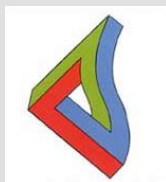


ISSN 1591-223X
DOSSIER
157 - 2007



Agenzia
Sanitaria
Regionale

 Regione Emilia-Romagna

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

FDG-PET in oncologia

Criteri per un uso appropriato



Ricerca e innovazione

ISSN 1591-223X
DOSSIER
157-2007

FDG-PET in oncologia

Criteria per un uso appropriato



Ricerca e innovazione

Il testo del Rapporto è stato predisposto da

Alessandro Liberati Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Giuseppe Longo Azienda ospedaliero-universitaria di Modena e Agenzia
sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Luciana Ballini CeVEAS di Modena
Rossana De Palma Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Le tabelle di sintesi degli studi sono state redatte da

Giulio Formoso CeVEAS di Modena
Elena Parmelli Università di Modena e Reggio Emilia
Simona Di Mario CeVEAS di Modena

**La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione
dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna**

responsabile Marco Biocca

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, luglio 2007

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

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

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss157.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.

Panel multidisciplinare

Dino Amadori	Azienda USL di Forlì
Bruno Bagni	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Mauro Bertocco	Azienda USL di Forlì
Corrado Boni	Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Athos Borghi	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Pierfranco Conte	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Massimo Dottorini	Azienda USL di Cesena
Stefano Fanti	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Luciano Feggi	Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Roberto Franchi	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Giorgio Lelli	Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Andrea Martoni	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Giorgio Mazzi	Azienda USL di Modena
Roberto Nardi	Azienda USL di Bologna
Alfredo Potena	Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Andrea Rossi	Azienda USL di Cesena
Diana Salvo	Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Mario Schiavina	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Giorgio Ugolotti	Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
Pierluigi Zinzani	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Anna Zucchini	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Coordinamento

Alessandro Liberati	Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Giuseppe Longo	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena e Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
Luciana Ballini	CeVEAS di Modena

Finanziamenti

Il progetto è stato in parte finanziato dalla Compagnia di San Paolo e si è svolto nell'ambito del Programma PRI E- che è sostenuto dal Fondo regionale per l'innovazione.

Ringraziamenti

Al progetto ha contribuito la Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta.

Si ringraziano per i commenti e i contributi dati a questo documento Alberto Biggi, Gianni Bisi, Americo Cicchetti, Giovannino Ciccone, Claudia Galassi, Carlo Favaretti, Eugenio Inglese, Angelo Paradiso, Roberto Satolli e Claudio Zamagni.

Indice

Sommario	7
<i>Abstract</i>	10
Tavole riassuntive	13
Tavola 1. Elenco riassuntivo degli scenari clinici per criteri di appropriatezza	13
Tavola 2. Elenco riassuntivo degli scenari clinici per neoplasia	17
1. Introduzione	23
1.1. Introduzione e scopi del documento	23
1.2. Guida alla consultazione del volume	24
2. Metodologia e valutazione della qualità degli studi	25
2.1. Costituzione del panel multidisciplinare regionale	25
2.2. Ricerca sistematica e analisi della letteratura	25
2.3. Formulazione dei quesiti e definizione degli scenari clinici	27
2.4. Definizione dei criteri per la classificazione degli scenari clinici	27
2.5. Valutazione degli scenari clinici da parte del <i>panel</i> multidisciplinare (metodo RAND modificato)	29
2.6. Qualità metodologica complessiva delle fonti utilizzate	31
3. Criteri per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia	33
3.1. Neoplasia del polmone	33
3.2. Neoplasia del colon retto	45
3.3. Neoplasie del distretto testo collo	51
3.4. Ricerca del carcinoma occulto in pazienti con metastasi documentate	54
3.5. Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin (linfomi aggressivi: diffuso a grandi cellule B e mantellare)	55
3.6. Linfomi a basso grado non follicolari	63
3.7. Linfomi a basso grado follicolari	65
3.8. Melanoma	67

(continua)

3.9. Neoplasia dell'esofago	70
3.10. Neoplasia dell'ovaio	74
3.11. Neoplasia della tiroide	79
3.12. Neoplasia delle cellule germinali	83
3.13. Neoplasia della mammella	85
3.14. Neoplasia della cervice uterina	90
3.15. Neoplasia del pancreas	93
3.16. Neoplasia dello stomaco	97
3.17. Osteo-sarcoma, sarcoma di Ewing	100
3.18. GIST (tumore stromale gastrointestinale)	101
3.19. Carcinoide	102
3.20. Tumori neuroendocrini	103
3.21. Neoplasie cerebrali	104
3.22. Neoplasia della prostata	106
3.23. Neoplasia del rene	109
4. Programma di <i>audit</i> clinico	111
Bibliografia	113
A. Rapporti di <i>technology assessment</i>	113
B. Revisioni sistematiche di letteratura	114
C. Studi primari	116
Appendice	125
Tabelle	125

Sommario

La tomografia ad emissione di positroni (PET) rappresenta un'importante tecnologia diagnostica 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. Esistono numerosi rapporti di *technology assessment* che hanno valutato la qualità e la rilevanza degli studi clinici al fine di definire l'efficacia della FDG-PET in ambito oncologico. Questo rapporto è l'aggiornamento di un documento, prodotto nel 2002 dall'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, sui criteri di appropriatezza per l'utilizzo della FDG-PET.

Il Rapporto è stato sviluppato secondo le seguenti tappe.

Costituzione del panel multidisciplinare in Emilia-Romagna

Il *panel* multidisciplinare era composto da 7 medici nucleari, 6 oncologi, 3 internisti, 2 pneumologi, 1 ematologo, 2 direttori sanitari e 3 metodologi.

Ricerca sistematica e analisi critica della letteratura rilevante

La ricerca sistematica della letteratura primaria (studi di efficacia clinica e di change in *management*), secondaria (revisioni sistematiche e metanalisi) e terziaria (linee guida e rapporti di *technology assessment*) è stata effettuata sui principali *database* (MEDLINE, EMBASE, CINAHL e *database* del Centre for Reviews and Dissemination dell'NHS inglese). In funzione della tipologia di pubblicazione (rapporto di TA, revisione sistematica, studio primario) sono state costruite tabelle sinottiche descrittive delle caratteristiche metodologiche e dei principali risultati.

Definizione dei quesiti e formulazione degli scenari clinici

La lista di scenari clinici è stata compilata sulla base degli scenari considerati nel precedente documento dell'Agenzia sanitaria regionale, delle condizioni cliniche aggiuntive registrate nel corso dell'*audit* clinico condotto nell'Azienda ospedaliera Santa Maria Nuova di Reggio Emilia durante i primi sei mesi del 2002 e delle ulteriori integrazioni proposte dal *panel*, definendo un totale di 66 scenari clinici iniziali.

Definizione dei criteri metodologici per la classificazione delle indicazioni

Il *panel* ha raggiunto il consenso sulle seguenti definizioni operative per la classificazione delle indicazioni all'utilizzo della PET.

Indicazione appropriata

Quando gli studi disponibili soddisfano tutte e tre le seguenti condizioni:

- esistono prove affidabili che la FDG-PET abbia una *performance* diagnostica migliore (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche convenzionali;
- le informazioni ottenute dall'esame FDG-PET sono in grado 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.

Indicazione potenzialmente utile

Gli studi disponibili documentano una migliore *performance* diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) della FDG-PET rispetto alle tecniche convenzionali considerate come gold standard, senza tuttavia fornire prove di un impatto sul comportamento clinico e quindi sull'*outcome*.

Indicazione di utilità tuttora non documentata

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 FDG-PET.

Indicazione di appropriatezza indeterminata per assenza di studi

Quelle indicazioni per le quali non esistono in letteratura studi relativi all'impiego diagnostico della FDG-PET.

Indicazione inappropriata

Quando ci si trova in presenza di 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.

Valutazione degli scenari clinici da parte del panel multidisciplinare

I membri del *panel* hanno valutato singolarmente gli scenari clinici, utilizzando il metodo RAND modificato, esprimendo il proprio giudizio su una scala ordinale da 1 a 9 (dove il valore 1 corrisponde a "sicuramente inappropriato" e il valore 9 a "sicuramente appropriato").

Le indicazioni contenute in questo Dossier rappresentano un documento di indirizzo per il governo clinico mirato a:

- orientare l'utilizzo della FDG-PET nei pazienti oncologici;
- permetterne l'analisi e la classificazione, a posteriori, dell'appropriatezza d'uso;
- contribuire alla definizione del fabbisogno della tecnologia e alla pianificazione regionale dei servizi.

Tali indicazioni non vanno intese come linee guida specifiche per il singolo paziente e non implicano che la FDG-PET debba necessariamente essere eseguita in tutti i soggetti con caratteristiche corrispondenti a quelle degli scenari clinici specificati nel documento. Spetta alle competenze cliniche responsabili della gestione dei pazienti valutare, caso per caso, l'opportunità di ricorrere alla FDG-PET, considerandone, nello specifico contesto clinico, il possibile contributo informativo per le decisioni successive. Infatti, le quattro categorie degli scenari clinici (1. appropriato, 2. potenzialmente appropriato, 3. di utilità tuttora non documentata, 4. inappropriato) delimitano gli ambiti nei quali l'utilità della FDG-PET può essere, con alta probabilità, considerata come alta, intermedia, assente per l'assistenza ai pazienti.

Il gruppo di lavoro si è impegnato a valutare annualmente la necessità di aggiornare il documento.

Abstract

FDG-PET in oncology. Criteria for its appropriate use

Positron Emission Tomography is an important diagnostic technology which allows non-invasive imaging through the study of metabolic processes and their alterations caused by a number of diseases.

Numerous technology assessment reports have evaluated the quality and relevance of published clinical trials in order to define FDG-PET's effectiveness in oncology.

This report is the update of a previous document produced by the Agenzia sanitaria regionale of Emilia-Romagna, Italy in 2002, on criteria for the appropriate use of FDG-PET.

The report has been developed according to the following steps.

Institution of a multidisciplinary regional panel

The composition of the multidisciplinary panel is as follows: 7 nuclear physicians, 6 oncologists, 3 internal medicine physicians, 2 pneumologists, 1 emathologist, 2 health trust directors and 3 methodologists.

Systematic research and critical appraisal of the scientific literature

The systematic research for the primary studies (studies on effectiveness and change in management), for systematic reviews and metanalysis and for guidelines and HTA reports was carried out on main databases (MEDLINE, EMBASE, CINAHL e database of the Centre for Reviews and Dissemination).

Tables of evidence have been produced describing methodological characteristics of the studies and main results.

Research questions and clinical scenarios

The list of research questions to be discussed by the panellists was compiled drawing from the scenarios reported in the 2002 document, integrated by the clinical cases collected during the 2002 Audit and by the suggestions made by the panellists. The total number of clinical scenarios discussed by the panel were 66.

Criteria of appropriateness

The panel discussed and agreed the following definitions for the classification of levels of appropriateness for the use of FDG-PET in oncology.

Appropriate

When the results from the available studies fulfil all the following:

- *there is evidence of a higher diagnostic performance (higher sensitivity and specificity) for FDG-PET compared with other current techniques;*
- *the information obtained from FDG-PET has an influence on clinical practice*
- *this information has a plausible impact on the patient's outcome as it allows the adoption of effective practice or the non adoption of ineffective or harmful practice.*

Potentially useful

Results from available studies show that FDG-PET has a better diagnostic performance (higher sensitivity and specificity) than other current techniques but they do not provide evidence on the impact on clinical practice and patients' outcome.

Of unproven usefulness

Results from at least two independent and rigorous studies on the test performance are not yet available, although there is a clinical rationale for a useful application of FDG-PET.

Indeterminate due to lack of published research

Clinical scenarios for which studies on use of FDG-PET are lacking.

Inappropriate

When the clinical situation and the stage of the disease is such that no further diagnostic information could modify the therapeutic approach, or where results from available studies show a worse performance for FDG-PET compared to current techniques.

Panel's evaluation of clinical scenarios

All panellists voted each clinical scenario using the modified RAND method and applying their score on a ordinal scale going from 1 to 9 (1 = definitely appropriate; 9 = definitely inappropriate).

The criteria reported in this document are to be intended as guidance for programmes of clinical governance aimed at:

- *advising on the use of FDG-PET in oncology;*
- *analysing a posteriori appropriate use;*
- *contributing to the assessment of demand for the technology and to the planning of the regional health service.*

They are not to be considered as guidelines or recommendations for the single patient and they do not imply that FDG-PET should be carried out in all patients whose characteristics correspond to those of the clinical scenarios. It is up to the clinician in charge to evaluate the test's appropriateness on the basis of the foreseen possible contribution to clinical decision-making. The four level of appropriateness (1. appropriate; 2. potentially useful; 3. of unproven usefulness; 4. inappropriate) set the contexts within which the utility of FDG-PET can most likely be considered high, intermediate or absent for patients' care.

The working group has committed itself to assess annually the need to update this document.

Tavole riassuntive

Tavola 1. Elenco riassuntivo degli scenari clinici per grado di appropriatezza

Categoria "Appropriato"

PATOLOGIA	SCENARIO CLINICO
Nodulo polmonare	<ul style="list-style-type: none"> soggetti con nodulo polmonare solitario di dimensione superiore a 1 cm
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)	<ul style="list-style-type: none"> stadiazione nei pazienti candidati alla chirurgia definizione del piano di cura radioterapico caratterizzazione di reperto dubbio post-trattamento
Colon retto	<ul style="list-style-type: none"> ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi stadiazione in pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili
Testa collo	<ul style="list-style-type: none"> valutazione della malattia residua e/o recidive a seguito di <i>imaging</i> morfologico dubbio definizione del piano di cura radioterapico
Ricerca del carcinoma occulto in pazienti con metastasi documentata	<ul style="list-style-type: none"> ricerca del tumore primitivo in pazienti con lesione metastatica
Hodgkin e non Hodgkin (linfomi aggressivi: diffuso a grandi cellule B e mantellare)	<ul style="list-style-type: none"> stadiazione nella malattia localizzata valutazione precoce risposta alla terapia (dopo 1-2 cicli di trattamento) se valutazione basale effettuata valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia ristadiazione in presenza di segni / sintomi sospetti per ripresa di malattia
Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili
Esofago	<ul style="list-style-type: none"> stadiazione nei pazienti potenzialmente operabili
Ovaio	<ul style="list-style-type: none"> stadiazione di pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati (Ca 125 elevato) accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi
Tiroide	<ul style="list-style-type: none"> identificazione delle recidive nei pazienti con elevati livelli di tireoglobulina e I 131 negativo
Tumori delle cellule germinali	<ul style="list-style-type: none"> valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

Categoria "Potenzialmente utile"

PATOLOGIA	SCENARIO CLINICO
Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione pre-trattamento nella malattia limitata • valutazione al termine del trattamento nella malattia limitata
Mammella	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione nei tumori localmente avanzati • stadiazione in pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile • stadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi
Colon retto	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione pre-operatoria (retto)
Testa collo	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione
Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> • pazienti affetti da melanoma con linfonodo sentinella positivo
Esofago	<ul style="list-style-type: none"> • ristadiatione in presenza di segni/sintomi per ripresa di malattia
Cervice uterina	<ul style="list-style-type: none"> • definizione del piano di cura radioterapico in pazienti con patologia localmente avanzata • ristadiatione in pazienti con sospetta ripresa di malattia dopo chirurgia e/o radioterapia
Pancreas	<ul style="list-style-type: none"> • differenziazione tra masse pancreatiche benigne / maligne • stadiazione in pazienti potenzialmente operabili con intento radicale e <i>imaging</i> morfologico dubbio • ristadiatione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi
Osteo-sarcoma, sarcoma di Ewing	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione basale e valutazione della risposta al trattamento
Gist	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione basale e valutazione della risposta alla terapia
Tumori delle cellule germinali	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione della risposta precoce al trattamento se valutazione basale effettuata
Stomaco	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione in pazienti potenzialmente operabili con intento radicale • ristadiatione in pazienti potenzialmente operabili con sospetto di ripresa di malattia e radiologia dubbia o negativa

Categoria "Di utilità tuttora non documentata"

PATOLOGIA	SCENARIO CLINICO
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione della risposta alla terapia nei casi potenzialmente operabili
Colon retto	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione pre-operatoria (colon)
Hodgkin e non Hodgkin (linfomi aggressivi: diffuso a grandi cellule B e mantellare)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>follow up</i>
Linfomi a basso grado follicolari	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione basale e valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia • ristadiatione in presenza di segni / sintomi sospetti per ripresa di malattia
Tiroide	<ul style="list-style-type: none"> • identificazione di recidive e metastasi in pazienti ad alto rischio con sospetto di malattia più estesa rispetto alle metastasi captanti I 131 alla scintigrafia

Categoria "Appropriatezza indeterminata per assenza di studi"

PATOLOGIA	SCENARIO CLINICO
Mammella	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione della risposta precoce (1-2 cicli) alla terapia

Categoria "Inappropriato"

PATOLOGIA	SCENARIO CLINICO
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione del carcinoma bronchiolo alveolare
Hodgkin e non Hodgkin (linfomi aggressivi: diffuso a grandi cellule B e mantellare)	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione precoce risposta alla terapia (dopo 1-2 cicli di trattamento) se valutazione basale NON effettuata
Linfomi a basso grado non follicolari	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione • valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia
Ovaio	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione • <i>follow up</i> nei pazienti asintomatici (e con indici laboratoristici nella norma)
Gist	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione della risposta alla terapia se valutazione basale NON effettuata
Neoplasie cerebrali	<ul style="list-style-type: none"> • differenziazione tra recidiva e radionecrosi post-radioterapica • nei pazienti con glioma per lo studio del <i>grading</i>
Stomaco	<ul style="list-style-type: none"> • <i>follow up</i>
Carcinoide	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione • <i>follow up</i>
Prostata	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione • pazienti già trattati con elevati livelli di PSA in assenza di evidenza clinica di ripresa di malattia • valutazione dei pazienti con singola lesione potenzialmente trattabile con intenti di radicalità
Rene	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione • studio delle recidive potenzialmente operabili • <i>follow up</i>
Tumori neuroendocrini	<ul style="list-style-type: none"> • stadiazione • valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

Tavola 2. Elenco riassuntivo degli scenari clinici per neoplasia

Polmone

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
Nodulo polmonare: soggetti con nodulo polmonare solitario di dimensione superiore a 1 cm	Appropriato
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC): stadiazione nei pazienti candidati alla chirurgia	Appropriato
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC): definizione del piano di cura radioterapico	Appropriato
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC): caratterizzazione di reperto dubbio post-trattamento	Appropriato
Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC): stadiazione pre-trattamento nella malattia limitata	Potenzialmente utile
Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC): valutazione al termine del trattamento nella malattia limitata	Potenzialmente utile
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC): valutazione della risposta alla terapia nei casi potenzialmente operabili	Di utilità tuttora non documentata
Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC): stadiazione del carcinoma bronchiolo alveolare	Inappropriato

Colon retto

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione in pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili	Appropriato
ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi	Appropriato
stadiazione pre-operatoria (retto)	Potenzialmente utile
stadiazione pre-operatoria (colon)	Di utilità tuttora non documentata

Testa collo

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
valutazione della malattia residua e/o recidive a seguito di <i>imaging</i> morfologico dubbio	Appropriato
definizione del piano di cura radioterapico	Appropriato
stadiazione	Potenzialmente utile

Ricerca del carcinoma occulto in pazienti con metastasi documentata

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
ricerca del tumore primitivo in pazienti con lesione metastatica	Appropriato

Hodgkin e non Hodgkin (linfomi aggressivi): diffuso a grandi cellule B e mantellare

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione nella malattia localizzata	Appropriato
valutazione precoce della risposta alla terapia (dopo 1-2 cicli di trattamento) se valutazione basale effettuata	Appropriato
valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia	Appropriato
ristadiazione in presenza di segni / sintomi sospetti per ripresa di malattia	Appropriato
<i>follow up</i>	Di utilità tuttora non documentata
valutazione precoce risposta alla terapia (dopo 1-2 cicli di trattamento) se valutazione basale NON effettuata	Inappropriato

Linfomi a basso grado non follicolari

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione	Inappropriato
valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia	Inappropriato

Linfomi a basso grado follicolari

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
Valutazione basale e valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia	Di utilità tuttora non documentata
ristadiazione in presenza di segni / sintomi sospetti per ripresa di malattia	Di utilità tuttora non documentata

Melanoma

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili	Appropriato
pazienti affetti da melanoma con linfonodo sentinella positivo	Potenzialmente utile

Esofago

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione nei pazienti potenzialmente operabili	Appropriato
ristadiazione in presenza di segni / sintomi sospetti per ripresa di malattia	Potenzialmente utile

Ovaio

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione di pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile	Appropriato
ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati (Ca125 elevato) accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi	Appropriato
stadiazione	Inappropriato
<i>follow up</i> nelle pazienti asintomatiche (e con indici laboratoristici nella norma)	Inappropriato

Tiroide

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
identificazione delle recidive nei pazienti con elevati livelli di tireoglobulina e I 131 negativo	Appropriato
identificazione di recidive e metastasi in pazienti ad alto rischio con sospetto di malattia più estesa rispetto alle metastasi captanti I 131	Di utilità tuttora non documentata

Tumori delle cellule germinali

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia	Appropriato
valutazione della risposta precoce al trattamento se valutazione basale effettuata	Potenzialmente utile

Mammella

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione nei tumori localmente avanzati	Potenzialmente utile
stadiazione in pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile	Potenzialmente utile
stadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi	Potenzialmente utile
valutazione della risposta precoce (1-2 cicli) alla terapia	Di appropriatezza indeterminata per assenza di studi

Cervice uterina

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
definizione del piano di cura radioterapico in pazienti con patologia localmente avanzata	Potenzialmente utile
ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia dopo chirurgia e/o radioterapia	Potenzialmente utile

Pancreas

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
differenziazione tra masse pancreatiche benigne / maligne	Potenzialmente utile
stadiazione in pazienti potenzialmente operabili con intento radicale e <i>imaging</i> morfologico dubbio	Potenzialmente utile
ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi	Potenzialmente utile

Stomaco

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione in pazienti potenzialmente operabili con intento radicale	Potenzialmente utile
ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di <i>imaging</i> morfologico dubbi o negativi	Potenzialmente utile
<i>follow up</i>	Inappropriato

Osteo-sarcoma, sarcoma di Ewing

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
Valutazione basale e valutazione della risposta al trattamento	Potenzialmente utile

Gist

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
Valutazione basale e valutazione della risposta alla terapia	Potenzialmente utile
valutazione della risposta alla terapia se valutazione basale NON effettuata	Inappropriato

Carcinoide

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione	Inappropriato
<i>follow up</i>	Inappropriato

Tumori neuroendocrini

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione	Inappropriato
valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia	Inappropriato

Encefalo

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
differenziazione tra recidiva e radionecrosi post-radioterapica	Inappropriato
in pazienti con glioma per lo studio del <i>grading</i>	Inappropriato

Prostata

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione	Inappropriato
pazienti già trattati con elevati livelli di PSA in assenza di evidenza clinica di ripresa di malattia	Inappropriato
valutazione dei pazienti con singola lesione potenzialmente trattabile con intenti di radicalità	Inappropriato

Rene

Scenario clinico	Categoria di appropriatezza
stadiazione	Inappropriato
studio delle recidive potenzialmente operabili	Inappropriato
<i>follow up</i>	Inappropriato

1. Introduzione

1.1. Introduzione e scopi del documento

La tomografia ad emissione di positroni (PET) rappresenta una importante tecnologia diagnostica 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 informazioni di natura funzionale e permette di quantificare processi metabolici. Questo tipo di informazioni è utile poiché le alterazioni funzionali causate da patologie precedono l'insorgenza di alterazioni strutturali.

Esistono numerosi rapporti di *technology assessment* che hanno valutato la qualità e la rilevanza degli studi clinici al fine di definire l'efficacia della FDG-PET in ambito oncologico. Negli ultimi anni sono apparsi nella letteratura internazionale articoli ed editoriali che hanno sottolineato la necessità di verificare la correttezza e appropriatezza d'uso nella pratica oncologica.

Nel 2002 l'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna ha prodotto un primo documento di valutazione critica dei rapporti di *technology assessment* al fine di mettere a punto una lista di criteri di appropriatezza per l'utilizzo della FDG-PET (Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Dossier n. 81/2003 - http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss081.htm) (ref. A19). In quel documento è stata analizzata criticamente la qualità metodologica delle informazioni scientifiche a supporto della tecnologia in 18 patologie oncologiche.

In considerazione dell'interesse suscitato da quel documento anche in altre regioni ("Indicazioni per un uso appropriato della FDG-PET in oncologia". Documento dell'ASO San Giovanni Battista di Torino, giugno 2004) e della richiesta di avere disponibili strumenti di *audit* sulla effettiva appropriatezza d'uso, a fine 2004 si è ritenuto necessario aggiornare gli scenari clinici utilizzando la stessa metodologia di valutazione della letteratura e aggiornando le categorie utilizzate per classificare l'appropriatezza all'esame PET. Le categorie utilizzate in questo rapporto sono le seguenti.

- Appropriato;
- Potenzialmente utile;
- Di utilità tuttora non documentata;
- Di appropriatezza indeterminata per assenza di studi;
- Inappropriato.

Nell'ambito del Programma PRI E-R è stato quindi avviato uno specifico progetto per aggiornare i criteri di appropriatezza d'uso per la PET in oncologia attraverso un coinvolgimento più allargato dei professionisti e delle strutture sanitarie della regione.

Una versione sintetica di questo rapporto è disponibile all'indirizzo http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss124.htm

Le indicazioni contenute in questo Dossier rappresentano un documento di indirizzo per il governo clinico mirato a:

- orientare l'utilizzo della FDG-PET nei pazienti oncologici;
- permetterne l'analisi e la classificazione, a posteriori, dell'appropriatezza d'uso;
- contribuire alla definizione del fabbisogno della tecnologia e alla pianificazione regionale dei servizi.

Tali indicazioni non vanno intese come linee guida specifiche per il singolo paziente e non implicano che la FDG-PET debba necessariamente essere eseguita in tutti i soggetti con caratteristiche corrispondenti a quelle degli scenari clinici specificati nel documento. Spetta alle competenze cliniche responsabili della gestione dei pazienti valutare, caso per caso, l'opportunità di ricorrere alla FDG-PET, considerandone, nello specifico contesto clinico, il possibile contributo informativo per le decisioni successive. Infatti, le quattro categorie degli scenari clinici (1. appropriato, 2. potenzialmente appropriato, 3. di utilità tuttora non documentata, 4. inappropriato) delimitano gli ambiti nei quali l'utilità della FDG-PET può essere, con alta probabilità, considerata come alta, intermedia, assente per l'assistenza ai pazienti.

