodore C., Foehrenbach H., Merlet P., Syrota A., "Fluorodeoxyglucose (FDO) positron emission tomography (PET) in testicular germ cell tumors in adults: preliminary French clinical evaluation, development of the technique and its clinical applications", *Prog Urol*, 10 (6): 1190-1199, Dec 2000.
- C 20 Hain S.F., O'Doherty M.J., Timothy A.R., Leslie M.D., Harper P.G., Huddart R.A., "Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse", *Br J Cancer*, 83 (7): 863-869, Oct 2000b.
- C 21 Hain S.F., O'Doherty M.J., Timothy A.R., Leslie M.D., Partridge S.E., Huddart R.A., "Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours", *Eur J Nucl Med*, 27 (5): 590-594, May 2000a.
- C 22 Cremerius U., Wildberger J.E., Borchers H., Zimny M., Jakse G., Gunther R.W., Buell U., "Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients", *Urology*, 54 (5): 900-904, Nov 1999.
- C 23 Albers P., Bender H., Yilmaz H., Schoeneich G., Biersack H.J., Mueller S.C., "Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors", *Urology*, 53 (4): 808-811, Apr 1999.
- C 24 Nuutinen J.M., Leskinen S., Elomaa I., Minn H., Varpula M., Solin O., Soderstrom K.O., Joensuu H., Salminen E., "Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET", *Eur J Cancer*, 33 (8): 1234-1241, Jul 1997.
- C 25 Stephens A.W., Gonin R., Hutchins G.D., Einhorn L.H., "Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients", *J Clin Oncol*, 14 (5): 1637-1641, May 1996.

Appendice.

***Audit* di verifica dell'applicabilità/esaustività dei criteri di appropriatezza**

La valutazione è stata realizzata su un campione consecutivo di casi sottoposti a PET nel periodo gennaio-luglio 2002 presso il Servizio PET della Medicina nucleare dell'Azienda ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia.

L'obiettivo principale dello studio era verificare l'applicabilità della lista di indicazioni sviluppate come:

- metodologia per il continuo aggiornamento delle indicazioni stesse,
- strumento di *audit* clinico,
- identificazione delle aree prioritarie per programmi di ricerca clinica.

In particolare il progetto si è posto i seguenti obiettivi specifici:

- valutare la concordanza tra le indicazioni per l'uso appropriato degli esami PET e le motivazioni per le quali viene richiesto l'esame;
- valutare come il risultato dell'esame PET ha modificato il comportamento terapeutico.

Per ogni richiesta di esame venivano raccolte su apposita scheda computerizzata le seguenti informazioni:

- dati anagrafici del paziente,
- dati del richiedente (struttura, reparto, medico richiedente),
- tipo di neoplasia,
- indicazione per cui l'esame è stato richiesto,
- esito dell'esame sulla lesione sospetta,
- esito dell'esame su altre sedi non sospette.

Ad ogni medico richiedente sono state effettuate due interviste telefoniche mirate a rilevare:

- prima dell'esecuzione dell'esame, le eventuali decisioni terapeutiche previste in funzione del risultato dell'esame, classificato in tre possibilità (positivo, negativo, dubbio);
- dopo l'esito dell'esame, le reali decisioni terapeutiche assunte.

La prima analisi dei risultati ha suggerito al *panel* di ampliare il campo di studio aggiungendo alla lista iniziale di tumori presi in considerazione i tumori delle cellule germinali, le neoplasie di tiroide, ovaio, cervice uterina, stomaco, endometrio, rene, vescica, e il sarcoma.

Per queste patologie, non trattate nella letteratura secondaria e terziaria, è stata effettuata una ricerca degli studi primari.

I 452 pazienti entrati nello studio si sono distribuiti su un totale di 43 scenari clinici distribuiti su 18 tipi di tumori (*Figura 1.1*).

Complessivamente, è emerso che dei 452 pazienti per i quali era stato richiesto un esame PET nel periodo oggetto dello studio, circa un terzo (38,7%) rientrava in una delle indicazioni giudicate appropriate, l'8% nelle indicazioni di appropriatezza non ancora dimostrata, categoria a), il 19% nella categoria b), mentre un quarto dei casi (26,1%) rientrava nelle indicazioni inappropriate (*Figura 1.2*).

Quasi un caso su dieci (8,4%) non è infine risultato classificabile in nessuna delle indicazioni previste in quanto appartenente a una neoplasia non considerata nel presente documento o comunque non classificabile sulla base delle informazioni cliniche raccolte.

La Figura 1.3, in cui è riportata la distribuzione dell'appropriatezza delle indicazioni per ciascuna neoplasia, indica che le neoplasie polmonari e del colon retto e i linfomi sono quelle per le quali si è registrata la più elevata frequenza di uso appropriato, mentre per le altre neoplasie - per le quali la casistica aveva una frequenza minima analizzabile (tumore della mammella, neoplasie ginecologiche e tiroidee) - le richieste analizzate non risultavano mai appropriate.