1.2. Guida alla consultazione del volume

Una breve Introduzione illustra e contestualizza l'esigenza di sviluppare criteri per l'uso appropriato della FDG-PET in ambito oncologico. Nel Capitolo 2, "Metodologia e valutazione della qualità degli studi", è illustrato il percorso metodologico sia per la definizione dei criteri di appropriatezza sia per lo svolgimento dei lavori del *panel* finalizzati alla classificazione degli scenari clinici per categorie di appropriatezza.

Nel Capitolo 3, "L'uso appropriato della FDG-PET in oncologia", sono riportati i singoli scenari clinici suddivisi per neoplasia. Per ogni scenario vengono forniti i dati epidemiologici rilevanti, il razionale clinico sulla base del quale è stato preso in considerazione l'utilizzo della FDG-PET, il giudizio finale espresso dal *panel* con l'andamento delle votazioni, le motivazioni e gli studi a sostegno del giudizio espresso e un commento conclusivo. Una legenda che richiama le categorie di appropriatezza utilizzate è riportata a piè di ogni pagina del Capitolo. Il Capitolo 4 riporta una sintetica descrizione del programma di audit clinico, basato sui criteri di questo rapporto, che verrà condotto nei Centri PET regionali. La bibliografia completa è riportata alla fine del documento, mentre nell'Appendice 1 si trovano le tabelle sinottiche che riportano le principali informazioni e le sintesi dei risultati dei rapporti di *technology assessment*, delle revisioni sistematiche e degli studi primari derivati dalla ricerca sistematica e analisi della letteratura effettuata.

2. Metodologia e valutazione della qualità degli studi

Il presente Rapporto è stato sviluppato secondo le seguenti tappe:

- costituzione di un *panel* multidisciplinare in Emilia-Romagna
- ricerca sistematica e analisi critica della letteratura rilevante
- definizione dei quesiti e formulazione degli scenari clinici
- definizione dei criteri metodologici per la classificazione degli scenari clinici
- valutazione degli scenari clinici da parte del *panel* multidisciplinare (utilizzando il metodo "RAND modificato"), e attribuzione dei giudizi di appropriatezza

Il gruppo di lavoro si è impegnato a valutare annualmente la necessità di aggiornare il documento.

2.1. Costituzione del *panel* multidisciplinare regionale

Il *panel* multidisciplinare era composto da 7 medici nucleari, 6 oncologi, 3 internisti, 2 pneumologi, 1 ematologo, 2 direttori sanitari e 3 metodologi. I singoli esperti sono stati identificati in quanto operanti presso strutture della Regione Emilia-Romagna nelle quali è in funzione una apparecchiatura PET. La lista dei nominativi dei membri del *panel* è riportata all'inizio di questo Dossier.

2.2. Ricerca sistematica e analisi della letteratura rilevante

La ricerca sistematica della letteratura primaria (studi di efficacia clinica e di *change in management*), secondaria (revisioni sistematiche e metanalisi) e terziaria (linee guida e rapporti di *technology assessment*) è stata effettuata sui *database* MEDLINE, EMBASE, CINAHL e sul *database* del Centre for Reviews and Dissemination dell'NHS inglese. Sono stati utilizzati i termini MESH "tomography emission compute" e "neoplasm" e i limiti temporali applicati sono stati dal gennaio 1995 all'agosto 2004 per le revisioni sistematiche, metanalisi e studi primari, e dal gennaio 1999 all'agosto 2004 per i rapporti. In conseguenza della rapida evoluzione delle conoscenze nel campo dell'uso clinico della PET non sono stati ritenuti rilevanti i rapporti di *technology assessment* redatti in data precedente al 1999.

I membri del *panel* sono stati invitati a segnalare studi e pubblicazioni ritenuti rilevanti che, quando non risultati nella ricerca principale, sono stati reperiti.

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

Per quanto riguarda i rapporti di *technology assessment* e le revisioni sistematiche le tabelle di sintesi dei risultati per singola neoplasia riportano le seguenti informazioni:

- 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*
- impatto sull'*outcome*
- contenuto delle raccomandazioni di utilizzo

Per quanto concerne gli studi primari sono stati selezionati gli studi con le seguenti caratteristiche:

- pubblicati su riviste *peer reviewed* in inglese
- con almeno 10 pazienti inclusi
- rispondenti a un quesito pertinente agli scenari considerati

Sono stati esclusi gli studi che valutano solo alcune caratteristiche tecniche del test (es. i valori di SUV) senza definire valori a priori di *cut off* per categorizzare i dati (pos/neg). Qualora presenti studi prospettici di sufficiente qualità, sono stati esclusi gli studi retrospettivi.

Nel valutare la qualità degli studi si è tenuto conto dei seguenti criteri:

- conferma clinica o istologica sulla presenza/assenza della malattia
- lettura del test in cieco rispetto alla diagnosi (standard di riferimento)
- disegno prospettico dello studio
- uso di criteri predefiniti per l'interpretazione dei risultati del test
- assenza di conflitti di interesse degli autori specificata

Nelle tabelle sinottiche relative agli studi primari sono state riassunte le informazioni relative a:

- obiettivo e disegno dello studio
- numerosità della casistica
- risultati sulla *performance* del test
- tipo di *reference standard*
- impatto sul *management*
- conclusioni

Durante la redazione e stesura di questo documento si è venuti a conoscenza della concomitante elaborazione di una linea guida sull'utilizzo della FDG-PET in oncologia da parte dell'American Society of Clinical Oncology. Per gentile concessione degli Autori di

quel documento, è stata utilizzata la bibliografia aggiornata al 31 gennaio 2006. Pertanto i criteri contenuti in questo Dossier tengono conto dei lavori scientifici rilevanti pubblicati a tutto il gennaio 2006.

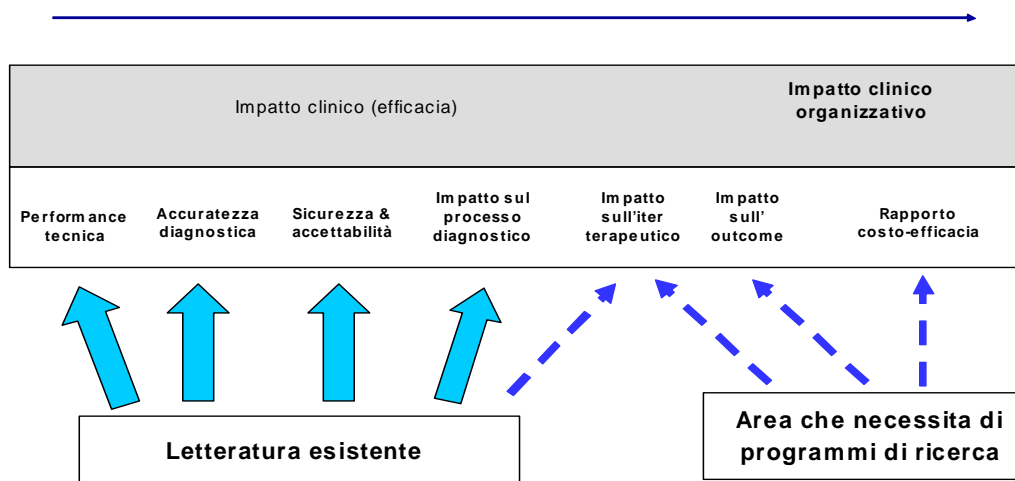
2.3. Formulazione dei quesiti e definizione degli scenari clinici

Una prima lista di scenari clinici da sottoporre alla valutazione del *panel* multidisciplinare è stata compilata sulla base degli scenari considerati nel precedente documento dell’Agenzia sanitaria regionale integrata dalle condizioni cliniche aggiuntive registrate nel corso dell’*audit* clinico condotto nell’Azienda ospedaliera Santa Maria Nuova di Reggio Emilia durante i primi sei mesi del 2002. Questa lista preliminare è stata presentata al *panel* multidisciplinare che ne ha discusso e concordato ulteriori integrazioni, definendo un totale di 66 scenari clinici iniziali.

2.4. Definizione dei criteri per la classificazione degli scenari clinici

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. Il *panel* multidisciplinare ha concordato di adottare la metodologia già utilizzata nel precedente documento regionale per la definizione dei criteri di appropriatezza, rappresentata schematicamente in Figura 1.

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



↑ 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

Al termine dei lavori il *panel* ha raggiunto il consenso sulle seguenti definizioni operative per la classificazione dei criteri di appropriatezza dell'utilizzo della PET.

Categoria "Appropriato"

Quando gli studi disponibili soddisfano tutte e tre le seguenti condizioni:

- esistono prove affidabili che la FDG-PET abbia una *performance* diagnostica migliore (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche convenzionali;
- le informazioni ottenute dall'esame FDG-PET sono in grado 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.

Categoria "Potenzialmente utile"

Gli studi disponibili documentano una migliore *performance* diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) della FDG-PET rispetto alle tecniche convenzionali considerate come *gold standard*, senza tuttavia fornire prove di un impatto sul comportamento clinico e quindi sull'*outcome*.

Categoria "Di utilità tuttora non documentata"

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 FDG-PET.

Categoria "Di appropriatezza indeterminata per assenza di studi"

Quelle indicazioni per le quali non esistono in letteratura studi relativi all'impiego diagnostico della FDG-PET.

Categoria "Inappropriato"

Quando ci si trova in presenza di 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.

2.5. Valutazione degli scenari clinici da parte del *panel* multidisciplinare (metodo RAND modificato)

Alla votazione non ha partecipato la componente metodologica del *panel*. I membri del *panel* multidisciplinare hanno valutato singolarmente gli scenari clinici in tre *round* consecutivi esprimendo il proprio giudizio su una scala ordinale da 1 a 9 (dove il valore 1 corrisponde a "sicuramente inappropriato" e il valore 9 a "sicuramente appropriato"). Il metodo RAND modificato permette di documentare l'andamento dei giudizi espressi nelle diverse votazioni. Per ogni scenario clinico votato il grado di accordo viene calcolato escludendo due giudizi estremi ed è definito come segue: giudizio di accordo quanto tutti i restanti giudizi "cadono" nella stessa categoria e giudizio di disaccordo quanto tutti i restanti giudizi si distribuiscono su categorie diverse. Le votazioni si sono svolte secondo le seguenti modalità.

Prima votazione

La lista dei 66 scenari clinici è stata consegnata al *panel* e nel valutare ogni singolo scenario ciascun membro ha fatto riferimento sia alla propria esperienza e giudizio clinico che alle prove scientifiche disponibili. Alla prima votazione hanno partecipato 21 membri su 21 e i risultati sono stati i seguenti:

- accordo su 10 scenari (3 appropriati e 7 inappropriati)
- disaccordo su 56 scenari

Nel corso di una riunione collegiale (21 presenti) sono stati presentati i risultati di questa prima valutazione con l'obiettivo di discutere le motivazioni delle diversità di valutazione per gli scenari in cui è stato registrato disaccordo o situazione di dubbio.

Seconda votazione

Per la seconda votazione sono stati ripresentati i 56 scenari clinici per i quali non era stato registrato un accordo nella valutazione precedente e, poiché in questa seconda valutazione le informazioni fornite dalla letteratura scientifica erano decisive per il raggiungimento di un accordo, è stato richiesto ai membri del *panel* di indicare le specifiche referenze bibliografiche da loro considerate a sostegno della propria valutazione.

Alla seconda votazione hanno partecipato 18 membri su 21 e i risultati sono stati i seguenti:

- accordo su 23 scenari (10 appropriati, 10 inappropriati, 2 potenzialmente utili e 1 di utilità tuttora non documentata)
- disaccordo su 43 scenari

Durante la riunione collegiale di presentazione dei risultati (14 presenti) sono stati ampiamente discussi la maggior parte degli scenari sui quali si era registrato un disaccordo.

Terza votazione

Per la terza votazione è stata consegnata la lista degli scenari ancora non risolti con l'indicazione della distribuzione delle votazioni precedenti e il valore della mediana della seconda votazione. A ciascun membro del *panel* è stato chiesto di indicare se riteneva accettabile il giudizio espresso dal valore della mediana o se si doveva discutere ulteriormente lo scenario prima di assegnare il voto conclusivo.

Alla terza votazione hanno partecipato 18 membri su 21 e i risultati sono stati i seguenti:

- 17 scenari in categoria "appropriato"
- 5 scenari in categoria "potenzialmente utile"
- 5 scenari in categoria "di utilità tuttora non documentata"
- 16 scenari in categoria "inappropriato"
- 23 scenari "da discutere"

Valutazione finale

Nel corso dell'incontro conclusivo (16 presenti) sono stati discussi gli scenari ancora irrisolti e si è giunti alla ratifica finale per un totale di 65 scenari clinici con la seguente distribuzione:

- 19 scenari: categoria "appropriato"
- 19 scenari: categoria "potenzialmente utile"
- 6 scenari: indicazione "di utilità tuttora non documentata"
- 1 scenario: categoria "di appropriatezza indeterminata per assenza di studi"
- 20 scenari: categoria "inappropriato"

In sintesi il 65% (n = 42) degli scenari clinici è stato classificato usando il metodo RAND modificato mentre il restante 35% (n = 23) per consenso durante l'incontro conclusivo successivo alla terza votazione.

Nel Capitolo 3 sono riportati, per ogni scenario, l'andamento delle votazioni, il giudizio finale espresso dal *panel* con i valori delle mediane di ogni votazione. I giudizi per i quali l'accordo è stato raggiunto attraverso il consenso sono identificati con l'etichetta [consenso] al posto del valore della mediana. Per brevità le categorie di giudizio verranno identificate secondo lo schema sotto riportato e la legenda delle categorie è riportata a piè di ogni pagina del capitolo.

Categorie di giudizio	abbreviazione
Appropriata	A
Potenzialmente utile	B
Di utilità tuttora non documentata	C
Inappropriata	D
Indeterminato	E

2.6. Qualità metodologica complessiva delle fonti utilizzate

La PET è una tecnologia in rapida evoluzione e questo si riflette nell'aumentata disponibilità di studi rispetto al rapporto pubblicato dall'Agenzia sanitaria regionale nel 2003 (ref. A19). La qualità metodologica degli studi resta comunque piuttosto limitata, condizionando l'interpretazione dei risultati. Su questo vi è un generale accordo nei numerosi rapporti di *technology assessment* pubblicati a livello internazionale negli ultimi anni. Le maggiori limitazioni della letteratura scientifica nel campo della FDG-PET sono:

- a. la poca frequenza con la quale viene valutato in modo attendibile il valore aggiunto della PET nella pratica clinica. Sono pochi, infatti, gli studi che analizzano l'impatto della PET sulle modifiche nel *management* dei pazienti, "*change in management*", e sugli esiti clinici. Tra questi, sono pochissimi gli studi randomizzati che confrontano la PET con altri test (pur non essendo strettamente necessaria in questi casi, l'assegnazione casuale del test permette una migliore confrontabilità dei gruppi studiati). Nella maggior parte dei casi, la PET non viene valutata rispetto a test alternativi e spesso le uniche informazioni fornite riguardano solo la *performance* diagnostica (in termini di sensibilità e specificità e valore predittivo). A tutto questo va aggiunto che l'eterogeneità delle popolazioni studiate rende difficile rispondere a specifici quesiti clinici, soprattutto considerando che la numerosità delle casistiche è generalmente ridotta (la maggior parte degli studi valuta una o poche decine di pazienti);

- b. la qualità metodologica con cui si valuta l'accuratezza diagnostica della PET: nella maggior parte degli studi, ad esempio, non viene esplicitato se la valutazione dei risultati viene fatta in modo indipendente, e in cieco, rispetto ai risultati del test di riferimento (*gold standard*). Inoltre non è chiaro se il test di riferimento viene effettuato selettivamente nei pazienti che hanno un risultato positivo al test che si vuole valutare (determinando il cosiddetto "bias di verifica"). Infine, le modalità di calcolo del SUV (*Standardized Uptake Value*) del radiofarmaco non sono standardizzate e questo può condurre a diversi metodi di interpretazione dei risultati della PET.

La FDG-PET è rapidamente entrata a far parte della pratica oncologica ma, in considerazione dei limiti metodologici della letteratura scientifica sull'argomento, essa deve essere considerata un esame integrativo e non sostitutivo della diagnostica tradizionale.

3. Criteri per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia

Nel Dossier vengono riportati tutti gli scenari clinici valutati dal *panel*, suddivisi per tipologia di tumore. Per ogni scenario clinico viene riportato:

- definizione operativa e dati epidemiologici rilevanti
- il giudizio finale espresso dal *panel* con il valore della mediana dell'ultima votazione. I casi nei quali l'accordo è stato raggiunto solo tramite consenso dopo la terza votazione sono contrassegnati da una "C" accanto al giudizio finale concordato; in quanto non è stato possibile stabilire il valore della mediana del voto;
- un breve resoconto dell'andamento delle votazioni con i rispettivi valori delle mediane;
- il rationale clinico su cui si basa la presa in considerazione della FDG-PET nello specifico scenario;
- le motivazioni per il giudizio espresso e i risultati dei principali studi a sostegno del giudizio;
- commento conclusivo.

3.1. Neoplasia del polmone

La FDG-PET è stata considerata nello studio del nodulo polmonare, della neoplasia polmonare non a piccole cellule e delle neoplasie a piccole cellule.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

NODULO POLMONARE

Con il termine nodulo polmonare solitario (NPS) si intende una lesione intraparenchimale polmonare di dimensione <3 cm. L'NPS è spesso un riscontro occasionale, con una frequenza di 1 NPS ogni 500 radiografie del torace effettuate. Negli USA ogni anno vengono diagnosticati 150.000 casi, con un netto aumento nei pazienti sottoposti a TAC per motivazioni cliniche non correlate al nodulo. Negli *screening* sulla popolazione a rischio il riscontro di noduli polmonari si osserva nel 20-30% della popolazione sottoposta a TAC, l'80% circa dei noduli è <6 mm. Dal 10 al 70% dei noduli polmonari possono essere neoplasie maligne.

Scenario clinico

Soggetti con nodulo polmonare solitario di dimensione >1 cm

Appropriato
[mediana: 9]

Giudizio del panel: appropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come A alla prima votazione [mediana: 9].

Razionale e motivazione

I noduli polmonari possono essere lesioni neoplastiche iniziali e non sempre la radiologia tradizionale è in grado di consentire una diagnosi accurata. La FDG-PET può essere utile sia per la diagnostica differenziale del nodulo sia per la stadiazione della malattia, qualora si trattasse di un nodulo neoplastico.

<i>Revisione sistematica Gould MK (JAMA 2001)</i>		Ref. B1
Numero di studi	40	
Numero dei pazienti	1.879	
Sensibilità FDG-PET	96,8% (<i>range</i> 83-100%)	
Specificità FDG-PET	77,8% (<i>range</i> 0-100%)	
Standard di riferimento	diagnostica convenzionale	
Impatto sul <i>management</i>	non indicato (6 studi su 40 non avevano un <i>reference standard</i> "adeguato")	

Commento

I dati della revisione sistematica suggeriscono un verosimile impatto sul *management* qualora la probabilità pre-test di tumore maligno sia bassa (fino al 20%) mentre ne sconsigliano l'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 FDG-PET è utile come esame per la stadiazione di una molto probabile neoplasia operabile.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

La FDG-PET è stata valutata nella stadiazione pre-operatoria, nella pianificazione dei campi radioterapici, nella valutazione della malattia residua post-terapia, nella valutazione della terapia neoadiuvante e nella stadiazione del carcinoma bronchiolo-alveolare.

	In Italia		In Emilia-Romagna	
Incidenza	59/100.000 anno	32.730	68/100.000 anno	2.530
Mortalità	50/100.000 anno	27.291	58/100.000 anno	2.155

Scenario clinico

Stadiazione nei pazienti candidati alla chirurgia

Appropriato
[mediana: 8]

Giudizio del panel: appropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come A alla prima votazione [mediana: 8].

Razionale e motivazione

Il NSCLC è fra le neoplasie maggiormente studiate con FDG-PET. L'esame viene impiegato in pazienti candidati al trattamento chirurgico (stadio I, II e IIIa) nella fase di stadiazione allo scopo di evitare l'effettuazione di una mediastinoscopia per la definitiva valutazione dell'estensione loco-regionale e la ricerca di eventuali metastasi a distanza. Poiché sono riportate in letteratura elevate percentuali di recidive post-chirurgiche una più accurata stadiazione può permettere di selezionare meglio la popolazione eleggibile.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

Rapporto ICES HTA (2004) Ref. A12

Numero di studi	13 (<i>staging</i> mediastinico)
Numero dei pazienti	Totale 1.233
Sensibilità della PET	<i>range</i> 61-98%
Specificità della PET	<i>range</i> 71-100%
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 20-72% - specificità 60-90%)
Impatto sul <i>management</i>	1 RCT dimostra una riduzione delle toracotomie del 20%

Rapporto AHRQ (2004) Ref. A14

Numero di studi	5 (<i>staging</i> alla diagnosi)
Numero dei pazienti	Totale 124
Sensibilità della PET	100%
Specificità della PET	100%
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 65-93% - specificità 90-100%)
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Rapporto HTBS (2002) Ref. A11

Numero di studi	33 (<i>staging</i> mediastinico) 19 (metastasi a distanza)
Numero dei pazienti	non dichiarato
Sensibilità della PET	92%
Specificità della PET	76%
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	2 studi con risultati contrastanti
Note metodologiche	Studi di dimensioni limitate e su casistiche selezionate, ma con risultati sostanzialmente in accordo.

Revisione sistematica Gould MK (Ann Intern Med 2003) Ref. B5

Numero di studi	39 (<i>staging</i> mediastinico)
Numero dei pazienti	1.959
Sensibilità della PET	85%
Specificità della PET	90%
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 61% - specificità 79%)
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

<i>Revisione sistematica Toloza E (Chest 2003)</i>		Ref. B6
Numero di studi	18 (<i>staging</i> mediastinico)	
Numero dei pazienti	1.045	
Sensibilità della PET	84%	
Specificità della PET	89%	
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 57% - specificità 82%) EUS (sensibilità 78% - specificità 71%)	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

Dall'analisi delle 5 revisioni sistematiche, riassunte nelle tabelle sopra riportate, si evidenzia che la FDG-PET ha un'accuratezza diagnostica superiore alla TAC nella stadiazione del NSCLC. Tuttavia va tenuto presente il rischio di falsi positivi nella stadiazione mediastinica ed extratoracica che può variare dal 20 al 30%. Poiché il trattamento chirurgico ancora oggi rappresenta l'unica terapia curativa, è opportuno un approfondimento di tale reperto nei casi in cui la positività della FDG-PET possa modificare l'approccio terapeutico in senso di non operabilità.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Definizione del piano di cura radioterapico

Appropriato
[mediana: 7]*Giudizio del panel: appropriato*

Nelle prime due votazioni si è registrato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]; l'accordo del *panel* sul giudizio A è stato raggiunto alla terza votazione [mediana: 7].

Razionale e motivazione

Poiché la FDG-PET ha un'accuratezza diagnostica superiore alla TAC potrebbe essere impiegata per una migliore definizione dei piani di cura radioterapici in quanto dovrebbe consentire una riduzione degli effetti indesiderati mantenendo la stessa efficacia terapeutica.

Pianificazione della radioterapia

<i>Bradley JD (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004)</i>		Ref. C27
Numero dei pazienti	26	
Sensibilità della PET	TAC	
Specificità della PET	modificato in 16/26 casi (61,5%)	
Standard di riferimento	gli studi non riportano alcuna informazione sul <i>follow up</i> relativamente a impatto su morbilità e mortalità	

Commento

Il *panel* ha giudicato "appropriata" l'esecuzione della FDG-PET pur in assenza di dati relativi all'impatto sulla mortalità/morbilità.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Caratterizzazione di reperto dubbio post-trattamento

Appropriato
[consenso]*Giudizio del panel: appropriato*

Nelle prime due votazioni si è registrato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 7]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio A [consenso].

Razionale e motivazione

Dopo un trattamento a intento curativo, è relativamente frequente il riscontro di un reperto suggestivo per recidiva e le indagini tradizionali non sempre ne permettono una chiara caratterizzazione. Il precoce riconoscimento della recidiva localizzata, tuttavia, è molto importante per il possibile trattamento chirurgico e/o radioterapico.

Valutazione di sospetta recidiva

Hicks RJ (J Nucl Med 2001) Ref. C79

Numero dei pazienti	63
Sensibilità della PET	98%
VNP della PET	93%
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	modificato nel 63%

Rapporto ICES HTA (2004) Ref. A12

Numero di studi	1 (malattia residua)
Numero dei pazienti	Totale 58
Sensibilità della PET	100%
Specificità della PET	98%
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 69% - specificità 98%)
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Commento

La FDG-PET evidenzia con alta accuratezza la presenza di malattia residua o di recidiva e in alcuni studi modifica la strategia terapeutica.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Valutazione della risposta alla terapia nei casi potenzialmente operabili

Di utilità tuttora non documentata
[consenso]

Giudizio del panel: di utilità tuttora non documentata

Nelle prime due votazioni si è registrato un disaccordo tra i giudizi A, B e C [mediana: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio C [consenso].

Razionale e motivazione

In presenza di una buona risposta al trattamento (chirurgico, chemioterapico o radioterapico) potrebbe essere utile una più precisa estensione al fine di programmare un intervento terapeutico appropriato.

Valutazione della risposta dopo trattamento

Changlai SP (Oncol Rep 2001) Ref. C78

Numero dei pazienti	156
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	modificato lo stadio a livello inferiore nel 29% modificato lo stadio a livello superiore nel 33% riclassificato in non operabile il 23% riclassificato in operabile il 14%

Rapporto ICES HTA (2004) Ref. A12

Numero di studi	1 (risposta alla terapia)
Numero dei pazienti	Totale 73
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Commento

Nella rivalutazione post-trattamento alcuni studi documentano una modifica della strategia terapeutica, altri un migliore ruolo predittivo della FDG-PET rispetto alla TAC per quanto riguarda la sopravvivenza. Poiché gli studi analizzano aspetti diversi della risposta al trattamento, il *panel* ha ritenuto, in base ai dati attualmente disponibili, di formulare il giudizio "di utilità tuttora non documentata".

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione del carcinoma bronchiolo alveolare

Inappropriato
[mediana: 3]*Giudizio del panel: inappropriato*

La prima votazione ha registrato un disaccordo tra C e D [mediana: 3]. La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 3].

Razionale e motivazione

Il carcinoma bronchiolo-alveolare rappresenta circa il 10% del NSCLC. Poiché questo istotipo non capta in maniera significativa il 18FDG, è inutile programmare una stadiazione di questo tumore con la FDG-PET.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Heyneman LE (Lung Cancer 2002)</i>		Ref. C71
Numero dei pazienti	15	
Sensibilità della PET	38% monofocali; 86% multifocali	
Specificità della PET		
Standard di riferimento	esame istologico	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

Vi sono pochi studi tutti con casistica esigua con risultati coerenti con lo studio più numeroso sopra riportato. Poiché viene riferita una bassa sensibilità per i tumori monofocali, non si ritiene appropriato l'utilizzo della FDG-PET in questa condizione.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

La neoplasia polmonare a piccole cellule costituisce poco meno del 20% dei tumori polmonari.

La FDG-PET è stata considerata nella stadiazione pre-trattamento e post-trattamento nella malattia limitata.

Scenario clinico

Stadiazione pre-trattamento nella malattia limitata

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Nelle prime due votazioni si è registrato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Lo SCLC viene generalmente classificato in due gruppi principali: "malattia limitata" ed "estesa". Per "malattia limitata" si intende una condizione confinata all'emitore di origine, al mediastino e ai linfonodi sopraclavari dello stesso lato, mentre con "malattia estesa" si intende l'estensione della malattia al di fuori di questi distretti. Nel caso di "malattia limitata", le possibilità terapeutiche prevedono l'utilizzo di chemioterapia, radioterapia locale ed eventualmente chirurgia, mentre in caso di "malattia estesa" viene effettuato prevalentemente trattamento chemioterapico. La FDG-PET è stata impiegata con il fine di definire meglio la stadiazione e quindi il programma terapeutico.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Bradley JD (J Clin Oncol 2004)</i>		Ref. C26
Numero dei pazienti	24	
Sensibilità della PET	38%	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	modifica stadiazione nel 12,5% modifica piano radioterapico nel 25%	
<i>Brink I (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004)</i>		Ref. C28
Numero dei pazienti	120	
Sensibilità della PET	100% meta linfonodali; 98% meta a distanza; 46% meta cerebrali	
Specificità della PET	98% meta linfonodali 92% meta a distanza; 97% meta cerebrali	
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 70% meta linfonodali; 83% meta a distanza; specificità 94% meta linfonodali; 79% meta a distanza) RMN (sensibilità 100%; specificità 97%)	
Impatto sul <i>management</i>	modifica stadiazione nel 11,6%	

Commento

La FDG-PET sembra avere un ruolo nella stadiazione iniziale e nella pianificazione del trattamento di pazienti con presunta "malattia limitata". L'esame permette di migliorare la valutazione dell'addome, delle ossa e del midollo mentre non è utile nella valutazione del cervello. La FDG-PET non può quindi sostituire la radiologia tradizionale per l'identificazione delle metastasi cerebrali. Non sono disponibili informazioni sull'impatto in termini di mortalità/morbilità attribuibile all'eventuale cambiamento nel *management* dei pazienti.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Valutazione al termine del trattamento nella malattia limitata

**Potenzialmente
utile**
[mediana: 5]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha registrato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 5].
Alla seconda votazione si è raggiunto l'accordo sul giudizio B [mediana: 5].

Razionale e motivazione

Nei pazienti che sono già stati sottoposti a terapia combinata è importante la valutazione della malattia residua per decidere se proseguire con ulteriori trattamenti locali.

Valutazione dopo terapia

<i>Blum R (Am J Clin Oncol 2004)</i>	Ref. C81
Numero dei pazienti	25
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	modifica nel 52%

Commento

Nonostante il forte razionale clinico e i promettenti dati preliminari, il *panel* ha espresso il giudizio di "potenzialmente utile" in base all'esiguità della popolazione studiata.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.2. Neoplasia del colon retto

Il 72% di questi tumori sono localizzati a livello del colon e il 28% a livello del retto. Le stime relative a incidenza, mortalità e recidiva a 5 anni di questa patologia sono riportati nella tabella sottostante.

	In Italia		In Emilia-Romagna	
Incidenza	55/100.000 anno	41.005	55/100.000 anno	3.862
Mortalità	20/100.000 anno	16.135	20/100.000 anno	1.275
Recidiva a 5 anni	20% dei pazienti operati con intento radicale			

L'utilizzo della FDG-PET è stata considerato per la valutazione dei pazienti con lesioni potenzialmente operabili, per la valutazione delle sospette recidive di malattia, per la stadiazione pre-operatoria del colon e del retto.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione in pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili

Appropriato
[mediana: 9]

Giudizio del panel: appropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 8]. Nella seconda votazione è stato raggiunto l'accordo sul giudizio A [mediana: 9].

Razionale e motivazione

Nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto e sottoposti a resezione delle metastasi epatiche isolate è stata riportata una sopravvivenza del 30% circa a 5 anni (ref. C80).

Il beneficio della FDG-PET in questo gruppo di pazienti consiste nell'evitare interventi potenzialmente inutili dovuti a una sottostadiazione imputabile ai metodi diagnostici tradizionali (TAC e RMN).

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Revisione sistematica Huebner RH (J Nucl Med 2000)</i>	Ref. B4
---	---------

Numero di studi	11	
Numero dei pazienti	<i>range</i> 18-127	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 90-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 67-100%	
Standard di riferimento	esame istologico	
Impatto sul <i>management</i>	<i>range</i> 20-44%	
Note metodologiche	metodologia non corretta dell'analisi dei dati (somma algebrica); solo due degli studi valutano l'impatto sul <i>management</i>	

<i>Rapporto ICES HTA (2004)</i>	Ref. A12
---------------------------------	----------

Numero di studi	3	
Numero dei pazienti	34-71	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 93-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 57-98%	
Standard di riferimento	TAC (sensibilità 87% - specificità 91%)	
Impatto sul <i>management</i>	29%	

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

<i>Metanalisi Wiering B (Cancer 2005)</i>		Ref. B10
Numero di studi	32	
Numero dei pazienti	1.843 (<i>range</i> 8-145)	
Sensibilità FDG-PET	88% lesioni epatiche 91,5% lesioni extraepatiche	
Specificità FDG-PET	96,1% lesioni epatiche 95,4% lesioni extraepatiche	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	≥25%	

<i>Revisione sistematica Kinkel K (Radiology 2002)</i>		Ref. B7
Numero di studi	32	
Numero dei pazienti	423 (<i>range</i> : 18-127)	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 90-100%	
Specificità FDG-PET	>85%	
Standard di riferimento	Ultrasonografia - TAC - RMN	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

Gli studi che sono stati considerati rilevanti per la valutazione di questo scenario clinico sono tre revisioni sistematiche i cui principali risultati sono presentati nelle tabelle sopra riportate. La FDG-PET ha una sensibilità e specificità maggiore rispetto alla radiologia tradizionale nella diagnosi delle metastasi potenzialmente operabili. Il rapporto ICES 2004 ha valutato solamente le metastasi epatiche. In considerazione dell'elevata accuratezza della FDG-PET in questa situazione si può desumere la possibilità di modificare il trattamento in questi pazienti.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di *imaging* morfologico dubbi o negativi

Appropriato
[mediana: 8]

Giudizio del panel: appropriato

Il *panel* ha valutato questo scenario clinico come A alla prima votazione [mediana: 8].

Razionale e motivazione:

Nel *follow up* dei pazienti con neoplasia del colon si possono verificare alterazioni a carico dei *marker* tumorali in assenza di lesioni indicative di ripresa di malattia. Se diagnosticata precocemente, una recidiva della malattia può essere suscettibile di trattamenti in grado di migliorare la sopravvivenza (ref. C77).

Accuratezza della FDG-PET nei pazienti con marker elevati

Flamen P (Eur J Cancer 2001) Ref. C74

Numero dei pazienti	50
Sensibilità FDG-PET	79%
VPP della FDG-PET	89%
Standard di riferimento	valutazione clinica e radiologica convenzionale
Impatto sul <i>management</i>	intervento chirurgico nel 28% dei casi

Zervos EE (Surgery 2001) Ref. C77

Numero dei pazienti	277 di cui 15 con CEA elevato
Sensibilità FDG-PET	93%
Specificità FDG-PET	66%
Standard di riferimento	esame istologico
Impatto sul <i>management</i>	intervento chirurgico nel 60%

Commento

Gli studi disponibili indicano la potenziale utilità della FDG-PET nel *management* dei pazienti con elevati livelli dei *marker* tumorali nei quali la radiologia tradizionale non abbia evidenziato segni di ripresa di malattia. I dati suggeriscono, invece, cautela nell'interpretazione dei risultati della FDG-PET nei pazienti con negatività del *marker* CEA per l'alto rischio di falsi positivi.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione pre-operatoria (colon)

***Di utilità tuttora
non documentata***
[mediana: 4.5]

Giudizio del panel: di utilità tuttora non documentata

La prima votazione ha registrato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 4.5].

La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio C [mediana: 4.5].

Razionale e motivazione

La FDG-PET viene presa in considerazione per una stadiazione sistemica nei pazienti operabili per neoplasia apparentemente localizzata secondo le tecniche diagnostiche tradizionali.

Commento

Uno studio clinico che valuta il ruolo della PET nella stadiazione pre-operatoria di una popolazione costituita da 100 pazienti affetti da neoplasia del colon e del retto riporta dati promettenti. Tuttavia in questo studio i pazienti non erano differenziati per la sede del tumore primitivo colon e retto, per cui vi poteva essere un effetto confondente sui risultati dati dalla presenza dei tumori rettali in cui la stadiazione con PET dà una maggiore informazione sulla scelta terapeutica.

In base alla scarsa numerosità di dati, il *panel* ha ritenuto di utilità tuttora non documentata la PET in questa indicazione.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione pre-operatoria (retto)

**Potenzialmente
utile**
[mediana: 6]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha registrato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 6].
La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio B [mediana: 6].

Razionale e motivazione

La stadiazione pre-operatoria è utilizzata per programmare correttamente la strategia terapeutica definita secondo i protocolli comunemente raccomandati (solo chirurgia nello stadio I, chemioradioterapia pre-operatoria nello stadio II e III, chirurgia palliativa o chirurgia con intento radicale in presenza di metastasi potenzialmente operabili, associata a chemioterapia o radioterapia) (ref. C70).

Accuratezza della PET nella stadiazione

<i>Heriot AG (Dis Colon Rectum 2004)</i>		Ref. C70
Numero dei pazienti	46	
Standard di riferimento	valutazione clinica e radiologica convenzionale	
Impatto sul <i>management</i>	modifica stadiazione nel 35% dei casi modifica <i>management</i> nel 17% dei casi	

Commento

Per questo scenario è stato identificato un solo studio. I dati dimostrano come la FDG-PET può modificare la stadiazione e conseguentemente l'approccio terapeutico nel 17% dei pazienti con tumore rettale primitivo localmente avanzato. Il *panel* ha considerato promettenti questi dati, anche se ancora preliminari, e su questa base ha espresso un giudizio cautelativo all'inserimento di *routine* della FDG-PET nel *work up* di questo tumore.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.3. Neoplasie del distretto testa collo

Il ruolo della FDG-PET in questo ambito è stato valutato:

- nella stadiazione delle neoplasie del distretto cervico-facciali;
- nello studio della malattia residua dopo conclusione della terapia primaria;
- nella valutazione delle recidive e nella ottimizzazione del piano radioterapico.

In Emilia-Romagna		
Incidenza	10,7/100.000 anno	424
Mortalità	5,1/100.000 anno	202

Scenario clinico

Valutazione della malattia residua e/o recidiva a seguito di *imaging* morfologico dubbio

Appropriato
[mediana: 8]

Giudizio del panel: appropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 8].

Razionale e motivazione

Nei pazienti con malattia residua post-trattamento, o in presenza di recidive che con le tecniche diagnostiche tradizionali non consentono una diagnosi di certezza, la FDG-PET può contribuire a definire la diagnosi e quindi la strategia terapeutica più idonea.

Valutazione dopo trattamento

Rapporto ICES HTA (2004)		Ref. A12
Numero di studi	2 (recidiva)	
Numero dei pazienti	range 30-44	
Sensibilità FDG-PET	range 96-100%	
Specificità FDG-PET	range 61-93%	
Standard di riferimento	diagnostica convenzionale	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

La FDG-PET appare più specifica della TAC nell'identificare una linfadenopatia residua in pazienti con tumore squamoso del collo regionalmente avanzato trattati con radioterapia, e può quindi contribuire a una migliore identificazione del trattamento successivo.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Definizione del piano di cura radioterapico

Appropriato
[mediana: 7]

Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno registrato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. La terza votazione ha registrato l'accordo sul giudizio A [mediana: 7].

Razionale e motivazione

Poiché la FDG-PET ha un'accuratezza diagnostica superiore alla TAC, potrebbe essere impiegata per una migliore definizione dei piani di cura radioterapici.

Commento

Nonostante la mancanza di studi di buona qualità e di adeguata numerosità, il *panel* ha valutato come "appropriata" questa indicazione. Questo in considerazione della documentata efficacia, ma anche dei possibili effetti collaterali del trattamento radioterapico e della migliore sensibilità e specificità che la FDG-PET ha documentato in questo tipo di neoplasia.

Non vi sono studi, tuttavia, che mettano a confronto gli esiti del cambiamento del campo radioterapico.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 4]. La seconda votazione ha ridotto il disaccordo spostando i voti dei membri del *panel* tra A e B [mediana: 4]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Considerata l'importanza della stadiazione nella programmazione terapeutica, la FDG-PET potrebbe avere un ruolo qualora si dimostrasse effettivamente più accurata rispetto alle tecniche diagnostiche tradizionali.

Accuratezza della FDG- PET nella stadiazione

<i>Rapporto Commonwealth (2001)</i>		Ref. A8
Numero di studi	15	
Numero dei pazienti	<i>range</i> 11-70	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 50-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 33-100%	
Standard di riferimento	diagnostica convenzionale	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

Nelle revisioni sistematiche considerate i dati dimostrano una alta accuratezza diagnostica e una sostanziale superiorità della FDG-PET rispetto alla radiologia tradizionale. Tuttavia, mancano dati affidabili sulla effettiva possibilità di modificare la strategia terapeutica, e quindi di influenzare l'*outcome*.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.4. Ricerca del carcinoma occulto in pazienti con metastasi documentate

Le metastasi di origine sconosciuta costituiscono circa il 3-4% delle neoplasie maligne.

La FDG-PET può essere utile nell'identificazione della sede primitiva di tumori con metastasi documentate di origine ignota in circa il 30% dei casi (ref. A9).

Scenario clinico

Ricerca del tumore primitivo in pazienti con lesione metastatica

Appropriato
[mediana: 8]

Giudizio del panel: appropriato

La prima votazione ha evidenziato un lieve disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 8].

La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 8].

Razionale e motivazione

In presenza di metastasi da neoplasia di origine sconosciuta, la possibilità di identificare la sede primitiva del tumore può essere utile sia per definire il programma terapeutico sia per la tipologia di farmaci antineoplastici da impiegare.

Valutazione della sede primitiva

Rapporto Blue Cross Blue Shield (2002)

Ref. A18

Numero di studi	4
Numero dei pazienti	51
Sensibilità FDG-PET	57%
Specificità FDG-PET	
Standard di riferimento	biopsia
Impatto sul <i>management</i>	in 3 studi modifiche nel 25-41% dei casi

Commento

La revisione sopra citata suggerisce che la FDG-PET può identificare la sede primitiva del tumore con metastasi da sede occulta e influenzare quindi il *management* dei pazienti. Per questa ragione il *panel* ha giudicato "appropriato" il suo utilizzo nei pazienti in cui la valutazione iniziale con la diagnostica convenzionale sia negativa.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.5. Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin (linfomi aggressivi: diffuso a grandi cellule B e mantellare)

La FDG-PET è stata considerata nella stadiazione dei linfomi, nella valutazione della risposta precoce e nella valutazione alla fine del trattamento, nello studio delle sospette recidive e nel *follow up*.

In Emilia-Romagna	Linfoma di Hodgkin		Linfoma non Hodgkin	
Incidenza	4,6/100.000 anno	182	16/100.000 anno	633,6
Mortalità	0,2/100.000 anno	8	6/100.000 anno	237,6

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione nella malattia localizzata

Appropriato
[mediana: 8]*Giudizio del panel: appropriato*

La prima votazione ha evidenziato un lieve disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 8].

La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 8].

Razionale e motivazione

I linfomi di Hodgkin e i linfomi non Hodgkin aggressivi sono patologie in cui la pianificazione terapeutica dipende in modo sostanziale dall'estensione della malattia. Avere quindi un'accurata stadiazione consente una corretta programmazione terapeutica soprattutto negli stadi iniziali.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

Naumann R (Br J Cancer 2004) Ref. C82

Numero di pazienti	88 (<i>staging</i> linfoma di Hodgkin)
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	16 (18%) modifica il trattamento

Rapporto ICES HTA (2004) Ref. A12

Numero di studi	3 (<i>staging</i> linfomi)
Numero dei pazienti	132
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	12-14% modifica dello stadio

Commento

La FDG-PET nella stadiazione dei linfomi di Hodgkin e nei linfomi non Hodgkin aggressivi consente di praticare un trattamento meno intensivo negli stadi iniziali, riservando le terapie più intensive ai pazienti con stadi avanzati. Inoltre evitando terapie aggressive ai pazienti che potrebbero non averne necessità, si riduce il rischio di tossicità da chemioterapia sia a breve che a lungo termine.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Valutazione precoce della risposta alla terapia (dopo 1-2 cicli di trattamento)

a. con disponibilità di valutazione basale

Appropriato
[mediana: 7]

b. senza disponibilità di valutazione basale

Inappropriato
[mediana: 3]

a. Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 7].

b. Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 5]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra B e D [mediana: 6]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 3].

Razionale e motivazione

L'utilizzo della FDG-PET per valutare la risposta precoce al trattamento potrebbe essere giustificata solamente in presenza di dati di buona qualità che ne dimostrassero il ruolo di "endpoint surrogato" della risposta al termine del trattamento. In questo caso, infatti, si potrebbe interrompere il trattamento nei pazienti con bassa probabilità di risposta, evitando una non giustificabile tossicità e consentendo un precoce cambiamento di strategia terapeutica nei pazienti non responsivi. Questo tuttavia può avvenire solamente se si dispone di un esame FDG-PET eseguito all'inizio del trattamento (basale). Per questa ragione il *panel* ha ritenuto opportuno valutare in due scenari separati l'appropriatezza di questa indicazione.

Valutazione della risposta precoce

<i>Torizuka T (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004)</i>		Ref. C76
Numero di pazienti	20 (17 LNH e 3 LH)	
Sensibilità FDG-PET	87,5%	
Specificità FDG-PET	50%	
Standard di riferimento		
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Commento

Numerosi studi, tra cui quello considerato (ref. C76), condotti sia sui pazienti con linfoma di Hodgkin che nei pazienti con linfoma non Hodgkin documentano l'elevato valore prognostico della FDG-PET effettuata dopo 2 cicli di chemioterapia. La negatività della FDG-PET precoce è associata a un'elevata percentuale di remissioni complete e a una sopravvivenza a 2-3 anni migliore rispetto ai pazienti con FDG-PET positiva precoce. Mancano studi di documentazione diretta dell'impatto sul *management* terapeutico.

In assenza dell'esame FDG-PET prima del trattamento non è possibile avere prove della sua utilità come test di monitoraggio.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

Appropriato
[mediana: 9]*Giudizio del panel: appropriato*

La prima votazione ha evidenziato un lieve disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 9].
La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 9].

Razionale e motivazione

La valutazione della risposta alla fine del trattamento in questo tipo di malattia è molto importante sia perché la risposta è associata ad un aumento della sopravvivenza e sia perché in questo tumore, che ha una buona chemiosensibilità nei confronti di differenti chemioterapici, il precoce riconoscimento di presenza di malattia può consentire di avviare il paziente ad ulteriori trattamenti efficaci.

Valutazione dopo trattamento

Metanalisi Isasi (Cancer 2005) Ref. B9

Numero di studi	20
Numero dei pazienti	854
Sensibilità FDG-PET	90,3%
Specificità FDG-PET	91,1%
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Rapporto HTBS (2002) Ref. A11

Numero di studi	7
Numero dei pazienti	415
Sensibilità FDG-PET	81%
Specificità FDG-PET	95%
Standard di riferimento	istologia
Impatto sul <i>management</i>	
Note metodologiche	assente distinzione dei risultati in malattia di Hodgkin e non Hodgkin

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Commento

Complessivamente la FDG-PET sembra poter essere utile nella valutazione dei pazienti con linfoma dopo terapia d'induzione, avendo un'accuratezza diagnostica superiore alla radiologia tradizionale. Inoltre, poiché i linfomi sono tumori molto chemiosensibili, è possibile - in base alla risposta alla terapia di I linea - programmare un'appropriata strategia terapeutica o di *follow up*. Il *panel* ha ritenuto di considerare appropriato questo scenario in quanto un'accurata valutazione post-trattamento di I linea in questo tipo di linfomi di per sé indica un cambiamento della strategia terapeutica.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in presenza di segni/sintomi sospetti per ripresa di malattia

Appropriato
[mediana: 7.5]

Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7.5]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 7.5].

Razionale e motivazione

Il precoce riconoscimento di ripresa di malattia potrebbe consentire di avviare i pazienti prontamente a trattamenti efficaci.

Accuratezza della FDG-PET nella ristadiazione

<i>Rigacci L (Oncol Rep 2005)</i>		Ref. C83
Numero di pazienti	28	
VPP della FDG-PET	50%	
VPN della FDG-PET	100%	
Standard di riferimento	TAC (VPP 7%; VPN 77%)	
Impatto sul <i>management</i>	Non riportato	

Commento

In questo studio i pazienti con FDG-PET negativa hanno, dopo una media di 45 mesi di *follow up*, il 100% di intervallo libero da malattia mentre nei pazienti con FDG-PET positiva il valore corrispondente è solo del 54%.

Anche se si dispone di un solo studio che documenta una maggiore accuratezza diagnostica della FDG-PET, il *panel* ha ritenuto di considerare "appropriata" questa indicazione anche in considerazione della disponibilità di terapie efficaci per la ricaduta di malattia in questa patologia.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Follow up

**Di utilità tuttora
non documentata**
[mediana: 4]

Giudizio del panel: di utilità tuttora non documentata

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo i giudizi A e D [mediana: 3,5].
La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio C [mediana: 4].

Razionale e motivazione

Il precoce riconoscimento della ripresa di malattia potrebbe avere un'utilità in questo contesto clinico vista la disponibilità di terapie efficaci la cui resa è influenzata dalla precocità di avvio del trattamento.

Commento

Il giudizio del *panel* è stato motivato dal fatto che non vi sono studi di buona qualità metodologica utili a rispondere a questo quesito.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

3.6. Linfomi a basso grado non follicolari

I linfomi a basso grado di malignità non follicolari comprendono i linfomi linfocitici, linfoplasmocitoidi, della zona marginale, micosi fungoide ecc., e sono caratterizzati da una lenta evoluzione. Se si escludono i linfomi della zona marginale, i trattamenti quando effettuati, non hanno un intento eradicante/curativo. Inoltre la sensibilità e la specificità della PET nei linfomi a basso grado è inferiore rispetto ai linfomi non Hodgkin ad alto grado e ai linfomi di Hodgkin.

Scenario clinico

Valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

Inappropriato
[consenso]

Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo i giudizi A e D [mediana: 3]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 3]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio D [consenso].

Razionale e motivazione

Soprattutto nei casi in cui la malattia è localizzata la valutazione della risposta dopo trattamento potrebbe avere una qualche utilità se è stato effettuato un trattamento con intento eradicante.

Commento

La PET nei linfomi a basso grado di tipo non follicolare ha una *performance* non superiore alla radiologia tradizionale. Inoltre la valutazione dopo trattamento non è utile nei pazienti che all'esordio presentano una malattia sistemica con coinvolgimento midollare e periferico, in quanto in questi pazienti vi sono tecniche diagnostiche più accurate per studiare la risposta e la malattia minima residua (immunoistochimica, citofluorometria, PCR, ecc).

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione

Inappropriato
[consenso]*Giudizio del panel: inappropriato*

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 3]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 3]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio D [consenso].

Razionale e motivazione

Qualora si effettuino trattamenti con intento radicale nei pazienti con questi istotipi di linfomi potrebbe essere necessaria un'accurata stadiazione, soprattutto nella presentazione non sistemica.

*Accuratezza della PET nella stadiazione**de Wit M (Ann Oncol 2001)*

Ref. C7

Numero di pazienti	42
Standard di riferimento	diagnostica convenzionale
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Commento

La FDG-PET non sembra avere un ruolo utile nella valutazione dell'estensione di malattia. Come suggerito dai dati di questo studio, infatti, la FDG-PET identifica il 58% in meno delle linfadenopatie in corso di linfoma linfocitico rispetto a quanto avviene con la radiologia tradizionale.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.7. Linfomi a basso grado follicolari

Scenario clinico

Valutazione basale e valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

**Di utilità tuttora
non documentata**
[mediana: 4]

Giudizio del panel: di utilità tuttora non documentata

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo i giudizi A e D [mediana: 4].
La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio C [mediana: 4].

Razionale e motivazione

Nei pazienti con malattia non sistemica e candidati a trattamenti con intento eradicante vi può essere la necessità di effettuare un'accurata valutazione dopo trattamento.

Commento

Il *panel* ha valutato lo scenario tenendo conto che nei linfomi a basso grado di malignità la valutazione della risposta al trattamento non influenza comunque le scelte terapeutiche successive in quanto dopo una prima linea di terapia, in assenza di remissione completa documentata con la diagnostica tradizionale, il paziente viene generalmente sottoposto a *follow up* senza terapia specifica. L'eventuale progressione di malattia è dimostrabile con le tecniche diagnostiche tradizionali e non necessita di un approfondimento con la FDG-PET.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in presenza di segni/sintomi sospetti per ripresa di malattia

**Di utilità tuttora
non documentata**
[mediana: 4]

Giudizio del panel: di utilità tuttora non documentata

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 4]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio C [mediana: 4].

Razionale e motivazione

Si tratta di pazienti che sono stati trattati con intento curativo e che hanno risposto al trattamento iniziale. La valutazione di eventuali segni di ripresa di malattia è quindi molto importante in quanto può orientare un nuovo ciclo di terapia.