Al fine di misurare la "robustezza clinica" dei criteri messi a punto dal *panel*, l'analisi dei risultati verrà arricchita di un confronto tra la valutazione emersa sulla base dei criteri espliciti e una valutazione "clinica implicita" formulata dai membri del *panel* - prima singolarmente e poi discussa in gruppo. Tale valutazione è in corso al momento della stesura finale di questo rapporto.

Il limite di questo studio consiste nel non aver potuto disporre della intera documentazione clinica dei pazienti; ci si è avvalsi pertanto della collaborazione dei medici intervistati. Nonostante questo limite si prevede di verificare se i dati raccolti permetteranno le seguenti ulteriori analisi:

- impatto dell'esito dell'esame sul comportamento terapeutico;
- eventuali procedure diagnostiche intraprese a seguito di un esito dubbio dell'esame PET;
- livello di concordanza tra le motivazioni per le quali l'esame è stato richiesto e la procedura effettuata una volta ottenuto l'esito dell'esame.

I dati raccolti, per quanto limitati, potranno aiutare a individuare priorità tra le aree di ricerca per i futuri - si auspica prossimi - studi clinici.

Figura 1.1. Distribuzione delle richieste di esame PET per tipo di neoplasia

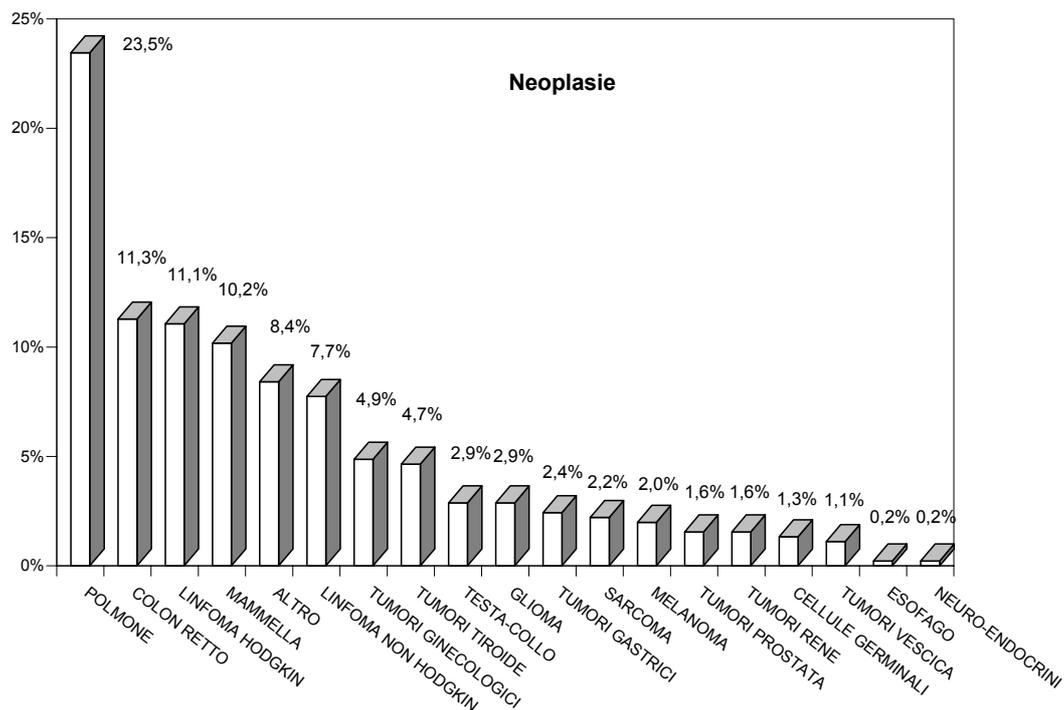


Figura 1.2. Distribuzione delle richieste di esame PET per categoria di appropriatezza