Valutazione della ristadiazione per ripresa di malattia

<i>Jerusalem G Ann Oncol (2001)</i>		Ref. C69
Numero di pazienti	42	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

I dati dello studio sopra riportato (ref. C69) suggeriscono che la FDG-PET è in grado di identificare il 40% in più delle linfadenopatie patologiche rilevate con la radiologia tradizionale in corso di linfoma follicolare. Anche questo tipo di linfoma ha una lenta evoluzione e, nella maggior parte dei casi, si presenta con un coinvolgimento sistemico (leucemizzazione). Ciò rende non necessarie ulteriori indagini diagnostiche per completare la stadiazione. La valutazione della malattia minima residua viene effettuata utilizzando tecniche di biologia molecolare come la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) per il bcl-2 o per il gene delle catene pesanti delle Ig.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.8. Melanoma

In Emilia-Romagna		
Incidenza	6,7/100.000 anno	267
Mortalità	2,5/100.000 anno	99

La FDG-PET è stata considerata per la valutazione dei pazienti con metastasi da melanoma potenzialmente operabili e nel completamento della stadiazione nei pazienti con linfonodo sentinella positivo.

Scenario clinico

Pazienti con metastasi potenzialmente operabili

Appropriato
[mediana: 7]

Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 7].

Razionale e motivazione

La resezione di metastasi singole da melanoma soprattutto a carico del fegato si può associare a un aumento della sopravvivenza e a un miglioramento della qualità della vita. Vanno tuttavia ricercate con accuratezza le eventuali altre metastasi non evidenziabili mediante indagini diagnostiche tradizionali, al fine di evitare interventi chirurgici non necessari.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Finkelstein S.E (Ann Surg Oncol 2004)</i>		Ref. C42
Numero di pazienti	18	
Sensibilità FDG-PET	79%	
Specificità FDG-PET	87%	
Standard di riferimento	TAC/RMN (sensibilità 76% - specificità 87%)	
Impatto sul <i>management</i>	non chiaro	

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

<i>Rapporto ICES HTA (2004)</i>		Ref. A12
Numero di studi	3 (<i>staging</i>)	
Numero dei pazienti	157	
Sensibilità FDG-PET	100%	
Specificità FDG-PET	96%	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

L'associazione della FDG-PET alla TAC/RMN migliora sia la sensibilità che la specificità per la ricerca delle metastasi al momento della valutazione pre-operatoria. L'aggiunta della FDG-PET alle tecniche diagnostiche tradizionali può essere utile per decidere l'operabilità di lesioni metastatiche.

La FDG-PET può essere superiore rispetto alle tecniche di *imaging* tradizionale ma ha una *performance* limitata quando si tratta di identificare lesioni metastatiche di dimensioni ≤ 5 mm. Inoltre non sono ancora disponibili studi che dimostrino un impatto sull'*outcome* clinico dei pazienti (ref. A12).

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Pazienti affetti da melanoma con linfonodo sentinella positivo

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 5]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Nella stadiazione loco-regionale la FDG-PET si è dimostrata inferiore alla tecnica del linfonodo sentinella. Nei pazienti con linfonodo sentinella positivo la possibilità di effettuare una stadiazione più accurata potrebbe essere utile per pianificare la strategia terapeutica.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Rapporto ICES HTA (2004)</i>		Ref. A12
Numero di studi	3 (<i>staging</i>)	
Numero dei pazienti	157	
Sensibilità FDG-PET	100%	
Specificità FDG-PET	84%	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

La PET potrebbe essere utile nella diagnostica dei pazienti con linfonodo sentinella positivo, in aggiunta alle tecniche diagnostiche tradizionali, per identificare lesioni potenzialmente operabili. Nei restanti casi, che sono la maggior parte, la presenza del linfonodo sentinella positivo è una indicazione ad intraprendere un trattamento sistemico, per cui, in questi pazienti, la FDG-PET non influenza la strategia terapeutica.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.9. Neoplasia dell'esofago

In Emilia-Romagna		
Incidenza	2,1/100.000 anno	83
Mortalità	1,6/100.000 anno	65

La FDG-PET è stata considerata sia nella valutazione dell'operabilità alla diagnosi sia per lo studio delle recidive.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione in pazienti potenzialmente operabili

Appropriato
[mediana: 8]*Giudizio del panel: appropriato*

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7.5].
La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 8].

Razionale e motivazione

Poiché la chirurgia del tumore esofageo rappresenta il principale trattamento per questa malattia, è importante poter identificare i soggetti che possono realmente beneficiarne, escludendo invece i soggetti nei quali la chirurgia non è in grado di apportare un vantaggio.

Accuratezza della PET nella stadiazione

Rapporto HCFA (2000) Ref. A5

Numero di studi	8 (<i>staging</i>)
Numero dei pazienti	non specificato
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 69-74% (solo per 3 studi)
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 90-93% (solo per 3 studi)
Standard di riferimento	
Impatto sul <i>management</i>	modifica del 14-17% in 2 studi

van Westreenen HL (Ann Surg Oncol 2003) Ref. C61

Numero di pazienti	86
FP alla FDG-PET	15%
Standard di riferimento	istologia
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

<i>Räsänen JV (Ann Surg Oncol 2003)</i>		Ref. C62
Numero di pazienti	42	
Sensibilità FDG-PET	83% primitivi 37% meta loco-regionali 47% meta distanti	
Specificità FDG-PET	100% meta loco-regionali 89% meta distanti	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	
<i>Wren S.M (Arch Surg 2002)</i>		Ref. C63
Numero di pazienti	24	
Sensibilità FDG-PET	71% meta loco-regionali 67% meta distanti	
Specificità FDG-PET	86% meta loco-regionali 92% meta distanti	
Standard di riferimento	TAC sensibilità 57% - specificità 71% meta loco-regionali; sensibilità 83% - specificità 75% meta distanti	
Impatto sul <i>management</i>	nessuna differenza quando i risultati erano discordanti	
<i>Revisione sistematica van Westreenen (J Clin Oncol 2004)</i>		Ref. B11
Numero di studi	12	
Numero dei pazienti	490	
Sensibilità FDG-PET	51% meta loco-regionali 67% meta a distanza	
Specificità FDG-PET	84% meta loco-regionali 97% meta a distanza	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	
<i>Kato H (Cancer 2005)</i>		Ref. C84
Numero di pazienti	149	
Sensibilità FDG-PET	55% stadiazione	
Specificità FDG-PET	90% stadiazione	
Standard di riferimento	TAC sensibilità 48% - specificità 79%	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Commento

Alcuni studi hanno dimostrato l'utilità della FDG-PET nella stadiazione pre-chirurgica del tumore dell'esofago. Altri studi hanno invece fornito risultati più incerti: in alcuni la FDG-PET sembra rilevare le metastasi meglio della TAC, a causa della bassa accuratezza di quest'ultima nella stadiazione di linfonodi paratumorali e distanti, mentre in altri studi questo non avviene. In questi ultimi studi non viene documentato un vantaggio dall'aggiunta della FDG-PET alle tradizionali metodiche diagnostiche per la stadiazione, a causa dei falsi positivi che in alcune casistiche possono raggiungere il 15%.

Scenario clinico

Ristadiazione in presenza di segni/sintomi sospetti per ripresa di malattia

***Potenzialmente
utile***
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 6]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Dopo intervento chirurgico con intento radicale possono manifestarsi segni e sintomi non sempre facilmente attribuibili alla recidiva o ad esiti cicatriziali con le tecniche diagnostiche tradizionali. Questo avviene comunque in un numero limitato di casi che spesso necessitano di una diagnostica *ad hoc*.

Commento

Non vi sono studi clinici che valutano la FDG-PET in questo contesto, tuttavia il rationale clinico e la documentata accuratezza dell'esame FDG-PET in questo *setting* ha indotto il *panel* a considerarla potenzialmente utile.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.10. Neoplasia dell'ovaio

In Emilia-Romagna		
Incidenza	16,4/100.000 anno	649
Mortalità	9,5/100.000 anno	376

Il ruolo della PET è stato valutato nella stadiazione iniziale, nella ristadiazione dei pazienti con sospetto laboratoristico di recidiva (elevati livelli di Ca125) e negatività delle indagini radiologiche tradizionali, nella recidiva potenzialmente operabile e nel *follow up* di pazienti asintomatici.

Scenario clinico

Stadiazione di pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile

Appropriato
[mediana: 7]

Giudizio del panel: appropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 6.5]. La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 7].

Razionale e motivazione

Nei tumori dell'ovaio il grado di radicalità dell'intervento chirurgico correla con la sopravvivenza. La possibilità di rimozione il più possibile completa della neoplasia consente alla chemioterapia di ottenere migliori risultati clinici.

Accuratezza della PET nella ristadiazione

<i>Rapporto Commonwealth (2001)</i>		Ref. A8
Numero di studi	5	
Numero dei pazienti	range 9-51	
Sensibilità FDG-PET	range 55-100%	
Specificità FDG-PET	range 50-100%	
PPV della FDG-PET	range 89-100%	
NPV della FDG-PET	range 25-60%	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

<i>Rapporto AHRQ (2004)</i>		Ref. A14
Numero di studi	10; con Ca125 elevato = 2	
Numero dei pazienti	254; con Ca125 elevato = 53	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 18-100%; con Ca125 elevato = 86-95%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 45-100%; con Ca125 elevato = 86-95%	
PPV della FDG-PET	<i>range</i> 28-80%	
NPV della FDG-PET	<i>range</i> 93-100%	
Standard di riferimento	vari	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

La FDG-PET ha un migliore valore predittivo positivo (VPP) rispetto alla TAC nello studio delle recidive di neoplasia ovarica, potendo così influenzare la strategia terapeutica. Pur in assenza di prove dirette per mancanza di studi, è possibile che nei casi da sottoporre a trattamento chirurgico un migliore VPP possa tradursi in un beneficio a lungo termine anche dal punto di vista della sopravvivenza. Negli studi esaminati la FDG-PET ha tuttavia una bassa sensibilità nel rilevare precocemente le recidive.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati (Ca125 elevato) accompagnati da reperti di *imaging* morfologico dubbi o negativi

Appropriato
[mediana: 7]

Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 7].

Razionale e motivazione

Nonostante i valori del Ca125 siano associati alla presenza di recidiva, e l'identificazione di quest'ultima possa renderne possibile l'asportazione chirurgica, non sempre la radiologia tradizionale è in grado di evidenziare la recidiva e quindi la FDG-PET potrebbe svolgere un ruolo complementare.

Accuratezza della PET nella ristadiazione**Rapporto Commonwealth (2001)** Ref. A8

Numero di studi	5
Numero dei pazienti	range 9-51
Sensibilità FDG-PET	range 55-100%
Specificità FDG-PET	range 50-100%
PPV della FDG-PET	range 89-100%
NPV della FDG-PET	range 25-60%
Standard di riferimento	TAC
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Rapporto AHRQ (2004) Ref. A14

Numero di studi	10; con Ca125 elevato = 2
Numero dei pazienti	254; con Ca125 elevato = 53
Sensibilità FDG-PET	range 18-100% con Ca125 elevato = 86-95%
Specificità FDG-PET	range 45-100% con Ca125 elevato = 86-95%
PPV della FDG-PET	range 28-80%
NPV della FDG-PET	range 93-100%
Standard di riferimento	vari
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Commento

Esistono prove a supporto dell'uso della FDG-PET nello studio delle pazienti con aumentati livelli di Ca125 ed esami di diagnostica tradizionale negativi o dubbi. In questi casi l'identificazione della recidiva rappresenta di per sé un'informazione in grado di modificare l'approccio terapeutico.

Scenario clinico

Stadiazione

Inappropriato
[mediana: 2.5]

Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un lieve disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 2]. La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 2.5].

Razionale e motivazione

Una accurata stadiazione al momento della diagnosi è molto utile per poter programmare un intervento di asportazione chirurgica radicale, data l'associazione dimostrata tra entità dell'asportazione e sopravvivenza.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Rapporto Commonwealth (2001)</i>		Ref. A8
Numero di studi	3	
Numero dei pazienti	<i>range</i> 20-101	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 58-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 67-80%	
PPV della FDG-PET	<i>range</i> 28-80%	
NPV della FDG-PET	<i>range</i> 93-100%	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

Il rapporto di *technology assessment australiano* (ref. A8) non consente di trarre conclusioni definitive, in considerazione dell'esiguità dei dati e dell'ampia variabilità dei risultati. Tuttavia i pochi dati disponibili suggeriscono come la FDG-PET non sia superiore alla TAC e alla RMN nella stadiazione del tumore dell'ovaio.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Follow up nelle pazienti asintomatiche (e con indici laboratoristici nella norma)

Inappropriato
[mediana: 1]

Giudizio del panel: inappropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 1]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 1].

Razionale e motivazione

Nei tumori ovarici che sono responsivi alla chemioterapia, soprattutto se instaurata precocemente, il *follow up* è molto importante per anticipare la diagnosi di eventuali recidive.

Commento

Le conclusioni del rapporto US Agency for Health Care Research and Quality 2004 (ref. A14), individua la FDG-PET come uno strumento inutile nel monitoraggio di pazienti asintomatici trattati per neoplasia ovarica in remissione.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

3.11. Neoplasia della tiroide

In Emilia-Romagna		
Incidenza	14,7/100.000 anno	582
Mortalità	0,5/100.000 anno	20

La FDG-PET viene considerata nel *management* del tumore della tiroide in 2 circostanze:

- a. la sospetta recidiva documentata dall'aumento della tireoglobulina in pazienti che non captano alla scintigrafia con I131,
- b. in quelle condizioni in cui vi è un sospetto clinico-biologico di malattia più estesa rispetto alla captazione dello iodio all'esame scintigrafico.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Identificazione delle recidive nei pazienti con elevati livelli di tireoglobulina e I131 negativo

Appropriato
[mediana: 7]

Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio A [mediana: 7].

Razionale e motivazione

La stadiazione dei tumori della tiroide è basata sull'impiego della scintigrafia con I131. Tuttavia vi sono casi in cui, pur in presenza di marcatori biologici alterati (tireoglobulina), la scintigrafia con I131 risulta negativa: in questi casi la FDG-PET può essere impiegata per ricercare una eventuale recidiva.

Accuratezza della PET nella valutazione delle recidive

Rapporto AHRQ (2002) Ref. A16

Numero di studi	11
Numero dei pazienti	244
Sensibilità FDG-PET	84%
Specificità FDG-PET	56%
Standard di riferimento	istologia
Impatto sul <i>management</i>	modifica nel 71% (5 studi)

Muros MA (Am J Surg 2000) Ref. C9

Numero di pazienti	10
Sensibilità FDG-PET	60%
Specificità FDG-PET	non precisata
Standard di riferimento	istologia
Impatto sul <i>management</i>	non riportato

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

<i>Wu HS (Anticancer Research 2003)</i>		Ref. C45
Numero di pazienti	15	
Sensibilità FDG-PET	100%	
Specificità FDG-PET	non determinato	
Standard di riferimento	SPECT	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	
<i>Giammarile F (Eur J Endocrinol 2003)</i>		Ref. C47
Numero di pazienti	51	
Sensibilità FDG-PET	67%	
Specificità FDG-PET	non precisata	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	modifica nel 14%	
<i>Helal BO (J Nucl Med 2001)</i>		Ref. C48
Numero di pazienti	37	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	modifica nel 78%	

Commento

In questi pazienti la FDG-PET si è dimostrata in grado di modificare il *management* in una percentuale di casi che, nei diversi studi, varia dal 14 al 78%.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Identificazione di recidive e metastasi in pazienti ad alto rischio con sospetto di malattia più estesa rispetto alle metastasi captanti I131

Di utilità tuttora non documentata
[mediana: 4]

Giudizio del panel: di utilità tuttora non documentata

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 3]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio C [mediana: 4].

Razionale e motivazione

Nelle rare condizioni in cui la captazione dello I131 potrebbe non essere associata alla entità del tessuto tumorale altre tecniche diagnostiche potrebbero essere impiegate per meglio identificare l'estensione della malattia.

Commento

Non sono disponibili dati circa la potenziale utilità della FDG-PET in questo specifico gruppo di pazienti.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

3.12. Neoplasia delle cellule germinali

Nei pazienti con tumore delle cellule germinali, la FDG-PET è stata studiata nella valutazione della risposta per lo studio della malattia residua dopo chemioterapia.

Scenario clinico

Valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

Appropriato
[consenso]

Giudizio del panel: appropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 7]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio di A in sede di discussione [consenso].

Razionale e motivazione

I tumori delle cellule germinali sono neoplasie chemio- e radiosensibili con buona possibilità di cura. Una valutazione, il più accurata possibile, della remissione al termine dei trattamenti ha un ruolo rilevante nel risultato finale della cura in quanto consente di sospendere il trattamento o di avviare ulteriori terapie.

Valutazione della FDG-PET nella malattia residua

<i>Rapporto AHRQ (2004)</i>		Ref. A14
Numero di studi	8	
Numero dei pazienti	238	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 16-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 78-100%	
Standard di riferimento	TAC sensibilità = 55-100%; specificità = 0-86%	
Impatto sul <i>management</i>	in 1 studio modifica nel 57%	

Commento

La FDG-PET in questo contesto sembra avere una sensibilità variabile. Alcuni autori suggeriscono quindi di non utilizzarla nei pazienti con elevata probabilità di teratoma residuo (pazienti con elementi di teratoma nel tumore primitivo). Data invece l'elevata specificità, in presenza di positività alla FDG-PET vi è una elevata probabilità di tumore residuo. Uno degli studi valutato dal rapporto di *technology assessment* (ref. A14) ha documentato un cambiamento della strategia terapeutica successiva all'esecuzione dell'esame in una elevata percentuale di pazienti.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Valutazione della risposta precoce al trattamento se valutazione basale effettuata

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi B e C [mediane: 5]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

L'utilizzo della FDG-PET per valutare la risposta precoce al trattamento sarebbe giustificata solamente se quest'ultima fosse un "endpoint surrogato" della risposta al termine del trattamento. In questo caso, infatti, il risultato dell'esame PET consentirebbe di interrompere il trattamento nei pazienti con bassa probabilità di risposta, evitando una non giustificabile tossicità e consentendo un cambiamento di strategia terapeutica nei pazienti non responsivi. Ovviamente, questo può avvenire solamente se si dispone di un eventuale esame FDG-PET eseguito all'inizio del trattamento (basale) e per questo il *panel* ha ritenuto necessario precisarlo nella formulazione dello scenario.

Valutazione della risposta precoce

<i>Bokemeyer C (Br J Cancer 2002)</i>		Ref. C17
Numero di pazienti	23	
PPV della FDG-PET	88%	
PPN della FDG-PET	100%	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

È stato valutato un solo studio di piccola dimensione (ref. C17) che dimostra una buona correlazione tra negatività dell'esame dopo trattamento e aumento della probabilità di risposta a lungo termine.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.13. Neoplasia della mammella

In Emilia-Romagna		
Incidenza	135,8/100.000 anno	5.378
Mortalità	22,8/100.000 anno	903

Il ruolo della FDG-PET nella diagnostica del tumore mammario è stato valutato nella stadiazione iniziale, nel tumore localmente avanzato, nelle metastasi potenzialmente operabili ed infine quando vi sono sospetti clinici, laboratoristici o reperti dubbi (ottenuti con i metodi diagnostici tradizionali) compatibili con una recidiva del tumore primario. Poiché sono ancora in corso studi per valutare il ruolo della FDG-PET nella valutazione precoce della risposta al trattamento, non è possibile dare giudizi sull'appropriatezza d'uso in questa condizione.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione nei tumori localmente avanzati

**Potenzialmente
utile**
[mediana: 5]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediane: 5]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio B [mediana: 5].

Razionale e motivazione

Il ruolo della FDG-PET nella stadiazione dei tumori localmente avanzati è mirato all'identificazione di piccoli focolai metastatici non evidenziabili con le tecniche diagnostiche tradizionali. Rimane tuttavia dubbio se la conoscenza della presenza/assenza di questo dato porti a una modificazione della strategia terapeutica.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Rapporto HCFA (2002)</i>		Ref. A5
Numero di studi	4	
Numero dei pazienti	269	
Sensibilità FDG-PET	80%	
Specificità FDG-PET	89%	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	
<i>Bellon J.R (Am J Clin Oncol 2004)</i>		Ref. C31
Numero di pazienti	28	
Sensibilità FDG-PET	50%	
Specificità FDG-PET	88%	
Standard di riferimento	Esame clinico	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

I dati provengono da un solo studio di piccole dimensioni in cui vi è un elevato numero di falsi positivi e un numero di veri positivi uguale a quello dei falsi negativi (ref. C31). In questo gruppo di pazienti sono quindi necessari ulteriori studi per valutare la reale accuratezza della FDG-PET. Alla luce di queste considerazioni il *panel* ha considerato tale indicazione come "potenzialmente utile".

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione in pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile

**Potenzialmente
utile**
[mediana: 6]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 6].
La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio B [mediana: 6]

Razionale e motivazione

La possibilità di identificare lesioni metastatiche operabili consente sia di effettuare interventi di asportazione delle metastasi sia di evitare inutili interventi chirurgici.

Commento

Pur essendo molto rilevante dal punto clinico, questa condizione è rara.

In considerazione del razionale clinico e in base ai dati di accuratezza della FDG-PET (ref. B12), il suo utilizzo è stata giudicato dal *panel* come "potenzialmente utile" anche in assenza di studi che abbiano quantificato l'effettivo impatto sul *management* clinico.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di *imaging* morfologico dubbi o negativi

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Di fronte ad un sospetto di recidiva (clinica, laboratoristica o alla diagnostica radiologica), la possibilità di individuare precocemente le metastasi consente di orientare meglio il trattamento.

Accuratezza della FDG-PET nella ristadiazione

<i>Rapporto BCBS (2003)</i>		Ref. A17
Numero di studi	10	
Numero dei pazienti	484	
Sensibilità FDG-PET	informazioni insufficienti	
Specificità FDG-PET	informazioni insufficienti	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	
Note metodologiche	studi di scarsa qualità	

Commento

Nonostante le prove cliniche a supporto siano insufficienti, il *panel* ha ritenuto di classificare come "potenzialmente utile" questa indicazione essenzialmente sulla base dei dati di accuratezza diagnostica dell'esame.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Valutazione della risposta precoce (1-2 cicli) alla terapia

**Indeterminato per
assenza di studi**
[consenso]

Giudizio del panel: indeterminato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 3]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 3.5]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio E (di appropriatezza indeterminata per assenza di studi) [consenso].

Razionale e motivazione

Se la risposta precoce al trattamento valutata mediante FDG-PET fosse un *endpoint* surrogato della risposta finale, le informazioni ottenute con questo esame potrebbero consentire di proseguire l'intero programma terapeutico solo nelle pazienti responsive evitando trattamenti inutili nelle altre e, soprattutto, consentendo in queste un precoce cambiamento di strategia terapeutica.

Commento

Attualmente non vi sono studi disponibili e per questo motivo il *panel* ha ritenuto di non poter attribuire questo scenario ad alcuna delle categorie di appropriatezza.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.14. Neoplasia della cervice uterina

In Emilia-Romagna		
Incidenza	14,7/100.000 anno	582
Mortalità	0,5/100.000 anno	20

Il ruolo della FDG-PET nella diagnostica del tumore mammario è stato valutato nella stadiazione iniziale, nel tumore localmente avanzato, nelle metastasi potenzialmente operabili ed infine quando vi sono sospetti clinici, laboratoristici o reperti dubbi (ottenuti con i metodi diagnostici tradizionali) compatibili con una recidiva del tumore primario. Poiché sono ancora in corso studi per valutare il ruolo della FDG-PET nella valutazione precoce della risposta al trattamento, non è possibile dare giudizi sull'appropriatezza d'uso in questa condizione.

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella valutazione dell'estensione della malattia al fine di pianificare il trattamento radioterapico e nello studio della sospetta recidiva pelvica dopo chirurgia e/o radioterapia

Scenario clinico

Definizione del piano di cura radioterapico in pazienti con patologia localmente avanzata

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 6]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

La possibilità di definire il campo radioterapico in modo accurato è utile per il potenziale miglioramento della cura di questi pazienti.

Commento

Pur in assenza di studi clinici per questo specifico aspetto, il *panel* ha considerato l'utilizzo della FDG-PET in questa indicazione "potenzialmente utile", in virtù dell'accuratezza diagnostica e del forte rationale clinico.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia dopo
chirurgia e/o radioterapia

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno registrato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 5.5]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Nei pazienti con sospetta recidiva pelvica dopo trattamento chirurgico e/o radioterapico, un'accurata valutazione diagnostica è molto importante per distinguere gli esiti del trattamento radioterapico o cicatriziali dalla vera ripresa di malattia. Ciò permette di determinare la migliore scelta terapeutica che potrebbe comprendere, a seconda della specifica situazione clinica, la possibilità di un secondo intervento, un trattamento sistemico o il solo *follow up*.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione pelvica

<i>Rapporto AHRQ (2004)</i>		Ref. A14
Numero di studi	5	
Numero dei pazienti	419	
Sensibilità FDG-PET	100%	
Specificità FDG-PET	<i>range 77-94%</i>	
Standard di riferimento	istologia	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	
Note metodologiche	studi di scarsa qualità	

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

<i>Rapporto Commonwealth (2001)</i>		Ref. A8
Numero di studi	4	
Numero dei pazienti	<i>range</i> 21-35	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 83-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 92-100%	
PPV della FDG-PET	<i>range</i> 91-100%	
NPV della FDG-PET	<i>range</i> 85-100%	
Standard di riferimento	TAC e RMN	
Impatto sul <i>management</i>	utilizzo della Rx terapia nel 52% e a campo esteso nel 15% dei casi	

Commento

La FDG-PET è più sensibile rispetto alle tecniche diagnostiche tradizionali e può migliorare la diagnosi precoce. Gli studi disponibili sono di piccole dimensioni e non è chiaro se la diagnosi di recidiva possa determinare un miglioramento degli esiti clinici tranne per i pazienti non sottoposti precedentemente a radioterapia.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

3.15. Neoplasia del pancreas

In Emilia-Romagna		
Incidenza	12,5/100.000 anno	495
Mortalità	10,6/100.000 anno	418

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nel tumore del pancreas per differenziare le neoplasie pancreatiche benigne da quelle maligne quando le tecniche diagnostiche tradizionali sono inefficaci e nel completamento della stadiazione della neoplasia potenzialmente operabile con intento di radicalità quando le tecniche diagnostiche tradizionali non consentono l'estensione dell'intervento chirurgico. È stata anche considerata una condizione meno frequente, quale la valutazione delle sospette recidive, in presenza di sospetto laboratoristico e diagnostica tradizionale negativa o dubbia.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Differenziazione tra masse pancreatiche benigne / maligne

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

La diagnostica delle lesioni pancreatiche non è sempre facile utilizzando la radiologia tradizionale. Tuttavia la diagnosi differenziale è rilevante per le implicazioni terapeutiche e prognostiche.

Accuratezza della FDG-PET nella differenziazione tra lesioni benigne / maligne

<i>Rapporto AHRQ (2004)</i>		Ref. A14
Numero di studi	18	
Numero dei pazienti	773	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 71-100%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 50-100%	
Standard di riferimento	istologia, TAC, US, <i>marker</i> Ca19.9, cistopancreatogramma endoscopico	
Impatto sul <i>management</i>	si modifica in 3 studi	
Note metodologiche	studi di scarsa qualità	

Commento

Negli studi esaminati la FDG-PET ha dimostrato sensibilità e specificità superiore alla diagnostica tradizionale anche senza una chiara dimostrazione di impatto sul *management*.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Stadiazione in pazienti potenzialmente operabili con intento radicale e *imaging* morfologico dubbio

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 6.5]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Una stadiazione accurata della neoplasia pancreaticata potrebbe consentire di ridurre gli interventi non radicali e di porre indicazioni chirurgiche più precise in quelle condizioni in cui la radiologia tradizionale porta ad un giudizio di inoperabilità.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Rapporto AHRQ (2004)</i>		Ref. A14
Numero di studi	9	
Numero dei pazienti	457	
Sensibilità FDG-PET	<i>range</i> 46-89%	
Specificità FDG-PET	<i>range</i> 62-100%	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

La FDG-PET ha un'accuratezza diagnostica superiore alle tecniche radiologiche ed endoscopiche tradizionali, ma non vi sono dati che abbiano documentato un impatto sul *management*.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di esami di laboratorio alterati accompagnati da reperti di *imaging* morfologico dubbi o negativi

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 6]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Si tratta di una situazione clinica rara nella quale la diagnostica radiologica tradizionale non consente di differenziare tra recidiva o esiti post-chirurgici o conseguenti al trattamento radioterapico. In corso di recidiva, è importante la valutazione dell'operabilità.

Accuratezza della FDG-PET nella stadiazione

<i>Rapporto AHRQ (2004)</i>		Ref. A14
Numero di studi	1	
Numero dei pazienti	9	
Standard di riferimento	TAC	
Impatto sul <i>management</i>	non riportato	

Commento

La valutazione della malattia residua è stato effettuata in pochissimi studi dimostrando una superiorità diagnostica rispetto alle tradizionali tecniche diagnostiche per immagini. Non vi sono comunque dati di impatto sul *management*.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.16. Neoplasia dello stomaco

In Emilia-Romagna		
Incidenza	16,2/100.000 anno	642
Mortalità	13,7/100.000 anno	543

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella stadiazione pre-chirurgica dei pazienti potenzialmente operabili, nelle recidive potenzialmente operabili e nel *follow up*.

Scenario clinico

Stadiazione in pazienti potenzialmente operabili con intento radicale

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 5].
La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio B [mediana: 5].

Razionale e motivazione

Poiché nel tumore dello stomaco il ruolo della chirurgia è predominante ma comporta complicanze e sequele post-chirurgiche, una accurata valutazione pre-chirurgica è molto importante per evitare inutili interventi demolitivi. Tuttavia in diverse circostanze l'intervento chirurgico si rende necessario a scopo palliativo al fine di evitare/trattare manifestazioni emorragiche e di consentire una canalizzazione nei casi di stenosi grave.

Commento

La FDG-PET ha un'accuratezza diagnostica superiore alla TAC e all'ecoendoscopia nei pazienti con tumore dello stomaco in stadio IV. Per questo motivo potrebbe permettere di evitare interventi inutili anche se non vi sono ancora prove dirette di impatto sul *management*.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Ristadiazione in pazienti potenzialmente operabili con sospetta ripresa di malattia sulla base di reperti di *imaging* morfologici dubbi o negativi

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 3]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi B e D [mediana: 3]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

Si tratta di situazioni cliniche rare in cui, dopo l'intervento di resezione chirurgica associata o meno a radioterapia, la diagnostica radiologica tradizionale non consente di chiarire se si tratti di recidiva o di esiti post-chirurgici o da trattamento radioterapico. Qualora si tratti di una recidiva, è importante la valutazione dell'operabilità

Commento

Vi sono pochissimi studi che documentano una scarsa accuratezza diagnostica nel *follow up* e nello studio delle recidive. Tuttavia il *panel* ha ritenuto di classificare come "potenzialmente utile" l'esecuzione della FDG-PET nei casi in cui le tecniche diagnostiche tradizionali non abbiano consentito di chiarire il sospetto diagnostico (vedi *Tabelle 26 e 27* in *Appendice*).

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Follow up

Inappropriato
[mediana: 2.5]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 2.5].

Razionale e motivazione

La recidiva del tumore dello stomaco operato può essere locale a livello del moncone, loco-regionale (peritoneo e linfonodi) o sistemica. L'obiettivo del *follow up* è quello di anticipare la diagnosi della recidiva in una fase di potenziale curabilità

Commento

Non vi sono studi che dimostrino l'utilità della PET nel *follow up* del tumore dello stomaco operato.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.17. Osteo-sarcoma, sarcoma di Ewing

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET solo nella valutazione della risposta al trattamento, poiché non la si è ritenuta di utilità per il *management* di questo specifico tumore in altre situazioni cliniche.

Scenario clinico

Valutazione basale e valutazione della risposta al trattamento

**Potenzialmente
utile**
[consenso]

Giudizio del panel: potenzialmente utile

Le prime due votazioni hanno evidenziato un lieve disaccordo tra i giudizi A e B [mediane: 5]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio B [consenso].

Razionale e motivazione

La valutazione post-trattamento può essere utile per decidere se seguire il paziente in solo regime di *follow up* avendo accertato una risposta completa oppure effettuare ulteriori trattamenti.

Commento

Il report di *technology assessment* della HCRQ 2002 ha valutato insufficienti le informazioni relative all'impatto della FDG-PET sugli esiti clinici e sull'effettiva utilità nella valutazione della risposta alla terapia. Il *panel* ha, tuttavia, ritenuto di considerare "potenzialmente utile" la FDG-PET in questa condizione clinica in base alla buona accuratezza diagnostica dimostrata (vedi *Tabella 28* in *Appendice*).

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.18. GIST (tumore stromale gastrointestinale)

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nel tumore stromale gastrointestinale per lo studio della risposta dopo Imatinib se la valutazione di base è stata effettuata

Scenario clinico

Valutazione della risposta alla terapia

a. se valutazione basale effettuata

**Potenzialmente
utile**
[mediana: 6]

b. se valutazione basale NON effettuata

Inappropriato
[mediana: 3]

a. Giudizio del panel: potenzialmente utile

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 6].

La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e B [mediana: 6].

La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio B [mediana: 6].

b. Giudizio del panel: inappropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediane: 4].

La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio di D [mediana: 3]

Razionale e motivazione

Nei pazienti con GIST e CD117 positivo il trattamento con Imatinib è in grado di produrre modifiche biologiche nel tessuto tumorale molto prima di determinare modifiche anatomico/dimensionali del tumore. In quest'ottica la FDG-PET potrebbe avere un ruolo nella valutazione della risposta al trattamento solo se è stata effettuato un esame prima dell'inizio del trattamento da utilizzare come confronto.

Commento

La FDG-PET consente di individuare precocemente la risposta al trattamento con Imatinib in un'alta percentuale dei casi mentre la diagnostica per immagini tradizionale solo in casi rari può fornire una valutazione precoce della risposta.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.19. Carcinoide

La FDG-PET non ha dati di sensibilità e specificità tali da costituire uno strumento diagnostico utile nel *management*. Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella stadiazione e nel *follow up*.

Scenario clinico

Stadiazione

Inappropriato
[mediana: 1]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 1].

Razionale e motivazione

Lo studio del carcinoide ha lo scopo di individuare l'estensione della malattia al fine di valutare l'opportunità di effettuare un trattamento loco-regionale eradicante.

Commento

I dati di sensibilità e specificità sono tali da rendere non utile la FDG-PET nella stadiazione di questa malattia.

Scenario clinico

Follow up

Inappropriato
[mediana: 1]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 1].

Razionale e motivazione

Lo studio dei pazienti sottoposti a intervento radicale per carcinoide può essere utile nei casi ad alto rischio di recidiva.

Commento

Non vi sono studi sul ruolo della FDG-PET nel *follow up* dei pazienti con carcinoidi e quindi, in considerazione della scarsa accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG rispetto alla diagnostica tradizionale, il *panel* ha classificato come "inappropriato" questo scenario.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.20. Tumori neuroendocrini

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella stadiazione e nella valutazione dopo terapia.

Scenario clinico

Stadiazione

Inappropriato

[mediana: 2]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 2].

Razionale e motivazione

La stadiazione dei tumori neuroendocrini è molto importante per conoscere l'estensione della malattia e quindi la programmazione terapeutica.

Commento

La PET con 18FDG ha un'accuratezza diagnostica inferiore alla radiologia tradizionale.

Scenario clinico

Valutazione della risposta al trattamento al termine della terapia

Inappropriato

[mediana: 2]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha classificato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 2].

Razionale e motivazione

La valutazione post-terapia nei tumori di origine neuroendocrina è utile per sapere se il trattamento effettuato è stato efficace o se si rendono necessari nuovi approcci terapeutici.

Commento

Non vi sono studi disponibili sull'utilità della FDG-PET nella valutazione della terapia di queste malattie e il *panel*, considerata la scarsa accuratezza diagnostica della PET con 18FDG in questo tipo di neoplasia, ha ritenuto "inappropriato" questo scenario.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

3.21. Neoplasie cerebrali

In Emilia-Romagna		
Incidenza	5,9/100.000 anno	236
Mortalità	5,6/100.000 anno	220

Il tessuto cerebrale è un tessuto ad elevata captazione di glucosio per cui può essere non facile distinguere le lesioni cerebrali mediante FDG-PET. Il *panel* ha tuttavia ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella differenziazione tra recidiva e radionecrosi post-radioterapica e nella stadiazione dei pazienti con glioma.

Scenario clinico

Differenziazione tra recidiva e radionecrosi post-radioterapica

Inappropriato
[mediana: 3]

Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 4]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 4]. La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 3].

Razionale e motivazione

Il quadro clinico di pazienti con neoplasia cerebrale trattati con radioterapia spesso è difficile da valutare sia per la sintomatologia sia perchè la diagnostica per immagini documenta la presenza di radionecrosi che è difficile da distinguere rispetto alla ripresa della malattia.

Commento

Non vi sono sufficienti dati per considerare la FDG-PET superiore alla SPET/SPECT nella diagnostica differenziale della radionecrosi.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Nei pazienti con glioma per lo studio del *grading*

Inappropriato
[mediana: 3]

Giudizio del panel: inappropriato

Le prime due votazioni hanno evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 4].
La terza votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 3].

Razionale e motivazione

Il riscontro di una neoplasia cerebrale, soprattutto se localizzata in sedi difficili per il prelievo biptico, presenta difficoltà interpretative sul grado di malignità e quindi sull'approccio terapeutico.

Commento

Non vi sono studi adeguati finalizzati alla dimostrazione dell'efficacia diagnostica per definire il *grading* delle neoplasie cerebrali mediante FDG-PET.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

3.22. Neoplasia della prostata

In Emilia-Romagna		
Incidenza	123,5/100.000 anno	4.891
Mortalità	14,4/100.000 anno	570

Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella stadiazione, nei casi con PSA elevato e nei casi con unica lesione metastatica potenzialmente operabile.

Scenario clinico

Stadiazione

Inappropriato
[mediana: 2]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 2].

Razionale e motivazione

La stadiazione del tumore della prostata è fondamentale per la scelta dell'approccio terapeutico più appropriato in quanto le forme localizzate possono essere sottoposte ad intervento chirurgico, con o senza radioterapia. Nei casi invece in cui l'intervento chirurgico non è possibile per le condizioni generali del paziente si può effettuare radioterapia locale associata o meno a terapia ormonale.

Commento

Gli studi disponibili documentano una accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG inferiore alla diagnostica per immagini tradizionali.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Pazienti già trattati con elevati livelli di PSA in assenza di evidenza clinica di ripresa di malattia

Inappropriato
[consenso]

Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi A e D [mediana: 3]. La seconda votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D. [mediana: 3]. Nella terza votazione lo scenario è stato rimandato alla discussione finale dove il *panel* ha raggiunto l'accordo sul giudizio D [consenso].

Razionale e motivazione

Nei pazienti già sottoposti ad intervento di prostatectomia elevati livelli di PSA possono indicare la presenza di malattia, ossia di recidiva locale o sistemica. L'identificazione della sede consente quindi di valutare, qualora si tratti di una sola lesione, la possibilità di un trattamento locale (asportazione chirurgica, radioterapia, ecc.).

Commento

Poiché gli studi disponibili documentano una accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG inferiore alla diagnostica per immagini tradizionali il *panel* ha ritenuto "inappropriato" questo scenario.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

Scenario clinico

Valutazione dei pazienti con singola lesione potenzialmente trattabile con intenti di radicalità

Inappropriato
[mediana: 2]

Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 1.5].
La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio D [mediana: 2].

Razionale e motivazione

I pazienti che si presentano con una recidiva solitaria a livello loco-regionale o a distanza potrebbero essere candidati a un trattamento locale (asportazione chirurgica, radioterapia) oltre che ad una eventuale terapia sistemica.

Commento

Poiché gli studi disponibili documentano una accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG inferiore alla diagnostica per immagini tradizionali, pur in assenza di dati specifici, il *panel* ha considerato "inappropriato" questo scenario.

Legenda

A appropriato - **B** potenzialmente utile - **C** di utilità tuttora non documentata - **D** inappropriato - **E** indeterminato

3.23. Neoplasia del rene

In Emilia-Romagna		
Incidenza	15,3/100.000 anno	606
Mortalità	4,6/100.000 anno	182

Poiché il 18FDG viene eliminato per via urinaria, vi è una elevata captazione del tessuto renale che rende difficile differenziare le varie condizioni patologiche. Il *panel* ha ritenuto di esaminare le possibili indicazioni alla FDG-PET nella stadiazione, nella valutazione delle recidive potenzialmente operabili e nel *follow up*.

Scenario clinico

Stadiazione

Inappropriato
[mediana: 2]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questo scenario clinico come D alla prima votazione [mediana: 2].

Razionale e motivazione

La stadiazione del tumore del rene è utile al fine di valutare la potenziale eradicabilità chirurgica della neoplasia.

Commenti

Gli studi disponibili documentano una accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG inferiore alla diagnostica per immagini tradizionali.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

Scenario clinico

Studio delle recidive potenzialmente operabili

Inappropriato
[mediana: 2]

Giudizio del panel: inappropriato

La prima votazione ha evidenziato un disaccordo tra i giudizi C e D [mediana: 2].
La seconda votazione ha portato all'accordo sul giudizio di D [mediana: 2].

Razionale e motivazione

La valutazione della possibile metastasectomia è importante dal punto di vista clinico quando si tratta di metastasi isolate. Non è utile invece nelle forme pluridisseminate.

Commento

Poiché gli studi disponibili documentano una accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG inferiore alla diagnostica per immagini tradizionali il *panel* ha ritenuto "inappropriato" questo specifico scenario.

Scenario clinico

Follow up

Inappropriato
[mediana: 1]

Giudizio del panel: inappropriato

Il *panel* ha votato questi scenari clinico come D alla prima votazione [mediana: 1].

Razionale e motivazione

L'utilità del *follow up* nel tumore del rene non è nota, tuttavia i pazienti sottoposti ad intervento di asportazione radicale del rene dovrebbero essere seguiti nel tempo anche se non è chiaro con quale modalità e periodicità.

Commento

Poiché gli studi disponibili documentano un'accuratezza diagnostica della PET con 18 FDG inferiore alla diagnostica per immagini tradizionali e tenendo conto del fatto che non vi sono dati sulla utilità del *follow up* del paziente con neoplasia renale, il *panel* ha considerato inappropriato questo scenario.

Legenda

A appropriato - B potenzialmente utile - C di utilità tuttora non documentata - D inappropriato - E indeterminato

4. Programma di *audit* clinico

L'effettiva applicazione/applicabilità dei criteri definiti dal *panel* saranno oggetto di *audit* con cadenza annuale che coinvolgerà tutte le 6 strutture dotate di tecnologia PET dell'Emilia-Romagna.

A seguito del precedente rapporto (ref. A19), nel periodo gennaio-giugno 2002 è stato realizzato un *audit* clinico su pazienti sottoposti ad esame FDG-PET presso la Medicina nucleare dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia.

Le motivazioni per le quali veniva richiesto l'esame rientravano nel 38,7% dei casi tra le indicazioni considerate appropriate, mentre l'8,4% delle richieste non rientrava in nessuna delle indicazioni previste. Le indicazioni di "appropriatezza non ancora dimostrata" per le due categorie corrispondevano rispettivamente all'8% e al 19% delle richieste mentre quelle considerate inappropriate venivano riscontrate nel 26,1% delle richieste.

I principali obiettivi dell'*audit*:

- valutare il livello di concordanza tra le indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia e le motivazioni per le quali viene richiesto l'esame;
- verificare l'applicabilità e l'eshaustività delle indicazioni d'uso individuate nel presente rapporto;
- mettere a punto strumenti di *audit* clinico per il monitoraggio sistematico dell'utilizzo della FDG-PET in oncologia.

In ogni centro erogatore verranno reclutati campioni consecutivi di pazienti. Oltre alla raccolta di dati provenienti dal modulo di richiesta e dal referto dell'esame è prevista anche un'intervista telefonica a ciascun medico richiedente.

Dall'*audit* clinico ci si attende di ottenere dati sul tasso di appropriatezza delle richieste, la definizione di un *set* minimo di dati e *database* necessari al monitoraggio routinario dell'utilizzo della FDG-PET e informazioni utili all'aggiornamento continuo delle indicazioni all'uso della tecnologia.

Bibliografia

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, 2002.
- 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*, 3: 16, Londra, 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'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. *Positron Emission Tomography in Québec*. June 2002.
- A11 Bradbury I., Boynton J., Facey K., Iqbal K., McDonald C., Parpia T., Sharp P., Walker A. *Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET) imaging in cancer management: Staging non-small cell lung cancer (NSCLC). Consultation Assessment Report*. Health Technology Board for Scotland, Glasgow, 2002.
- A12 Institute for Clinical Evaluative Sciences. *Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. A Systematic Review*. ICES Investigative Report. Quarterly Update. Ontario (Canada), April 2004.

- A13 Gruppo di lavoro per le "Indicazioni per un uso appropriato della FDG-PET in oncologia". Azienda ospedaliera San Giovanni Battista di Torino. *Indicazioni per un uso appropriato della FDG-PET in oncologia*. Torino, Azienda ospedaliera San Giovanni Battista, 2004.
- A14 Matchar D.B., Kulasingam S.L., Havrilesky L., Mann L.O., Myers E.R., McCrory D.C., Patwardhan M., Prosnitz R. *Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular)*. Agency for Health Care Research and Quality, US Department of Health and Human Services, 2004.
- A15 Ioannidis J.P.A., Lau J. *FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma*. Agency For Healthcare Research And Quality. Technology Assessment, New England Medical Center EPC, 2002.
- A16 Balk E., Lau J. *Systematic review of positron emission tomography for follow-up of treated thyroid cancer*. Agency For Healthcare Research And Quality New England Medical Center EPC, 2002.
- A17 Blue Cross Blue Shield Association. *FDG positron emission tomography for evaluating breast cancer*. Chicago (IL), Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), 2003.
- A18 Blue Cross Blue Shield Association. *FDG PET to Manage Patients with an Occult Primary Carcinoma and Metastasis Outside the Cervical Lymph Nodes*. 2002.
- A19 Agenzia sanitaria regionale. *Indicazioni all'utilizzo della FDG-PET in oncologia. Analisi critica della letteratura scientifica*. Collana Dossier ASR, n. 81, 2003.

B. Revisioni sistematiche di letteratura

- B1 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.
- 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.

- B5 Gould M.K., Kushner W.G., Rydzak C.E., Maclean C.C., Demas A.N., Shigemitsu H., Chan J.K., Owens D.K. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 139 (11): 879-892, 2003.
- B6 Toloza E., Harpole L., McCrory D.C. Noninvasive clinical staging of non-small cell lung cancer: radiographic and clinical evaluation of intra- and extra-thoracic disease. *Chest*, 123: 137S-146S, 2003.
- B7 Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R.S., Thoeni R.F. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, 224: 748-756, 2002.
- B8 Bastiannet E., Groen H., Jager P.L., Cobben D.C., van der Graaf W.T., Vaalburg W., Hoekstra H.J. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 30: 83-101, 2004.
- B9 Isasi C.R., Ping Lu, Blaufox M.D. A meta-analysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*, 104: 1066-1074, 2005.
- B10 Wiering B., Krabbe P.F., Jager G.J., Oyen W.J., Ruers T.J. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer*, 104: 2658-2670, 2005.
- B11 van Westreenen H.L., Westerterp M., Bossuyt P.M., Pruijm J., Sloof G.W., van Lanschot J.J., Groen H., Plukker J.T. Systematic review of the staging performance of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 22: 3805-3812, 2004.
- B12 Isasi C.R., Moadel R.M., Blaufox M.D. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 90 (2): 105-112, 2005.
- B13 Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T., Bogers J.J.C. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 79 (1): 375-382, 2005.

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., Pruim J., Groen H.J.M. Preoperative staging of non-smallcell 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., Binns D.S., McKenzie A.F., Ware R.E., Hogg A., Ball D.L. 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., Fritscher-Ravens A., Meyer A., Pforte A. Positron Emission Tomography in the staging of non-small-cell lung cancer. A preliminary study. *Chest*, 119 (3): 950-954, 2001.
- C6 Spaepen K., Stroobants S., Dupont P., Van Steenweghen S., Thomas J., Vandenberghe P., Vanuytsel L., Bormans G., Balzarini J., De Wolf-Peeters C., Mortelmans L., Verhoef G. 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.
- C7 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.
- C8 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.
- C9 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, 2000.
- C10 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, 2000.
- C11 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, 1999.

- C12 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.
- C13 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.
- C14 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.
- C15 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.
- C16 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.
- C17 Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Oechsle K., Dohmen B.M., Pfannenbergl A., Claussen C.D., Bares R., Kanz L. Early prediction of treatment response to highdose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET. *Br J Cancer*, 86 (4): 506-511, Feb 12, 2002.
- C18 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-Dglucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol*, 19 (17): 3740-3744, Sep 1, 2001.
- C19 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.
- C20 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.
- C21 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.
- C22 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.

- C23 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.
- C24 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.
- C25 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.
- C26 Bradley J.D., Dehdashti F., Mintun M.A., Govindan R., Trinkaus K., Siegel B.A. Positron Emission Tomography in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology*, 22 (16): 3248-3254, 2004.
- C27 Bradley J.D., Thorstad W.L., Mutic S., Miller T.R., Dehdashti F., Siegel B.A., Bosch W., Bertrand R.J. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59 (1): 78-86, 2004.
- C28 Brink I., Schumacher T., Mix M., Ruhland S., Stoelben E., Digel W., Henke M., Ghanem N., Moser E., Nitzsche E.U. Impact of [¹⁸F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31 (12): 1614-1620, 2004.
- C29 Cheran S.K., Nielsen N.D., Patz E.F. Jr. False-Negative Findings for Primary Lung Tumors on FDG Positron Emission Tomography: Staging and Prognostic Implications. *AJR*, 182: 1129-1132, 2004.
- C30 Kamel E.M., Zwahlen D., Wyss M.T., Stumpe K.D., von Schulthess G.K., Steinert H.C. Whole-Body ¹⁸F-FDG PET Improves the Management of Patients with Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*, 44: 1911-1917, 2003.
- C31 Bellon J.R., Livingston R.B., Eubank W.B., Gralow J.R., Ellis G.K., Dunnwald L.K., Mankoff D.A. Evaluation of the Internal Mammary Lymph Nodes by FDG-PET in Locally Advanced Breast Cancer (LABC). *American Journal of Clinical Oncology*, 27 (4): 407-410, 2004.
- C32 van der Hoeven J.J.M., Krak N.C., Hoekstra O.S., Comans E.F.I., Boom R.P.A., van Geldere D., Meijer S., van der Wall E., Buter J., Pinedo H.M., Teule G.J.J., Lammertsma A.A. ¹⁸F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in Staging of Locally Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22 (7): 1253-1259, 2004.
- C33 Calvo F.A., Domper M., Matute R., Martínez-Lázaro R., Arranz J.A., Desco M., Álvarez E., Carreras J.L. ¹⁸F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58 (2): 528-535, 2004.

- C34 Heriot A.G., Hicks R.J., Drummond E.G., Keck J., Mackay J., Chen F., Kalff V. Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum*, 47 (4): 451-458, 2004.
- C35 Yao M., Graham M.M., Hoffman H.T., Smith R.B., Funk G.F., Graham S.M., Dornfeld K.J., Skwarchuk M., Menda Y., Buatti J.M. The role of post-radiation therapy FDG PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59 (4): 1001-1010, 2004.
- C36 Stoeckli S.J., Mosna-Firlejczyk K., Goerres G.W. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30 (3): 411-416, 2003.
- C37 Klee B., Law I., Højgaard L., Kosteljanetz M. Detection of unknown primary tumours in patients with cerebral metastases using whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Journal of Neurology*, 9 (6): 657-662, 2002.
- C38. Wong W.L., Saunders M. The Impact of FDG PET on the Management of Occult Primary Head and Neck Tumours. *Clinical Oncology*, 15 (8): 461-466, 2003.
- C39 Johansen J., Eigved A., Buchwald C., Theilgaard S.A., Hansen H.S. Implication of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope*, 112 (11): 2009-2014, 2002.
- C40 Alberini J.L.; Belhocine T.; Hustinx R.; Daenen F.; Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumours (CUP syndrome). *Nuclear Medicine Communications*, 24 (10): 1081-1086, 2003.
- C41 Fogarty G.B., Peters L.J., Stewart J., Scott C., Rischin D., Hicks R.J. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. *Head & Neck*, 25 (2): 138-145, 2003.
- C42 Finkelstein S.E., Carrasquillo J.A., Hoffman J.M., Galen B., Choyke P., White D.E., Rosenberg S.A., Sherry R.M. A Prospective Analysis of Positron Emission Tomography and Conventional Imaging for Detection of Stage IV Metastatic Melanoma in Patients Undergoing Metastasectomy. *Annals of Surgical Oncology*, 11 (8): 731-738, 2004.
- C43 Chien-Sheng T., Ting-Chang C., Chyong-Huey L., Cheng-Chien T., Koon-Kwan N., Swee H., Tzu-Chen Y., Ji-Hong H. Preliminary report of using FDG-PET to detect extrapelvic lesions in cervical cancer patients with enlarged pelvic lymph nodes on MRI/CT. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 58 (5): 1506-1512, 2004.