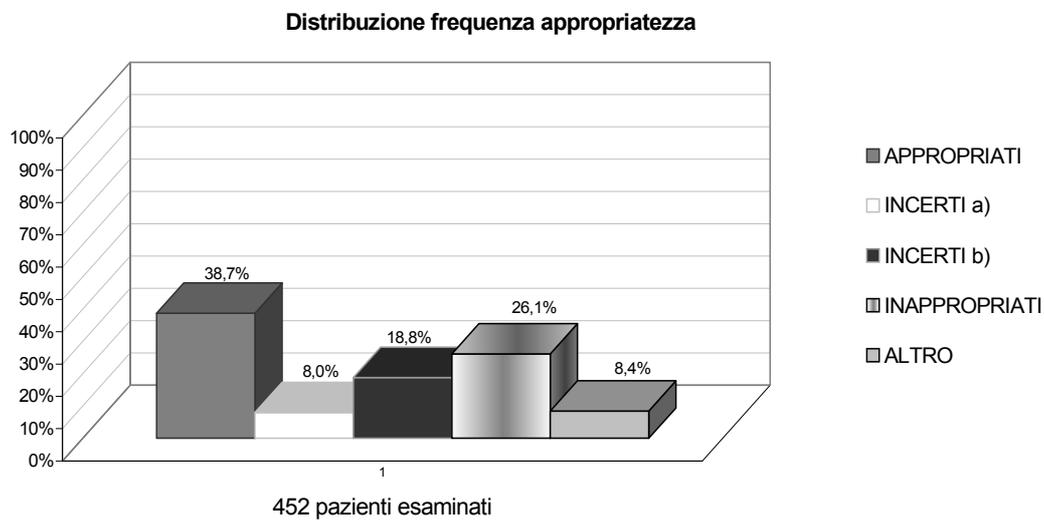
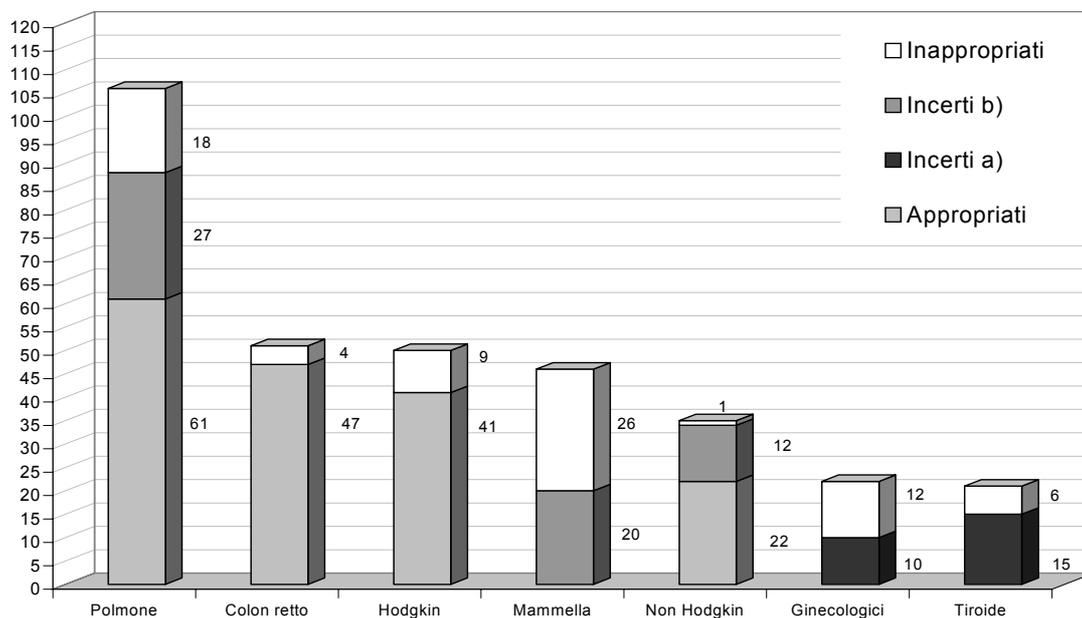


Figura 1.3. Frequenza relativa del grado di appropriatezza della richiesta per tipo di neoplasia



COLLANA DOSSIER

a cura della Regione Emilia-Romagna

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi, Bologna, 1990. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS), Bologna, 1990. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica, Bologna, 1990. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990, Bologna, 1990. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL, Bologna, 1990. (*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro, Bologna, 1991. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni, Bologna, 1991. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990", Bologna, 1991. (*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione, Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna, Bologna, 1992. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990), Bologna, 1992. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo, Bologna, 1992. (*)
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia Romagna. 2a ed., Bologna, 1992. (*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative, Bologna, 1993. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991, Bologna, 1993. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991, Bologna, 1993. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna. Sono anche scaricabili dal sito <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/index.htm>

17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari, Bologna, 1993. (*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione, Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992, Bologna, 1994. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992, Bologna, 1994. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi, Bologna, 1994. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992, Ravenna, 1994. (*)
23. 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994, Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993, Bologna, 1995. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993, Bologna, 1995. (*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994, Bologna, 1996. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994, Bologna, 1996. (*)
28. Gli scavi in sottterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza, Ravenna, 1996. (*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP, Ravenna, 1997. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari, Ravenna, 1997. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina; Ravenna, 1997. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella, Ravenna, 1997. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida, Ravenna, 1997. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office, Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office, Ravenna, 1998. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP, Ravenna, 1998. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS, Ravenna, 1998. (*)
39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997, Ravenna, 1998. (*)

40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 – 1997, Ravenna, 1999. (*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 – 1998-1999, Ravenna, 2000. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione, Ravenna, 2000. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna, Ravenna, 2000. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente, Ravenna, 2000. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2000. (*)
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna, Ravenna, 2000. (*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche, Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna, Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna, Bologna, 2002. (*)
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2002. (*)
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta, Bologna, 2002. (*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti, Bologna, 2002. (*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico, Bologna, 2002.
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001, Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002. (*)
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna, Bologna, 2003. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa, Bologna, 2003. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva, Bologna, 2003. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia, Bologna, 2003. (*)

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio, Bologna, 2003. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione, Bologna, 2003. (*)