- C44 Lin W.C., Hung Y.C., Yeh L.S., Kao C.H., Yen R.F., Shen Y.Y. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecologic Oncology*, 89 (1): 73-76, 2003.
- C45 Wu H.S., Huang W.S., Liu Y.C., Yen R.F., Shen Y.Y., Kao C.H. Comparison of FDG-PET and Technetium-99m MIBI SPECT to Detect Metastatic Cervical Lymph Nodes in Well-differentiated Thyroid Carcinoma with Elevated Serum HTG but Negative I-131 Whole Body Scan. *Anticancer Research*, 23 (5B): 4235-4238, 2003.
- C46 Pasetto L.M., Rossi E., Monfardini S. Liver Metastases of Colorectal Cancer: Medical Treatments (Review). *Anticancer Research*, 23 (5B), 2003.
- C47 Giammarile F., Hafdi Z., Bournaud C., Janier M., Houzard C., Desuzinges C., Itti R., Sassolas G., Borson-Chazot F. Is [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG) scintigraphy with non-dedicated positron emission tomography useful in the diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma in patients with no detectable radioiodine uptake? *Eur J Endocrinol*, 149: 293-300, 2003.
- C48 Helal B.O., Merlet P., Toubert M.E., Franc B., Schwartz C., Gauthier-Koelesnikov H., Prigent A., Syrota A. Clinical Impact of ¹⁸F-FDG PET in Thyroid Carcinoma Patients with Elevated Thyroglobulin Levels and Negative ¹³¹I Scanning Results After Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 42: 1464-1469, 2001.
- C49 Stroobants S., Goeminne J., Seegers M., Dimitrijevic S., Dupont P., Nuyts J., Martens M., van den Borne B., Cole P., Sciot R., Dumez H., Silberman S., Mortelmans L., van Oosterom A. ¹⁸FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec®). *European Journal of Cancer*, 39 (14): 2012-2020, 2003.
- C50 Karapetis C.S., Strickland A.H., Yip D., Steer C.S., Harper P.G. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in patients with advanced germ cell tumour following chemotherapy: single-centre experience with long-term follow up. *Internal Medicine Journal*, 33 (9-10): 427-435, 2003.
- C51 Kollmannsberger C., Oechsle K., Dohmen B.M., Pfannenberger A., Bares R., Claussen C.D., Kanz L., Bokemeyer C. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer*, 94 (9): 2353-2362, 2002.
- C52 Lassen U., Daugaard G., Eigtved A., Højgaard L., Damgaard K., Rørth M. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30 (3): 396-402, 2003.
- C53 Spermon J.R., De Geus-Oei L.F., Kiemeny L.A.L.M., Witjes J.A., Oyen W.J.G. The role of ¹⁸fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU International*, 89 (6): 549-556, 2002.

- C54 Chao-Hsiang C., His-Chin W., Jefferey J.P.T., Yeh-You S., Sheng-Pin C., Kao A. Detecting Metastatic Pelvic Lymph Nodes by ^{18}F -2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Prostate-Specific Antigen Relapse after Treatment for Localized Prostate Cancer. *Urologia Internationalis*, 70 (4): 311-315, 2003.
- C55 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. *British Journal of Cancer*, 86: 506-511, 2002.
- C56 Young Cheol Y., Kyung Soo L., Young Mog S., Byung-Tae K., Kwahnmien K., Tae Sung K. Metastasis to Regional Lymph Nodes in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: CT versus FDG PET for Presurgical Detection. Prospective Study. *Radiology*, 227: 764-770, 2003.
- C57 Downey R.J., Akhurst T., Ison D., Ginsberg R., Bains M.S., Gonen M., Koong H., Gollub M., Minsky B.D., Zakowski M., Turnbull A., Larson S.M., Rusch V. Whole Body ^{18}F FDG-PET and the Response of Esophageal Cancer to Induction Therapy: Results of a Prospective Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21 (3): 428-432, 2003.
- C58 Heeren P.A.M., Jager P.L., Bongaerts F., van Dullemen H., Sluiter W., Plukker J.Th.M. Detection of Distant Metastases in Esophageal Cancer with ^{18}F -FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 45 (6): 980-987, 2004.
- C59 Kato H., Kuwano H., Nakajima M., Miyazaki T., Yoshikawa M., Ojima H., Tsukada K., Oriuchi N., Inoue T., Endo K. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer*, 94 (4): 921-928, 2002.
- C60 Kneist W., Schreckenberger M., Bartenstein P., Grünwald F., Oberholzer K., Junginger T. Positron Emission Tomography for Staging Esophageal Cancer: Does It Lead to a Different Therapeutic Approach? *World Journal of Surgery*, 27 (10): 1105-1112, 2003.
- C61 van Westreenen H.L., Heeren P.A.M., Jager P.L., van Dullemen H.M., Groen H., Plukker J.Th.M. Pitfalls of Positive Findings in Staging Esophageal Cancer With F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Annals of Surgical Oncology*, 10 (9): 1100-1105, 2003.
- C62 Räsänen J.V., Sihvo E.I.T., Knuuti M.J., Minn H.R.I., Luostarinen M.E.S., Laippala P., Viljanen T., Salo J.A. Prospective Analysis of Accuracy of Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Endoscopic Ultrasonography in Staging of Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *Annals of Surgical Oncology*, 10 (8): 954-960, 2003.
- C63 Wren S.M., Stijns P., Srinivas S. Positron Emission Tomography in the Initial Staging of Esophageal Cancer. *Arch Surg*, 137: 1001-1006, 2002.
- C64 Sung J., Espiritu J.I., Segall G.M., Terris M.K. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in the diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer. *BJU International*, 92 (1): 24-27, 2003.

- C65 Antoch G., Kanja J., Bauer S., Kuehl H., Renzing-Koehler K., Schuette J., Bockisch A., Debatin J.F., Freudenberg L.S. Comparison of PET, CT, and Dual-Modality PET/CT Imaging for Monitoring of Imatinib (STI571) Therapy in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 45 (3): 357-365, 2004.
- C66 De Potter T., Flamen P., Van Cutsem E., Penninckx F., Filez L., Bormans G., Maes A., Mortelmans L: Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29 (4): 525-529, 2002.
- C67 Jadvar H., Kherbache H.M., Pinski J.K., Conti P.S. Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in restaging renal cell carcinoma. *Clin Nephrol*, 60 (6): 395-400, 2003.
- C68 Majhail N.S., Urbain J.L., Albani J.M., Kanvinde M.H., Rice T.W., Novick A.C., Mekhail T.M., Olencki T.E., Elson P., Bukowski R.M. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 21 (21): 3995-4000, 2003.
- C69 Jerusalem G., Beguin Y., Najjar F., Hustinx R., Fassotte M.F., Rigo P., Fillet G. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Annals of Oncology*, 12 (6): 825-830, 2001.
- C70 Heriot A.G., Hicks R.J., Drummond E.G., Keck J., Mackay J., Chen F., Kalff V. Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum*, 47 (4): 451-458, 2004
- C71 Heyneman L.E., Patz E.F. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer*, 38 (3): 261-266, 2002.
- C72 Yap C.S., Schiepers C., Fishbein M.C., Phelps M.E., Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 (9): 1166-1173, 2002.
- C73 Higashi K., Ueda Y., Seki H., Yuasa K., Oguchi M., Noguchi T., Taniguchi M., Tonami H., Okimura T., Yamamoto I. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med*, 39 (6): 1016-1020, 1998.
- C74 Flamen P., Hoekstra O.S., Homans F., Van Cutsem E., Maes A., Stroobants S., Peeters M., Penninckx F., Filez L., Bleichrodt R.P., Mortelmans L. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer*, 37 (7): 862-869, 2001.
- C75 Figueredo A., Rumble R.B., Maroun J., Earle C.C., Cummings B., McLeod R., Zuraw L., Zwaal C.; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group Of Cancer Ontario's Program in Evidence-based Care Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer*, 3: 26, 2003.

- C76 Torizuka T., Nakamura F., Kanno T., Futatsubashi M., Yoshikawa E., Okada H., Kobayashi M., Ouchi Y. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31 (1): 22-28, 2004.
- C77 Zervos E.E., Badgwell B.D., Burak W.E. Jr, Arnold M.W., Martin E.W. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an adjunct to carcinoembryonic antigen in the management of patients with presumed recurrent colorectal cancer and nondiagnostic radiologic workup. *Surgery*, 130 (4): 636-643, 2001.
- C78 Changlai S.P., Tsai S.C., Chou M.C., Ho Y.J., Kao C.H. Whole body 18F-2deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 8 (2): 337-339, 2001.
- C79 Hicks R.J., Kalff V., MacManus M.P., Ware R.E., McKenzie A.F., Matthews J.P., Ball D.L. The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med*, 42 (11): 1605-1613, 2001.
- C80 Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Dehdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*, 240: 438-447; discussion 447-450, 2004.
- C81 Blum R., MacManus M.P., Rischin D., Michael M., Ball D., Hicks R.J. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol*, 27 (2): 164-171, 2004.
- C82 Naumann R., Beuthien-Baumann B., Reiss A., Schulze J., Hanel A., Bredow J., Kuhnel G., Kropp J., Hanel M., Laniado M., Kotzerke J., Ehninger G. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*, 90: 620-625, 2004.
- C83 Rigacci L., Castagnoli A., Dini C., Carpaneto A., Mattini M., Alterini R., Carrai V., Nassi L., Bernardi F., Pieroni C., Bosi A. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep*, 14 (5): 1209-1214, 2005.
- C84 Kato H., Miyazaki T., Nakajima M., Takita J., Kimura H., Faried A., Sohda M., Fukai Y., Masuda N., Fukuchi M., Manda R., Ojima H., Tsukada K., Kuwano H., Oriuchi N., Endo K. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer*, 103: 148-156, 2005.
- C85 von Rahden B.H., Stein H.J. Staging and treatment of advanced esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*, 21: 472-477, 2005.
- C86 Liberale G., Van Laethem J.L., Gay F., Goldman S., Nagy N., Coppens E., Gelin M., El Nakadi I. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 30: 942-947, 2004.

- C87 Bipat S., van Leeuwen M.S., Comans E.F., Pijl M.E., Bossuyt P.M., Zwinderman A.H., Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis. Meta-analysis. *Radiology*, 237: 123-131, 2005.
- C88 Branstetter B.Ft., Blodgett T.M., Zimmer L.A., Snyderman C.H., Johnson J.T., Raman S., Meltzer C.C. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology*, 235: 580-586, 2005.
- C89 Hutchings M., Eigtved A.I., Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 52: 19-32, 2004.
- C90 Viney R.C., Boyer M.J., King M.T., Kenny P.M., Pollicino C.A., McLean J.M., McCaughan B.C., Fulham M.J. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 22: 2357-2362, 2004.

Appendice. Tabelle

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

Fonte	Blue Cross Blue Shield Report on PET in Breast Cancer, 2001	Commonwealth of Australia Report, 2000	Positron Emission Tomography, HCFA Report 2000
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: ca polmone non a piccole cellule, ca colon retto, melanoma, glioma. Rapporto commissionato dal Governo australiano.	Valutare la 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).
Periodo considerato	gennaio 1966 - marzo 2001	gennaio 1966 - gennaio 2000	Non specificato. Si fa riferimento ad altri due TA report (uno dei quali è quello australiano) oltre che alla bibliografia del proponente.
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.
Criteri di inclusione/esclusione	Solo articoli in lingua inglese, completi (abstract 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 (abstract 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

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Valutazione qualità metodologica	Sì, mediante schema proposto dalla Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic tests: a) uso di un valido "gold standard"; b) valutazione in cieco; c) prevenzione bias di selezione; d) descrizione della popolazione studiata; e) 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 e V = serie di casi valutati post-test o sia pre- sia 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.
Modalità estrazione dati	Non specificata.	Non formale metanalisi quantitativa.	Non formale metanalisi quantitativa.
Modalità combinazione dati	Metanalisi dei dati di sensibilità e specificità utilizzando il "modello ad effetti casuali". Costruzione della curva ROC complessiva.	Non applicabile	Non applicabile
Analisi di sensitività	Sì	Non applicabile	Non applicabile
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 "consensus" ed è privo di una esplicitata strutturazione.
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.
Informazioni su impatto diagnostico	Non discusse	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.	Sì, discusse in modo qualitativo.
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.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Fonte	PET: Establishing Priorities for Health Technology Assessment. NHS HTA 1999	INHATA Report 1999	Meta noduli polmonari. <i>JAMA</i> 285: 914-924, 2001
Definizione obiettivi	Descrivere i profili di utilizzo clinico della PET. Definire la priorità dei diversi quesiti di ricerca relativamente all'uso della PET in UK.	<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.
Periodo considerato	gennaio 1996 - aprile 1998	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1997-1999 2. 1977-1999 	gennaio 1966 - settembre 2000
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerca su Medline e Cochrane Library con definizione strategia esplicita allo scopo di aggiornare una precedente revisione della Veterans Administration degli USA.	<p>Sondaggio delle agenzie appartenenti all'INAHTA, di 8 agenzie partecipanti all'HTA project 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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 20 agenzie hanno risposto al sondaggio fornendo informazioni sull'uso della PET nei rispettivi paesi 2. 31 rapporti di <i>technology assessment</i> (di 13 agenzie) sono stati raccolti 	Ricerca sistematica effettuata nei database Medline e Cancerlit; ricerca manuale delle referenze degli studi identificati e degli abstract di recenti congressi; richiesta di informazioni ai ricercatori coinvolti nei vari studi.
Criteri di inclusione/esclusione	Non specificati	Valutate tutte le informazioni fornite dalle varie agenzie.	Studi sull'uso di FDG-PET per diagnosi di noduli o lesioni polmonari, con > 10 pts di cui 5 con lesioni maligne e con possibilità di avere dati di sensibilità e specificità.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Valutazione qualità metodologica	Stessi criteri applicati nel rapporto VHA degli USA. Questi criteri appaiono piuttosto vaghi e privi di specifiche definizioni operative.	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.
Modalità estrazione dati	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Estrazione effettuata in modo indipendente da due ricercatori (calcolo del coefficiente k - percentuale di accordo).
Modalità combinazione dati	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Formale meta-analisi quantitativa.
Analisi di sensitività	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Effettuata in base a periodo di pubblicazione, qualità degli studi e modalità di valutazione dei risultati (quantitativa <i>vs</i> semiquantitativa).
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Sì. Il rapporto era stato pianificato proprio per realizzare una prioritarizzazione dei quesiti di ricerca sulla base del parere degli esperti.	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.
Informazioni su performance del test	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Riportate vaghe informazioni qualitative di alcuni dei rapporti di TA considerati.	Costruzione di curve ROC complessive.
Informazioni su impatto diagnostico	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Riportate vaghe informazioni qualitative di alcuni dei rapporti di TA considerati.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.
Informazioni cambiamenti management in funzione risultati PET	Non applicabile visti gli scopi del rapporto.	Riportate vaghe informazioni qualitative di alcuni dei rapporti di TA considerati.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	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
Definizione obiettivi	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	1980-1999	1990-1999	1966 - luglio 1999.
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerca sistematica nei database Medline Plus. Selezionati 13 articoli.	Ricerca di articoli in inglese nel <i>database</i> Medline. Selezionati 11 articoli.	Ricerca di articoli - senza restrizioni di lingua - nei database 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 report di congressi. Selezionati 11 studi, di cui 6 utilizzati per la meta-analisi quantitativa.
Criteri di inclusione/esclusione	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 su <i>performance</i> FDG/PET e/o dati su cambiamenti nel <i>management</i> , relativi a valutazione post chirurgica del Ca 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; abstract, revisioni, editoriali, lettere e commenti.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Valutazione qualità metodologica	In base a un adattamento delle linee-guida per la valutazione di articoli medico-scientifici basate sul "United States medical payer source criteria", 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 "United States medical payer source criteria", 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 (dettagli in tabella 1, p. 1532).
Modalità estrazione dati	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 metanalisi.	È stata effettuata una valutazione incrociata (in cieco) da parte di 5 ricercatori. Degli 11 studi selezionati è stato possibile utilizzarne 10 per una metanalisi formale.	Due ricercatori hanno estratto i dati in modo indipendente, utilizzando un modulo standard. I dati estratti includevano: caratteristiche dei pazienti, caratteristiche del PET scanner, misure di esito (almeno sensibilità e specificità).
Modalità combinazione dati	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 metanalisi quantitativa, con costruzione di una curva ROC complessiva.
Analisi di sensitività	Non effettuata	Non effettuata	Valutazione statistica della eterogeneità tra gli studi, ma assenza di formale analisi di sensitività (dato anche il ridotto numero di studi).
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	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
Informazioni su performance del test	Valori combinati di sensibilità e specificità (tuttavia non affidabili data la scorretta metodologia di esecuzione della metanalisi).	Valori combinati di sensibilità e specificità (tuttavia non affidabili data la scorretta metodologia di esecuzione della metanalisi).	Valori combinati di sensibilità e specificità e curva ROC complessiva.
Informazioni su impatto diagnostico	Discusse in modo qualitativo.	Discusse in modo qualitativo.	Non applicabile visti gli scopi dello studio.
Informazioni cambiamenti management in funzione risultati PET	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.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Commonwealth of Australia Report, 2001 (additional indications)	Health Technology Board of Scotland	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec
Definizione obiettivi	<p>Descrivere i profili di utilizzo clinico della PET. Valutare la qualità dei dati disponibili rispetto all'uso della PET nei seguenti tumori: ca polmone non a piccole cellule, ca colon retto, melanoma, glioma, linfoma, ca testa e collo, sarcoma, ca ovaio, ca cervice, ca endometrio, ca esofago, ca stomaco.</p> <p>Rapporto commissionato dal Governo australiano.</p>	<p>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).</p>	<p>Descrivere e fornire raccomandazioni sui profili di utilizzo clinico della PET in oncologia, neurologia e cardiologia.</p>
Periodo considerato	<p>gennaio 1966 - marzo 2001</p>	<p>Aggiornamento della ricerca svolta dall'Agenzia danese di Technology Assessment (DACEHTA) - fino a ottobre 2001.</p>	<p>Aggiornamento (dal gennaio 1999) della bibliografia dei <i>report</i> HCFA e del Commonwealth of Australia.</p>
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	<p>Ricerca su vari database 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 database, DARE, EED, HTA) con definizione strategia esplicita. Ricerca su altri siti di TA segnalati.</p>	<p>Ricerca su vari database di studi primari e secondari (Medline, Embase, HTA database, Cochrane Library).</p>	<p>Ricerca su vari database di studi primari e secondari (Medline, Embase, Cancerlit, The Cochrane Library, HTA database).</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Commonwealth of Australia Report, 2001 (additional indications)	Health Technology Board of Scotland	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec
Criteri di inclusione/esclusione	Solo articoli in lingua inglese, completi (abstract 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 "reference standard".	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 e V = serie di casi valutati post-test o sia pre- sia 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 metanalisi quantitativa.	Formale metanalisi quantitativa.	Non applicabile
Analisi di sensitività	Non applicabile	Esclusione di studi che utilizzavano differenti definizioni per l'ingrossamento linfonodale.	Non applicabile

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

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 <i>panel</i> dell'Health Technology Board of Scotland. È tuttavia previsto un processo di "open consultation", 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.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	"Indicazioni per un uso appropriato della FDG-PET in Oncologia". Documento dell'ASO San Giovanni Battista di Torino, giugno 2004	Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology - A Systematic Review. ICES Investigative Report, April 2004	US Agency for Health Care Research and Quality (2004) Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular)
Definizione obiettivi	Il documento ha lo scopo di definire quali siano i quesiti clinici per i quali si possa ritenere appropriato, sulla base di criteri predefiniti, l'uso della FDG-PET in ambito oncologico.	Aggiornamento del rapporto pubblicato dalla stessa agenzia nel 2001, per valutare le applicazioni cliniche della PET in sei tipi di tumore: polmone, colon retto, testa e collo, mammella, linfoma, melanoma.	Valutare la <i>performance</i> della FDG-PET rispetto a - o in aggiunta a - tecniche tradizionali di diagnostica per immagini (es. TAC e risonanza magnetica) nella valutazione e <i>management</i> dei pazienti in 6 diversi tipi di tumore.
Periodo considerato	Questo rapporto si è basato sulla ricerca bibliografica effettuata nel rapporto 2002 dell'ASR Emilia-Romagna. La ulteriore ricerca delle fonti secondarie e dei rapporti di TA è stata limitata al periodo luglio 2002-aprile 2004.	Fino ad aprile 2004.	gennaio 1966 - aprile 2003
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerche nei database Medline, Embase, CRD dell'Università di York con esplicitazione di una strategia di ricerca; ricerca anche nei siti delle principali agenzie di TA. Identificati 11 rapporti di technology assessment e 5 metanalisi.	Non specificata	Ricerca su Medline con definizione esplicita della strategia. In totale, 226 referenze identificate.
Criteri di inclusione/esclusione	Non specificati	Studi in lingua inglese pubblicati su riviste <i>peer reviewed</i> , che riportano dati primari e che includono più di 12 individui.	Solo articoli in lingua inglese completi e pubblicate su riviste con revisione fra pari.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Valutazione qualità metodologica	Riportate le informazioni contenute nei vari rapporti di Technology Assessment.	Sì, con uno schema di grading (da 1 a 4) utilizzato dall'HTA britannico e dal Veteran Administration americano.	Sì: sono state considerate le caratteristiche operative del test, l'uso di un valido <i>gold standard</i> , la valutazione in cieco dei risultati, l'impatto sul <i>management</i> dei pazienti e sugli esiti clinici.
Modalità estrazione dati	Non applicabile	Estrazione effettuata da due revisori indipendenti (eventuali valutazioni contrastanti risolte per consenso). È stato deciso a priori di dare considerazione preferenziale agli studi con grado A e B.	Estratti dati sulle caratteristiche della popolazione studiata, sulle caratteristiche della PET e del/dei test diagnostici convenzionali, criteri per definire la positività del test.
Modalità combinazione dati	Non applicabile	Non applicabile	Non effettuata
Analisi di sensitività	Non applicabile	Non applicabile	Non applicabile
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Sì	No	Non specificato. Viene solo esplicitato che il rapporto è stato commissionato dal Centers for Medicare and Medicaid Services e preparato dal Duke Center for Clinical Health Policy Research and Evidence Practice Center.
Informazioni su performance del test	Riportati i dati di sensibilità e specificità dei vari rapporti di TA.	Riportati i dati di sensibilità, specificità e valori predittivi.	Dati di sensibilità e specificità.
Informazioni su impatto diagnostico	No	Discusse in modo qualitativo	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.
Informazioni cambiamenti management in funzione risultati PET	No	Discusse in modo qualitativo	Sì, discusse con riferimento alla qualità metodologica e alla numerosità degli studi.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	US Agency for Health Care Research and Quality (2004) FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma	Blue Cross Blue Shield Report on PET in Breast Cancer, 2003	Health Technology Board for Scotland (2002). Positron Emission Tomography (PET) imaging in cancer management: staging non-small cell lung cancer (NSCLC)
Definizione obiettivi	Valutare l'utilizzo della FDG-PET nella diagnosi, grading e <i>management</i> del sarcoma dei tessuti molli (STS).	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. Il presente rapporto, commissionato da Blue Cross Blue Shield, è un aggiornamento del rapporto realizzato nel 2001.	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).
Periodo considerato	Fino a novembre 2001.	gennaio 1966 - ottobre 2003	Aggiornamento della ricerca svolta dall'Agenzia Danese di Technology Assessment (DACEHTA) - fino a ottobre 2001.
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerca su Medline ed EMBASE con definizione esplicita della strategia. In totale, 20 studi selezionati su circa 200 referenze identificate.	Ricerca su Medline e Current Contents con definizione esplicita della strategia. Sono state identificate 20 referenze in più rispetto al precedente rapporto (2 anni prima).	Ricerca su vari database di studi primari e secondari (Medline, Embase, HTA database, Cochrane Library). Identificati 33 studi.
Criteri di inclusione/esclusione	Esclusi <i>case report</i> .	Solo articoli in lingua inglese, completi (abstract non accettati), che avevano incluso almeno 10 pazienti, e nei quali la PET veniva confrontata 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.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Valutazione qualità metodologica	No	Sì, mediante schema proposto dalla Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic tests: a) uso di un valido <i>gold standard</i> ; b) valutazione in cieco; c) prevenzione bias di selezione; d) descrizione della popolazione studiata; e) disegno prospettico.	No
Modalità estrazione dati	Estrate informazioni sul setting, sulle caratteristiche della popolazione, sulle caratteristiche tecniche della PET, sul <i>reference standard</i> , sul disegno dello studio, sulla cecità dei valutatori, sui valori di cut-off utilizzati in rapporto ai quesiti di studio e sui risultati di sensibilità e specificità.	Non specificata	Non descritta
Modalità combinazione dati	Non effettuata	Non applicabile	Formale metanalisi quantitativa.
Analisi di sensibilità	Sì (cambiando i valori di cut-off del SUV).	Non applicabile	Esclusione di studi che utilizzavano differenti definizioni per l'ingrossamento linfonodale.
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Non specificato	Consultati per la valutazione della letteratura ma non per derivare conclusioni o raccomandazioni.	Le conclusioni sono derivate dal <i>panel</i> dell'Health Technology Board of Scotland. È tuttavia previsto un processo di "open consultation", con la possibilità di inviare commenti al <i>panel</i> (che sono presi in considerazione, se appropriati).
Informazioni su performance del test	Dati di sensibilità e specificità.	Dati di sensibilità e specificità.	Costruzione di curve ROC complessive.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	US Agency for Health Care Research and Quality (2004) FDG-PET for the diagnosis and management of soft tissue sarcoma	Blue Cross Blue Shield Report on PET in Breast Cancer, 2003	Health Technology Board for Scotland (2002). Positron Emission Tomography (PET) imaging in cancer management: staging non-small cell lung cancer (NSCLC)
Informazioni su impatto diagnostico	Non discusse	Discussione basata su modelli (ipotesi) derivati dai dati di <i>performance</i> del test e di prevalenza pre-test della malattia	Discusse in modo qualitativo.
Informazioni cambiamenti <i>management</i> in funzione risultati PET	Non discusse	Non discusse	Discusse in modo qualitativo.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Health Technology Board for Scotland, 2002 Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management (lymphoma)	US Agency for Healthcare Research and Quality technology assessment Systematic review of Positron Emission Tomography for follow up of treated thyroid cancer (2002)	Blue Cross Blue Shield 2002. FDG PET to Manage Patients with an Occult Primary Carcinoma and Metastasis Outside the Cervical Lymph Nodes
Definizione obiettivi	Determinare l'accuratezza della FDG-PET nel rilevare malattia residua in seguito a chemioterapia in pazienti con linfoma (<i>re-staging</i>).	Valutare la <i>performance</i> diagnostica della PET e l'impatto sul <i>management</i> dei pazienti nella localizzazione o nello <i>staging</i> di tumori tiroidei precedentemente trattati (con sospetto di metastasi) per i quali le modalità standard di <i>imaging</i> non siano riuscite a localizzare le lesioni metastatiche. Valutare inoltre la <i>performance</i> diagnostica della PET e l'impatto sul <i>management</i> per lo <i>staging</i> iniziale dei pazienti nei tipi di tumori differenziati della tiroide che non assorbono iodio radioattivo.	Valutare le evidenze sull'uso della FDG-PET nel <i>management</i> dei pazienti con carcinoma esterno ai linfonodi cervicali che ha metastasizzato da un tumore primario occulto (OPT). In particolare sono state valutate 2 tipologie di pazienti con OPT: quelli eleggibili o non eleggibili per una terapia locale o regionale poiché è noto un solo sito <i>vs</i> più siti metastatici. Per ciascuno di questo gruppi, il rapporto considera tre usi potenziali della PET: a) in sostituzione; b) in aggiunta; c) dopo risultati negative da un <i>work up</i> diagnostico convenzionale.
Periodo considerato	Fino ad aprile 2002	1966 - settembre 2001	gennaio 1990 - settembre 2002

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricercati sia rapporti di technology assessment e revisioni sistematiche sia studi primari con una strategia di ricerca predefinita su Medline, Pre-Medline ed Embase, oltre che RCT in corso o non indicizzati su Cochrane Controlled Trials Register, Current Controlled Trials e sui siti di organizzazioni professionali. Sono inoltre state valutate le referenze di studi/rapporti pubblicati e sono stati contattati esperti per il reperimento di altre fonti e di letteratura non pubblicata. Sono stati selezionati 14 studi.	Ricerca in Medline, Biosis e CancerLIT; sono state inoltre valutate le referenze citate negli articoli reperiti. Identificati 19 studi.	Ricerca su Medline con definizione esplicita della strategia: Ricerca su Current Contents e valutazione delle referenze dei principali documenti. Identificati 4 studi.
Criteri di inclusione/esclusione	Studi che non utilizzano una tecnologia standard (NaI o gamma camera PET), che riguardano solo l'accuratezza della scannerizzazione con gallio 67; sono inoltre state escluse pubblicazioni multiple.	Inclusi studi che riportassero dati sulla <i>performance</i> diagnostica della PET e/o dati su esiti clinici nella popolazione di interesse. Esclusi gli studi con meno di 10 soggetti.	Studi pubblicati su riviste con revisione fra pari (abstract non accettati), con <i>reference standard</i> isto-patologico, con almeno 5 pazienti inclusi, con FDG come radiotracciante.
Valutazione qualità metodologica	No	Discussa in modo qualitativo. Nessuno studio è stato tuttavia escluso in base alla qualità metodologica.	Non discussa in modo sistematico.
Modalità estrazione dati	Non descritta	Estrate informazioni sul setting, sulle caratteristiche della popolazione, sul <i>reference standard</i> , sul disegno dello studio, sulla cecità dei valutatori, sui valori di <i>cut off</i> utilizzati in rapporto ai quesiti di studio e sui risultati di sensibilità e specificità.	Non specificata.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Health Technology Board for Scotland, 2002 Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management (lymphoma)	US Agency for Healthcare Research and Quality technology assessment Systematic review of Positron Emission Tomography for follow up of treated thyroid cancer (2002)	Blue Cross Blue Shield 2002. FDG PET to Manage Patients with an Occult Primary Carcinoma and Metastasis Outside the Cervical Lymph Nodes
Modalità combinazione dati	Formale metanalisi quantitativa.	Quando possibile sono stati riportati graficamente i dati di <i>performance</i> del test per effettuare una valutazione visiva e sono stati calcolati dei valori combinati di sensibilità e specificità.	Non applicabile
Analisi di sensitività	No	No	Non applicabile
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	Sì	No	Questo rapporto è stato sviluppato da un <i>Medical Advisory Panel</i> che verosimilmente comprendeva clinici esperti della materia
Informazioni su <i>performance</i> del test	Dati di sensibilità e specificità.	Combinazione dei dati di sensibilità e specificità e costruzione di curve ROC.	Non discusse
Informazioni su impatto diagnostico	Sì, discusse in modo qualitativo.	Sì	% di nuove lesioni individuate
Informazioni cambiamenti <i>management</i> in funzione risultati PET	No	Sì	Sì

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Bastiannet E <i>et al.</i> The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 30: 83-101, 2004	Gould MK <i>et al.</i> Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis <i>Ann Intern Med</i> 139 (11): 879-892, 2003 Dec 2	Tolozan E <i>et al.</i> Noninvasive clinical staging of non-small cell lung cancer: radiographic and clinical evaluation of intra- and extra-thoracic disease. <i>Chest</i> 123: 137S-146S, 2003
Definizione obiettivi	Valutare il valore diagnostico della FDG-PET nel rilevamento, grading e risposta alla terapia dei sarcoma ossei e dei tessuti molli.	Confrontare l'accuratezza diagnostica della FDG-PET e della TAC per lo <i>staging</i> mediastinico in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule e per determinare se i risultati del test (sensibilità e specificità) dipendono dalla presenza di linfonodi <input type="checkbox"/> eline <input type="checkbox"/> initi ingrossati alla TAC	Determinare la <i>performance</i> diagnostica della PET, risonanza magnetica, TAC ed endoscopia a ultrasuoni per lo <i>staging</i> del mediastino, e valutare l'accuratezza della valutazione clinica (ad. Es. sintomi, o risultati di analisi del sangue di routine) nel predire la malattia metastatica in pazienti in cui è diagnosticato un tumore non a piccole cellule o a piccole cellule
Periodo considerato	1990 - giugno 2002	Fino a marzo 2003.	Gennaio 1991 - luglio 2001
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerche nei database Medline, Embase e Cochrane più valutazione delle referenze dei documenti principali. Identificati 29 studi.	Ricerche sistematiche nei database MEDLINE, Embase, Biosis e CancerLit, oltre che ricerche nelle referenze bibliografiche di revisioni e documenti di rilievo.	Ricerche sistematiche nei database MEDLINE, HealthStar, e nella Cochrane, oltre che ricerche nelle referenze bibliografiche di revisioni e documenti di rilievo. Identificati 39 studi.
Criteri di inclusione/esclusione	Quattro revisori hanno valutato i titoli degli abstract per l'eventuale inclusione. Esclusi case reports, revisioni, editoriali e studi nei quali non fosse stato utilizzato l'FDG come radiofarmaco.	Inclusi studi (non <i>abstract</i>) pubblicati in qualsiasi lingua, con almeno 10 pazienti di cui almeno 5 con metastasi linfonodali.	Sono stati selezionati studi pubblicati su riviste <i>peer reviewed</i> , con più di 20 pazienti e nei quali era esplicitata una conferma istologica dei risultati. Sono state escluse le eventuali pubblicazioni multiple

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Valutazione qualità metodologica	Sì, valutata in modo indipendente da tre revisori in base ai criteri del Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests. In caso di disaccordo fra i valutatori, veniva raggiunto un consenso in seguito al confronto e alla discussione delle aree di disaccordo.	Utilizzata una <i>check list</i> che esamina 7 aspetti relative alla qualità metodologica: qualità tecnica del test indice (PET), qualità tecnica dello standard di riferimento, valutazione indipendente dei 2 test, descrizione della popolazione studiata, modalità di reclutamento, dimensioni del campione, unità di analisi.	No
Modalità estrazione dati	Realizzata da un revisore con un modulo standardizzato.	Solo per gli articoli in inglese, due revisori hanno valutato gli articoli in modo indipendente e le valutazioni contrastanti sono state risolte per consenso. Sono stati raccolti dati sulle caratteristiche dei pazienti, la prevalenza del coinvolgimento linfonodale maligno, e la sensibilità e specificità della FDG-PET e della TAC nell'identificazione dei linfonodi maligni.	È stato considerato solo il coinvolgimento mediastinico nodale (stadi N2 e N3) come "positivi" per la malattia, coerentemente ai criteri rivisti nel 1997 sullo <i>staging</i> del tumore polmonare. I pazienti con stadio IV (clinico o istopatologico) sono stati esclusi dal calcolo delle caratteristiche operative se lo stadio nodale non era descritto.
Modalità combinazione dati	Formale metanalisi quantitativa.	Formale metanalisi quantitativa.	Formale metanalisi quantitativa.
Analisi di sensitività	No	Analisi predefinite sull'effetto di: anno di pubblicazione, lingua, vari aspetti relativi alla qualità degli studi. È stato fatto un test per il <i>publication bias (funnel plot)</i> .	No
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	No	No	No

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Bastiannet E <i>et al.</i> The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 30: 83-101, 2004	Gould MK <i>et al.</i> Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis <i>Ann Intern Med</i> 139 (11): 879-892, 2003 Dec 2	Tolozan E <i>et al.</i> Noninvasive clinical staging of non-small cell lung cancer: radiographic and clinical evaluation of intra- and extra-thoracic disease. <i>Chest</i> 123: 137S-146S, 2003
Informazioni su <i>performance</i> del test	Dati di sensibilità e specificità	Riportati i dati di sensibilità e specificità e le curve ROC complessive	Riportati i dati di sensibilità e specificità e le curve ROC complessive
Informazioni su impatto diagnostico	No	No	No
Informazioni cambiamenti <i>management</i> in funzione risultati PET	No	No	No

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Kinkel K <i>et al.</i> Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. <i>Radiology</i> 224: 748-756, 2002
Definizione obiettivi	Confrontare, attraverso una metanalisi, diverse metodologie di diagnostica per immagini: ultrasonografia, TAC, risonanza magnetica, FDG-PET, nel rilevamento di metastasi epatiche da tumori del colon retto, stomaco ed esofago.
Periodo considerato	dicembre 1985 - dicembre 2000
Modalità ricerca delle fonti e numero di studi identificati	Ricerche nel database Medline con esplicitazione della strategia di ricerca. Identificati 9 studi sulla PET, 9 su ultrasonografia, 25 su TAC e 11 su risonanza magnetica
Criteri di inclusione/esclusione	Inclusi articoli in inglese, tedesco, francese, italiano e spagnolo con dati primari; esclusi revisioni e <i>case report</i> . Sono stati successivamente analizzati gli studi con un <i>reference standard</i> istopatologico, con interpretazione in cieco dei reperti, con utilizzo del FDG. Sono stati inoltre esclusi gli studi con dati pubblicati più volte.
Valutazione qualità metodologica	Sì, con uno schema a tre punti (1-3) in base alla presenza di criteri di inclusione ben definiti, criteri diagnostici ben definiti per l'interpretazione delle immagini, e coerenza dei dati presentati.
Modalità estrazione dati	Estrazione effettuata da due revisori indipendenti (eventuali valutazioni contrastanti risolte per consenso).
Modalità combinazione dati	Formale metanalisi quantitativa

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Analisi di sensitività	Dati stratificati in base ai valori di specificità (<85%, tra 85% e 95%, e uguale o superiore a 95%). Sono state effettuate analisi anche escludendo gli studi con specificità <85%.
Inclusione parere esperti nella valutazione o raccomandazioni	No
Informazioni su <i>performance</i> del test	Dati di sensibilità e specificità
Informazioni su impatto diagnostico	No
Informazioni cambiamenti <i>management</i> in funzione risultati PET	No

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

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, 2000 - Non Small Cell Lung Cancer, <i>staging</i>
Numero studi	14
Numero pazienti	Range: 18-109
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 67-98% Specificità: 86-100%
Impatto sul <i>management</i>	Istologia o chirurgia (non indicato in 3 studi)
Impatto sull' <i>outcome</i>	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 status modificato N3
Raccomandazioni/conclusioni	Non esistono evidenze dirette
	Appropriato, nonostante il miglioramento nell'accuratezza diagnostica sia difficile da quantificare dato che la qualità metodologica degli studi primari è molto variabile

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, 2000 Non Small Cell Lung Cancer, ricerca metastasi a distanza nei pazienti candidati alla chirurgia
Numero studi	3
Numero pazienti	<i>Range: 27-110</i>
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 90-100% Specificità: 80-98%
Impatto sul <i>management</i>	Istologia o rx o TAC o <i>follow up</i> (anche combinati)
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non esistono evidenze dirette ma l'uso della PET potrebbe evitare la chirurgia ove si rilevassero metastasi a distanza
Raccomandazioni/conclusioni	Non esistono evidenze dirette
	Appropriato, nonostante il miglioramento nell'accuratezza diagnostica sia difficile da quantificare dato lo scarso numero e la variabile qualità metodologica degli studi primari.

Agenzia	Meta-analisi. JAMA 2001 (noduli polmonari)
Numero studi	40
Numero pazienti	Non dichiarato (inclusi solo studi con almeno 10 pazienti con noduli polmonari o almeno 5 pazienti con lesioni maligne)
Combinazione dati	Sì (costruita una curva ROC complessiva)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 96,8% Specificità: 77,8%
Impatto sul <i>management</i>	Non indicato (6 studi non avevano un <i>reference standard</i> "adeguato")
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non applicabile
Raccomandazioni/conclusioni	Non applicabile
	Non applicabile

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Agenzia	Rapporto HCFA. marzo 2000 - Non small cell
Numero studi	Non dichiarato
Numero pazienti	Non dichiarato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Non dichiarato
Impatto sul <i>management</i>	Non dichiarato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non dichiarato
Raccomandazioni/conclusioni	Non dichiarato
	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 et al del 1999)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Health Technology Board of Scotland. Non Small Cell Lung Cancer, <i>staging</i>
Numero studi	Non dichiarato
Numero pazienti	Non dichiarato
Combinazione dati	Sì (costruite curve ROC)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Negativi alla TAC: sensibilità = 0,86; specificità = 0,9 • Positivi alla TAC: sensibilità = 0,92; specificità = 0,76
Impatto sul <i>management</i>	Mediastinoscopia, istologia, patologia, chirurgia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Due studi utilizzano un disegno controllato randomizzato per valutare questa dimensione, ma giungono a conclusioni contrastanti.
Raccomandazioni/conclusioni	Due studi (gli stessi di cui sopra) utilizzano un disegno controllato randomizzato per valutare questa dimensione, ma non valutano la qualità della vita.
	<p>La PET rappresenta una metodologia diagnostica sicura (senza evidenti effetti collaterali), con migliore <i>performance</i> 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.</p> <p>Non è possibile trarre conclusioni definitive sul cambiamento nel <i>management</i> dei pazienti, né sul miglioramento degli esiti clinici e della prognosi.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec. Nodulo polmonare solitario
Numero studi	La valutazione è basata sui rapporti HCFA e Commonwealth of Australia
Numero pazienti	Non dichiarato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 90-92% Specificità: 83-90%
Impatto sul <i>management</i>	Non dichiarato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Potenzialmente, evitare la biopsia transtoracica (non viene specificato in quale percentuale di casi)
Raccomandazioni/conclusioni	Non specificato
	La PET è giudicata utile nel differenziare le lesioni benigne da quelle maligne e il relativo utilizzo è riconosciuto come appropriato

Agenzia	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec Staging di metastasi mediastinali e distanti
Numero studi	La valutazione è basata sui rapporti HCFA e Commonwealth of Australia. Sono state individuate altre sei referenze
Numero pazienti	Referenze aggiuntive: da 25 a 105 pazienti
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Rispetto a TAC: miglioramento della sensibilità >10%, della specificità da 0 a +25%
Impatto sul <i>management</i>	Mediastinoscopia, broncoscopia (seguita da toracotomia), istopatologia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Potenzialmente, migliorare il <i>management</i> del paziente nel breve termine ed evitare l'intervento chirurgico (non viene però specificato in quale % di casi)
Raccomandazioni/conclusioni	Non specificato
	La PET è giudicata utile nello <i>staging</i> , grazie alla maggiore sensibilità e ad una specificità uguale o superiore, facilitando il <i>management</i> del paziente nel breve termine

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec Valutazione del tumore residuo o delle recidive
Numero studi	La valutazione si è basata sui rapporti HCFA e Commonwealth of Australia
Numero pazienti	Non dichiarato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sulla base dello studio di Bury <i>et al</i> (1999 - citato dal report HCFA): - sensibilità: 100% - specificità: 90%
Impatto sul <i>management</i>	Non dichiarato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non dichiarato
Raccomandazioni/conclusioni	Non dichiarato
	La PET è potenzialmente utile per questa indicazione (maggiori evidenze sarebbero necessarie, esiste solo uno studio)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality (2004)
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> alla diagnosi: 5 • Risposta a terapia: 2 • Diagnosi in pazienti con sindrome paraneoplastica: 1
Numero pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> alla diagnosi: 124 • Risposta a terapia: 61 • Diagnosi in pazienti con sindrome paraneoplastica: 43
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference</i> standard	<p><i>Staging alla diagnosi</i> - solo per 2 studi è stato possibile paragonare la PET con un altro test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità (<i>vs</i> TAC): 100% <i>vs</i> 65-93% • specificità (<i>vs</i> TAC): 100% <i>vs</i> 90-100% <p><i>Risposta alla terapia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità (<i>vs</i> TAC) 100% <i>vs</i> 90% • specificità (<i>vs</i> TAC) 80% <i>vs</i> 40% <p><i>Diagnosi in pazienti con sindrome paraneoplastica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 90% • specificità 90%
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<p><i>Staging alla diagnosi:</i> dati contrastanti (1 studio sensibilità = TAC, 1 studio sensibilità > TAC)</p> <p><i>Risposta a terapia:</i> dati insufficienti per la mancanza di dati comparativi su <i>performance</i> di TAC/risonanza magnetica; viene suggerito un possibile ruolo per la PET</p> <p><i>Diagnosi in pazienti con sindrome paraneoplastica:</i> dati insufficienti (mancano un test di confronto, criteri per categorizzare i risultati della PET come positivi/negativi e i campioni degli studi sono piccoli; viene suggerito un possibile ruolo per la PET</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	ICES Canada (aprile 2004)
Numero studi	Nodulo polmonare solitario: 4 (grado B) <i>Staging</i> mediastino: 13 (11 grado B, 2 grado A) Malattia residua/ricorrenza: 1(B) Metastasi ossee: 1(B) Versamento pleurico: 1 (B) Risposta a terapia/sopravvivenza: 1 (B) Valutazione pre-operatoria: 1 (A)
Numero pazienti	Nodulo polmonare solitario: 338 <i>Staging</i> mediastino: 1233 Malattia residua/ricorrenza: 58 metastasi ossee: 110 Versamento pleurico: 35 Risposta a terapia/sopravvivenza: 73 Valutazione pre-operatoria: 188
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<p><i>Nodulo polmonare solitario</i> (vs TAC/istologia): sensibilità 86-100%, specificità 40-90%</p> <p><i>Staging mediastino:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibilità 61-98% (PET) vs 20-72% (TAC); - specificità 71-100% (PET) vs 60-90% (TAC) <p><i>Malattia residua/ricorrenza</i> (vs TAC): sensibilità 100 vs 69%; specificità 98 vs 98%</p> <p><i>Metastasi ossee</i> (vs scintigrafia): sensibilità 90 vs 90%, specificità 98 vs 61%</p> <p><i>Versamento pleurico</i> (<i>gold standard</i>: citologia/istologia): sensibilità 89%, specificità 94%</p> <p><i>Risposta a terapia/sopravvivenza:</i> rispetto alla TAC, la PET è superiore nella valutazione della risposta alla terapia ($p < 0,001$), e quindi è un migliore predittore di sopravvivenza</p>
Impatto sul <i>management</i>	1 RCT dimostra una riduzione delle toracotomie del 20%

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none">• Staging: la PET è più efficace della TAC per predire lo stato istopatologico dei linfonodi mediastinici, per evidenziare l'interessamento pleurico e la presenza di versamento pleurico maligno• L'uso della PET potrebbe rendere inutile la mediastinoscopia nei gruppi che usano questa procedura; i gruppi che non usano la mediastinoscopia ma operano i pazienti con TAC negativa potrebbero ridurre il numero di toracotomie• Recidive: la PET evidenzia con più accuratezza la presenza di malattia residua o di una recidiva e di MTS ossee• Risposta a terapia/sopravvivenza: la PET predice la sopravvivenza meglio della TAC

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Health Technology Board of Scotland (2002, non small cell lung cancer)
Numero studi	33 (<i>staging</i> mediastinico) 19 (metastasi distanti)
Numero pazienti	ND
Combinazione dati	Sì
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Pazienti con TAC positiva (n=357): sensibilità 92%, specificità 76% Pazienti con TAC negativa (n=547): sensibilità 86%, specificità 90%
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<p>Rispetto alla TAC, la PET ha migliore <i>performance</i> diagnostica nello <i>staging</i> del NSCLC - sia per lo <i>staging</i> mediastinico che per la valutazione delle metastasi extratoraciche in pazienti potenzialmente operabili. Va tuttavia notato che la stima della specificità della PET è solo del 76% (1 paziente su 4 risulta falso positivo). Gli studi a supporto sono di dimensioni limitate e focalizzano generalmente su casistiche selezionate, ma forniscono risultati sostanzialmente in accordo.</p> <p>Esistono alcune evidenze che la PET possa determinare un cambiamento del <i>management</i>. Ci sono tuttavia solo due studi che considerano questo aspetto (uno solo pubblicato su una rivista peer review - l'altro è un abstract) con risultati contraddittori e che suggeriscono che il valore della PET dipende dalle casistiche studiate. Altri possibili utilizzi della PET come definire la prognosi e valutare la risposta al trattamento mancano al momento di una base di evidenza.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Revisione sistematica	Gould MK <i>et al.</i> Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i>, 139 (11): 879-892, 2003 Dec 2
Numero studi	39 (<i>staging</i> mediastinico)
Numero pazienti	1.959
Combinazione dati	Sì (metanalisi)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	(valori mediani): PET (tutti gli studi): sensibilità 85%, specificità 90% PET (12 studi con 214 pazienti con TAC positiva per linfonodi ingrossati): sensibilità 100%, specificità 78%; PET (14 studi con 479 pazienti con TAC negativa per linfonodi ingrossati): sensibilità 82%, specificità 93% TAC: sensibilità 61%, specificità 79%
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	La FDG-PET è più accurata della TAC per lo <i>staging</i> mediastinico; risulta tuttavia avere una peggiore specificità (anche se la sensibilità è migliore) nel caso la TAC mostri linfonodi mediastinici ingrossati. Considerando le conseguenze negative di risultati falso positivi (mancata opportunità di cura chirurgica) una biopsia mediastinica dovrebbe essere comunque eseguita. Se la PET è negativa la decisione di eseguire una biopsia o l'intervento chirurgico dovrebbe essere guidata dalla probabilità a priori, la presenza o l'assenza di linfonodi ingrossati, il rischio chirurgico e le preferenze del paziente

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Revisione sistematica	Tolosa E <i>et al.</i> Noninvasive clinical staging of non-small cell lung cancer: radiographic and clinical evaluation of intra- and extra-thoracic disease. <i>Chest</i>, 123: 137S-146S, 2003
Numero studi	<i>Staging</i> mediastinico: 18 studi (confronto con i dati della TAC - 20 studi - della TAC + PET - 3 studi - e dell'endoscopic ultrasound o EUS - 5 studi)
Numero pazienti	1.045 (TAC = 3.438, EUS = 163, TAC + PET = 152)
Combinazione dati	Sì
Risultati <i>performance</i> del test	<ul style="list-style-type: none"> • PET: sensibilità 84% (95% CI 78-89), specificità 89% (95% CI 83-93) • TAC: sensibilità 57% (95% CI 49-66), specificità 82% (95% CI 77-86) • EUS: sensibilità 78% (95% CI 61-89), specificità 71 (95% CI 56-82) • TAC + PET: sensibilità 78-93% (<i>range</i>); specificità 82-89%
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia, <i>follow up</i> clinico
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • La PET è più accurata della TAC o dell'EUS nel rilevamento delle metastasi mediastiniche. Il valore predittivo negativo per la valutazione clinica di metastasi cerebrali, addominali e ossee è superiore al 90%, il che suggerisce comunque che utilizzare routinariamente l'<i>imaging</i> sui pazienti asintomatici con tumore polmonare potrebbe non essere necessario. • Sono necessari studi prospettici che definiscano meglio la popolazione studiata e che utilizzino migliori standard di riferimento, per calcolare il reale valore predittivo negativo della valutazione clinica.

Tabella 3. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nelle neoplasie polmonari

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>J Clin Oncol</i> 2004; 22: 3248-3254	Positron emission tomography in limited-stage small cell lung cancer: a prospective study	24	Valutare quanto spesso la PET rileva tumore polmonare a piccole cellule (SCLC) a stadio esteso in pazienti che si suppone abbiano una malattia a stadio limitato	PET ha determinato una modifica della stadiazione in 3 pazienti su 24 (12,5%) da malattia limitata a malattia estesa; in 2 casi l' <i>upstage</i> era giusto, in un caso era sbagliato (VPP 66,7%). La PET ha identificato metastasi nodali non sospettate in 6 casi (25%)	Cambiamento del piano radioterapeutico nei 6 pazienti (25%) con metastasi nodali identificate dalla PET.	La FDG-PET sembra avere rilevanza nello <i>staging</i> iniziale e nella pianificazione del trattamento di pazienti con presunta malattia a stadio limitato anche se i casi positivi alla PET andrebbero confermati tramite biopsia o ulteriori esami prima di modificare il piano terapeutico.
<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004; 59: 78-86	Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer.	26	Valutare l'impatto della simulazione di trattamento con FDG-PET e TAC sulla definizione del volume di radioterapia e il profilo di tossicità rispetto alla simulazione con TAC da sola in pazienti con tumore polmonare non small cell (NSCLC).	La FDG-PET modifica stadiazione tumorale in 8/26 casi (31%). La PET rileva 2 metastasi a distanza non rilevate dalla sola TAC. In 14/24 (58%) pazienti che in base alla PET/TAC vengono destinati alla radioterapia tridimensionale (3DCRT) la PET altera sostanzialmente la definizione del volume tumorale (GTV) riducendolo in 3 casi (atelettasie) e incrementandolo in 11 casi (in 10 casi per la presenza di noduli e in 1 caso per un focolaio tumorale distinto).	I 2 pazienti. con metastasi a distanza hanno ricevuto radioterapia palliativa. I 3 pazienti. con atelettasie ricevono una dose radiante ridotta (con conseguente riduzione della tossicità) mentre gli 11 pazienti con noduli o altri foci polmonari rilevati dalla PET associata alla TAC ricevono una dose radiante maggiore ai polmoni e all'esofago.	L'associazione della FDG-PET alla TAC in fase di pianificazione della radioterapia in pazienti con NSCLC modifica il <i>management</i> in 16/26 (61,5%) casi con miglior definizione del GTV nel 58% dei casi. Non è possibile concludere nulla rispetto all'impatto sulla mortalità/morbilità dal momento che lo studio non riporta il <i>follow up</i> di questi pazienti.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2004; 31: 1614-1620	Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer.	120	Valutare l'impatto della FDG-PET sulla stadiazione primaria di pazienti con tumore polmonare a piccole cellule (SCLC).	La FDG-PET modifica la stadiazione tumorale in 14/120 casi (11,6%). In 13 casi il cambio di stadiazione è corretto (10 pazienti <i>upstage</i> per malattia estesa, 3 casi <i>downstage</i> per non conferma di metastasi nelle surrenali), mentre in 1 caso il cambio è sbagliato: non identifica metastasi cerebrali. La sensibilità della PET è superiore a quella della TAC per l'identificazione di linfonodi patologici extratoracici (sensibilità 100% <i>vs</i> 70%; specificità 98% <i>vs</i> 94%) e di metastasi a distanza (sensibilità 98% <i>vs</i> 83%; specificità 92% <i>vs</i> 79%), mentre è inferiore alla TAC/RMN per l'identificazione delle metastasi cerebrali (sensibilità 46% <i>vs</i> 100%; specificità 97% <i>vs</i> 100%).	I 10 pazienti correttamente riclassificati (da malattia locale a malattia estesa) ricevono solo chemioterapia anziché radio+chemioterapia combinata. I 3 pazienti correttamente riclassificati da malattia estesa a malattia locale ricevono invece radiochemioterapia. Si ha un cambiamento terapeutico (errato) anche nel paziente in cui non viene identificata la metastasi cerebrale (falso negativo).	L'uso della FDG-PET per la stadiazione di SCLC sembra migliorare la valutazione dell'addome, delle ossa e del midollo mentre non è sensibile e specifica per quanto riguarda la valutazione del cervello. Gli autori propongono di passare dall'uso routinario di TAC addome, scintigrafia ossea e biopsia midollare ad una strategia diagnostica che combina la TAC torace, la RMN cerebrale e una total body FGD-PET. Non è possibile concludere nulla rispetto all'impatto sulla mortalità/morbidità dal momento che lo studio non riporta il <i>follow up</i> di questi pazienti.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p>AJR 2004; 182: 1129-1132</p>	<p>False negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications</p>	<p>20</p>	<p>Valutare la stadiazione e l'esito clinico di pazienti con tumore primario localizzato ai polmoni con una FDG-PET negativa al momento della diagnosi. Studio retrospettivo</p>	<p>Stadiazione 18/20 pazienti furono stadati prima della chirurgia: 14 (70%) pazienti erano T1N0M0 mentre 4 (20%) erano T2N0M0. Al momento dell'intervento in 1 paziente (5%) sono state trovate metastasi polmonari. In tutti i pazienti la chirurgia è stata curativa e non hanno ricevuto RT o CT. 15/18 pazienti erano seguiti con <i>follow up</i> medio di 24 mesi (2-61 mesi) e nessuno ha presentato ricadute.</p>	<p>ND</p>	<p>Le lesioni polmonari primarie non evidenziate dalla PET sembrano in generale avere una buona prognosi essendo localizzate, senza metastasi o interessamento linfonodale, ma la natura retrospettiva dello studio ne limita la validità.</p>
---------------------------------	---	-----------	---	--	-----------	--

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>J Nucl Med</i> 2003; 44: 1911-1917	Whole body 18F-FDG-PET improves the management of patients with small cell lung cancer.	42	Valutare l'impatto della FDG-PET whole body nella stadiazione e <i>management</i> dei pazienti con tumore polmonare a piccole cellule (SCLC). Comparazione con la valutazione clinica e radiologica convenzionale (TAC, RMN e scintigrafia ossea). Studio retrospettivo basato sulla revisione della cartelle cliniche.	La FDG-PET identifica nella fase di stadiazione iniziale 8 casi (19%) di foci tumorali non rilevati dalla radiologia tradizionale. La PET modifica la stadiazione in 4 casi (in 3 casi da malattia limitata a malattia estesa e in 1 caso da malattia estesa a malattia limitata). Nella fase di ristadiatione la PET ha 1 FN. La PET non rileva metastasi cerebrali in 2 casi su 3.	La FDG-PET modifica correttamente il <i>management</i> di 12/42 pazienti (29%), 9 nella fase di stadiazione iniziale e 3 nella fase di ristadiatione. In 1 caso (2,3%) invece la modifica di terapia è errata (FN, sospensione della chemioterapia, dopo 3 settimane emottisi e necessità di radioterapia). In 8 casi si cambia la radioterapia (in 3 casi si cancella la radioterapia adiuvante, in 3 casi vengono modificati il campo e in 2 casi il volume della radioterapia). In 1 caso viene eseguita la resezione chirurgica del tumore. La chemioterapia viene sospesa in 2 pazienti e ripresa in 1 paziente.	La FDG-PET è utile nelle fasi di stadiazione e ristadiatione dei pazienti con SCLC ma non può sostituire la radiodiagnostica tradizionale soprattutto nell'identificare le metastasi cerebrali.

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

Agenzia	Meta-analisi. Huebner <i>et al.</i> (J Nucl Med 2000). Recidiva
Numero studi	11
Numero pazienti	<i>Range</i> : 18-127
Combinazione dati	Sì, ma con metodologia non corretta (somma algebrica dei risultati)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<i>Range</i> sensibilità: 90-100% <i>Range</i> specificità: 67-100%
Impatto sul <i>management</i>	istologia
Impatto sull' <i>outcome</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)
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	La PET appare di potenziale beneficio (questa affermazione non è tuttavia adeguatamente supportata dai dati disponibili)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, 2000. Recidiva
Numero studi	2 (Valk <i>et al.</i> 1999 e Flamen <i>et al.</i> 1999)
Numero pazienti	155 + 103
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Studio Valk: sensibilità 95%, specificità 100% Studio Flamen: sensibilità +4%, specificità +5% (rispetto a TAC)
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato (specificati solo i confronti effettuati, non il <i>gold standard</i>)
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non riportati i dati
Raccomandazioni/conclusioni	Non riportati i dati
	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)

Agenzia	Rapporto HCFA. marzo 2000 (recidiva)
Numero studi	6
Numero pazienti	> 10 per studio
Combinazione dati	Sì (effettuata nella revisione Blue Cross Blue Shield che non è tuttavia disponibile). Non specificati i metodi
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	sensibilità: 96% - specificità: 98% Se probabilità pre-test= 69%, VPN = 92% (8% di recidive non rilevate)
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	NO
Raccomandazioni/conclusioni	Potrebbe esserci nel caso del rilevamento di metastasi extra-pelviche
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging</i> di malattia epatica ed extraepatica)
Numero studi	1 (Abdel-Nabi <i>et al.</i> , 1998)
Numero pazienti	48 pazienti consecutivi
Combinazione dati	Non applicabile
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Metastasi epatiche: sensibilità 88%, specificità 100% Metastasi extraepatiche: sensibilità 29%, specificità 96%
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non specificato
Raccomandazioni/conclusioni	Non specificato
	Rimborsabile (solo sulla base delle evidenze presentate nello studio di Abel-Nabi <i>et al.</i>)
Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (recidiva di malattia epatica ed extraepatica)
Numero studi	1 (Valk <i>et al.</i> , 1999). Effettuano PET tutti i pazienti con TAC positiva (indipendentemente dal livello CEA)
Numero pazienti	155
Combinazione dati	Non applicabile
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Non specificata
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	10 pazienti con metastasi a distanza hanno evitato la chirurgia, 2 pazienti senza tumore l'hanno ritardata (<i>follow up</i>)
Raccomandazioni/conclusioni	Non specificato
	Rimborsabile (solo sulla base delle evidenze presentate nello studio di Valk <i>et al.</i>)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Rilevamento di metastasi epatiche ed extraepatiche nei casi di sospetta recidiva locale</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
Numero pazienti	<i>Range</i> : 43-100 (4 nuovi studi)
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 100% <i>Range</i> specificità: 98-100%
Impatto sul <i>management</i>	Patologia, <i>follow up</i> , TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica, Rx torace
Impatto sull' <i>outcome</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)
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione. I nuovi studi supportano le conclusioni dei rapporti del Commonwealth of Australia e dell'HCFA

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Recidive: rilevamento e distinzione di lesioni post-operative e valutazione del sito della recidiva</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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> 71-100 (2 nuovi studi)
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 98% Specificità: 90%
Impatto sul <i>management</i>	TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica, rx torace
Impatto sull' <i>outcome</i>	No
Raccomandazioni/conclusioni	No
	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

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Agenzia	ICES (CANADA 2004)
Numero studi	3
Numero pazienti	34-71
Combinazione dati	no
Risultati <i>performance</i> del test	<ul style="list-style-type: none">• Rilevamento metastasi epatiche con la PET: sensibilità 93-100%; specificità 57-98%• TAC: sensibilità 87%; specificità 91%
Tipo di <i>reference</i> standard	Istologia, valutazione clinica
Impatto sul <i>management</i>	La PET potrebbe lievemente ridurre il numero di laparotomie. Un singolo studio riporta che il <i>management</i> è stato modificato dai risultati della PET nel 29% dei pazienti
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	Non è chiaro se la PET possa utilmente sostituire altre tecniche diagnostiche

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Revisione sistematica	Kinkel K <i>et al.</i> Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. <i>Radiology.</i> 2002; 224: 748-756
Numero studi	32
Numero pazienti	423
Combinazione dati	Sì
Risultati <i>performance</i> del test	Negli studi con specificità >85%, la sensibilità dei vari test è la seguente: <ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografia: 55% • TAC: 72% • Risonanza magnetica: 76% • PET: 90%
Tipo di <i>reference</i> standard	istologia
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	A pari specificità, la PET è la tecnica diagnostica non invasiva più sensibile nel rilevamento di metastasi epatiche da tumori del colon, gastrici ed esofagei. La PET può essere soprattutto utile nei pazienti con innalzamento dei livelli di CEA e standard <i>imaging</i> negativo quando è programmata la resezione epatica. Tali conclusioni si basano sulla <i>performance</i> diagnostica e non si giovano comunque di dati di impatto (sul <i>management</i> e sull' <i>outcome</i> clinico)

Tabella 5. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel tumore del colon retto

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Int J Radiation Oncology Biol Phys</i> 2004; 58: 528-535	F-FDG positron emission tomography staging and re-staging in rectal cancer treated with preoperative chemo-radiation	25	Valutare le informazioni supplementary fornite dal FDG-PET in pazienti con tumore rettale localmente avanzato sia nella fase iniziale di <i>staging</i> che nella valutazione dei cambi indotti nel tumore dalla chemioterapia pre-operatoria (<i>re-staging</i>)	1/25 pazienti ha una PET positiva per lesione epatica in fase di <i>staging</i> . 1/25 pazienti ha una PET positiva per lesione epatica in fase di <i>re-staging</i> . La PET mostra una riduzione statisticamente significativa della SUV max dopo chemioterapia pre-operatoria. Una SUV max <6 nella fase di <i>staging</i> correla con miglior sopravvivenza a 3 anni (93% vs 60%)	ND	FDG-PET è in grado di rilevare 2 casi di lesione epatica non rilevati dal normale <i>staging</i> e <i>re-staging</i> ma non possiamo concludere nulla rispetto all'impatto sulla malattia visto che non è stato implementato/ pianificato alcun intervento/ cambio <i>management</i> . La FDG-PET nella fase di <i>staging</i> può servire come fattore prognostico per la sopravvivenza a 3 anni
<i>Dis Colon Rectum</i> 2004; 47: 451-458	Does Positron Emission Tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment.	46	Valutare l'impatto della PET in aggiunta alla diagnostica convenzionale sul <i>management</i> del tumore primitivo del retto. <i>Follow up</i> medio 12 mesi (1-44).	La FDG-PET modifica la stadiazione del tumore in 16/46 (35%) pazienti: in 11 casi si ha un <i>upstaging</i> , in 5 casi <i>downstaging</i> .	La FDG-PET modifica il <i>management</i> dei pazienti in 8/46 casi (17%): in 6 casi (13%) l'intervento chirurgico non è stato più eseguito, in 2 casi (4%) il campo radioterapico è stato modificato. Dei 6 pazienti in cui la chirurgia era stata cancellata 3 sono morti e 3 hanno mostrato segni di progressione della malattia durante il <i>follow up</i> . I 2 pazienti in cui il campo radioterapico era stato modificato non hanno presentato ricadute al <i>follow up</i> (3-41 mesi).	L'aggiunta della FDG-PET alla diagnostica convenzionale nei pazienti con tumore primitivo del retto è in grado di modificare il <i>management</i> del 17% dei casi. In base ai risultati del <i>follow up</i> si direbbe che il cambio terapeutico è vantaggioso nel 4% mentre correla con <i>outcome</i> clinici negativi nel 13% dei casi

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

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (identificazione iniziale)
Numero studi	4
Numero pazienti	76
Combinazione dati	SI, ma non specificati i metodi
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Veri positivi: 30%
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non indicato
Raccomandazioni/conclusioni	Non indicato
	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)

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging</i> iniziale di metastasi dei linfonodi cervicali)
Numero studi	17
Numero pazienti	Non specificato
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Specificati solo per uno studio di piccole dimensioni (Wong et al 1996, <u>19 paz</u>)
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non specificato
Raccomandazioni/conclusioni	Non indicato
	Rimborsabile sulla base dello studio di Wong <i>et al.</i> (100% <i>staging</i> corretto con MRI + PET)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (rilevamento di recidive)
Numero studi	11
Numero pazienti	Non specificato
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Specificati solo per uno studio di piccole dimensioni (Wong <i>et al.</i> 1996, 11 pazienti)
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Riferito allo studio di Valk <i>et al.</i> (1996, 29 pazienti) ove la chirurgia fu evitata in 9 pazienti (31%)
Raccomandazioni/conclusioni	Non indicato
	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>

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Identificazione di tumore primario in presenza di metastasi linfonodali cervicali</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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
Numero pazienti	Non specificato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Non specificato
Impatto sul <i>management</i>	Valutazione clinica, istopatologia, chirurgia, biopsia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Possibile (secondo le conclusioni HCFA)
Raccomandazioni/conclusioni	Non indicato
	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni del rapporto HCFA (non modificate dai nuovi studi)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Identificazione di recidiva o del tumore residuo e distinzione dalle lesioni post-operative</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Non specificato
Impatto sul <i>management</i>	TAC, risonanza magnetica, istopatologia, biopsia, ultrasuoni
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non specificato
Raccomandazioni/conclusioni	Possibile (secondo le conclusioni HCFA)
	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per questa indicazione, secondo le conclusioni del rapporto HCFA (non modificate dai nuovi studi)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Staging del tumore(nuova diagnosi)</i>
Numero studi	15
Numero pazienti	<i>Range:</i> 11-70
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>range</i> sensibilità: 50-100 • <i>range</i> specificità: 33-100
Impatto sul <i>management</i>	Istopatologia, <i>follow up</i> clinico, biopsia, chirurgia
Impatto sull' <i>outcome</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
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze disponibili
	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

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Rilevamento delle recidive e del tumore residuo</i>
Numero studi	15
Numero pazienti	<i>Range:</i> 12-71
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>range</i> sensibilità: 67-100 • <i>range</i> specificità: 25-100
Impatto sul <i>management</i>	Istologia, <i>follow up</i> clinico, biopsia
Impatto sull' <i>outcome</i>	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
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze disponibili
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Rilevamento di malattia primaria occulta</i>
Numero studi	8
Numero pazienti	<i>Range:</i> 13-29
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Rilevati: dal 7 al 47%
Impatto sul <i>management</i>	Istologia, <i>follow up</i> clinico, biopsia
Impatto sull' <i>outcome</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)
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze sufficienti
	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>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	ICES (CANADA 2004)
Numero studi	4 <i>staging</i> linfonodale 2 recidiva
Numero pazienti	<i>staging</i> linfonodale: 48-78 recidiva: 30-44
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<i>Staging linfonodale:</i> <i>vs</i> istologia = sensibilità 86%, specificità 92% <i>Malattia residua/recidiva:</i> sensibilità 96-100%, specificità 61-93%
Tipo di <i>reference</i> standard	Non specificato
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • Per la valutazione delle metastasi linfonodali, la PET sembra avere una maggiore specificità e potrebbe anche avere maggior sensibilità rispetto alla TAC. Non è tuttavia chiaro se l'uso della PET può ridurre l'utilizzo della TAC e della risonanza magnetica e se può determinare un cambio nel <i>management</i> dei pazienti e degli esiti clinici • L'uso routinario della PET per identificare le recidive potrebbe essere appropriato se i metodi convenzionali per la diagnosi delle recidive non sono conclusivi e nel caso sia possibile una cura

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

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004; 59: 1001-1010	The role of post-radiation therapy FDG-PET in prediction of necessity for post-radiation therapy neck dissection in locally advanced head-and-neck squamous cell carcinoma.	12	Valutare la capacità della FDG-PET di identificare linfadenopatia residua post RT in pazienti. con carcinoma squamoso del collo regionalmente avanzato e con linfadenopatia residua come rilevato dalla TAC. <i>Follow up</i> medio 12 mesi (1-44)	La FDG-PET identifica linfadenopatia residua in 7/12 (58%) casi. In 4 casi su 7 di PET+ l'agobiopsia o la dissezione del collo confermano la presenza di tumore residuo nei linfonodi (3/7 FP con la PET, 8/12 FP con la TAC). La PET in questi casi non ha FN.	ND	La PET è più specifica della TAC nell'identificare linfadenopatia residua in pazienti con tumore squamoso del collo regionalmente avanzato trattati con RT e può quindi guidare la decisione di procedere alla dissezione del collo dopo RT in casi selezionati rispetto a quelli identificati tramite TAC.

Tabella 8. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nella ricerca del carcinoma occulto

Agenzia	Blue Cross Blue Shields (2002)
Numero studi	4 (localizzazione del tumore primitivo o di altre metastasi)
Numero pazienti	51
Combinazione dati	Sì
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • La PET individua correttamente nuove localizzazioni di malattia (tumore primitivo o metastasi) nel 57% dei casi (29 su 51). • 16% falsi positivi (8 su 51). • La PET identifica metastasi non ritrovate con le altre metodiche nel 28% dei casi (13 su 47).
Impatto sul <i>management</i>	biopsia
Impatto sull' <i>outcome</i>	3 studi riportano variazioni del <i>management</i> nel 25-41% dei casi (combinazione dati: 36%) in seguito al risultato della PET.
Raccomandazioni/conclusioni	Il rilevamento di metastasi distanti può migliorare gli esiti evitando terapie probabilmente inutili. Gli autori degli studi non hanno tuttavia riportato specificamente una valutazione dell'eventuale miglioramento degli esiti
	<p>Per evidenziare o escludere la presenza di nuove metastasi, l'uso della PET è appropriato nei pazienti in cui</p> <ul style="list-style-type: none"> • la valutazione iniziale è negativa • il piano terapeutico comprende una terapia locale o regionale <p>L'uso della PET non è appropriato</p> <ul style="list-style-type: none"> • al posto della valutazione iniziale • come componente della valutazione iniziale • nei pazienti con localizzazioni metastatiche multiple (da carcinoma occulto)

Tabella 9. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nella ricerca del carcinoma occulto

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Eur J Nucl Med</i> 2003; 30: 411-416	Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from unknown primary: impact of positron emission tomography	18	Valutare l'utilità della PET in pazienti con metastasi ai linfonodi cervicali di carcinoma a cellule squamose con localizzazione primaria sconosciuta. Confronto della PET con panendoscopia rigida del tratto respiratorio e digestivo superiore	La PET identifica correttamente 5 degli 8 tumori primari identificati dalla panendoscopia, ha 1 FP e 3 FN. Rispetto alla panendoscopia la PET ha quindi una sensibilità del 63%, specificità 90%, VPP 83%, VPN 75%. La PET inoltre non identifica inoltre alcuna altra metastasi a distanza né alcun tumore secondario sincrono.	No	La FDG-PET non porta alcun beneficio nell'identificare la sede primaria in pazienti con metastasi cervicali di carcinoma a cellule squamose.
<i>European Journal of Neurology</i> 2002, 9: 657-662	Detection of unknown primary tumours in patients with cerebral metastases using whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.	16	Indagine sull'efficacia della PET nella rilevazione di tumori primitivi occulti in pazienti con accertata metastasi cerebrale.	La PET ha identificato 16 foci polmonari come possibili tumori primitivi; di questi il 50% può essere classificato come vero-positivo distinguendo però tra un 25% con conferma definitiva e un 25% con probabile conferma della lesione.	ND	La PET è una tecnica diagnostica sensibile nella rilevazione di tumori primitivi occulti in pazienti con accertata metastasi cerebrale e permette la conferma istologica mirata e precoce di lesioni sospette.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>Clinical Oncology</i> 2003, 15: 461-466</p>	<p>The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours.</p>	<p>17</p>	<p>Indagine sull'impatto della PET nel <i>management</i> dei tumori primitivi occulti di testa e collo.</p>	<p>La PET ha rilevato il tumore primitivo in 8 dei 17 pazienti, per 4 di questi si è ottenuta la conferma istopatologica. In 9 pazienti la PET non ha identificato la localizzazione primitiva, in 6 di questi il sito primitivo non è stato rilevato nemmeno al <i>follow up</i>. PET: sensibilità = 62% specificità = 66% NPV = 66% PPV = 62%</p>	<p>I risultati della PET hanno modificato i piani di trattamento in 9 su 17 (53%) pazienti nei quali era stato individuato il sito primitivo e in 1 nel quale non era stato localizzato il tumore occulto.</p>	<p>La PET è una tecnica utile per la valutazione di pazienti con tumore occulto di testa e collo e può essere utilizzata come complemento per le tecniche di routine in questo tipo di pazienti.</p>
<p><i>Laryngoscope</i> 2002, 112: 2009-2014</p>	<p>Implication of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study.</p>	<p>42</p>	<p>1. Dimostrazione dell'efficacia della PET nella scoperta di carcinomi primitivi occulti dopo tradizionali tecniche diagnostiche in pazienti con lesioni metastatiche al collo. 2. Dimostrazione di come i risultati della PET possono influire sul campo di irradiazione.</p>	<p>Potenziali tumori primitivi sono stati indicati in 20 su 42 casi (48%); dopo la PET sono stati confermati da ulteriori indagini in 10 pazienti (24%).</p>	<p>Il risultato della PET ha avuto implicazioni sul trattamento del 24% (10 su 42) dei pazienti.</p>	<p>La PET ha portato a significative modificazioni del campo radioterapico o della modalità di somministrazione della radioterapia in tutti i pazienti a cui sia stato diagnosticato il tumore primitivo dopo la PET.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Nuclear Medicine Communication</i> , 2003, 24: 1081-1086	Whole body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastase of unknown primary tumours (CUP syndrome).	41	Valutare retrospettivamente la <i>performance</i> della PET nella rilevazione di tumori primitivi in pazienti con metastasi di origine sconosciuta.	La rilevazione dei tumori primitivi è stata possibile in 33 pazienti su 41 (80%), ma in 8 non è stato possibile determinarli. Si sono avuti 26 veri-positivi e 2 falsi negativi con la PET.	La PET ha portato a modifica del trattamento in 11 su 41 pazienti.	La PET si è rivelata utile nell'identificazione e localizzazione dei tumori primitivi. L'utilizzo della PET potrebbe modificare il <i>management</i> terapeutico con un probabile miglior impatto in pazienti con metastasi linfonodali al collo dell'utero e ascelle.
<i>Head & Neck</i> Feb. 2003 138-145	The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor.	21	Valutazione dell'utilità della PET nella scoperta di tumori primitivi occulti in pazienti con linfadenopatia cervicale	I pazienti erano tutti stati sottoposti a TAC e 2 anche a MRI prima della PET. La PET ha scoperto i possibili siti primitivi in 8 dei 21 pazienti, tuttavia nessuno era inequivocabilmente positivo. Uno solo dei casi ha avuto conferma istopatologica. La PET ha comunque rilevato metastasi regionali e distanti in 9 casi che non erano stati evidenziati precedentemente.	ND	La PET non ha aggiunto niente di significativo rispetto a quello che era già stato scoperto con investigazioni cliniche e radiologiche rispetto ai tumori primitivi. Ha comunque permesso la rilevazione di inaspettate metastasi regionali e distanti

Tabella 10. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei linfomi

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Staging del tumore</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<i>Range:</i> 52-93
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>range</i> sensibilità: 95-100% • <i>range</i> specificità: 89-100%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • TAC • risonanza magnetica • biopsia • <i>follow up</i> approfondito
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	Riconosciuta l'utilità clinica della PET per lo <i>staging</i> del linfoma, quando il <i>re-staging</i> potrebbe influire sulla scelta del trattamento

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec Valutazione della malattia residua dopo il trattamento
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • sono riportate le valutazioni del rapporto Blue Cross Blue Shields (con la citazione dei relativi studi) • valutato un nuovo studio (Spaepen 2001)
Numero pazienti	93
Combinazione dati	Non applicabile
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	PPV: 54% (14/26)
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • TAC • Risonanza magnetica • biopsia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	Riconosciuta l'utilità clinica della PET nella valutazione della malattia residua dopo il trattamento (però solo sulla base di uno studio).

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Staging del tumore</i>
Numero studi	20
Numero pazienti	<i>Range</i> : 10-93
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>range</i> sensibilità: 79-100% • <i>range</i> specificità: 78-100%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <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 sull' <i>outcome</i>	La PET sembra soprattutto utile nell' <i>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.
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze disponibili
	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 gallium scanning. È possibile che la PET, modificando lo stadio della malattia, determini cambiamenti nel <i>management</i> dei pazienti.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Valutazione della massa residua</i>
Numero studi	9
Numero pazienti	<i>Range: 27-58</i>
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>range</i> sensibilità: 43-100% • <i>range</i> specificità: 69-100%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>follow up</i> di lungo termine • istologia • biopsia • laparotomia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non ci sono evidenze dirette. È possibile che la PET, distinguendo massa residua da tessuto cicatriziale, eviti terapie non necessarie.
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	La PET sembra avere una maggiore accuratezza diagnostica della TAC. Non c'è sufficiente evidenza che la PET sia superiore o paragonabile al gallium scanning.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Valutazione della risposta al trattamento</i>
Numero studi	4
Numero pazienti	<i>Range</i> : 11-44
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PPV: 100% • <i>range</i> NPV: 83-97%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>staging</i> di routine alla diagnosi • <i>follow up</i> clinico
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	La FDG/PET ha una migliore accuratezza diagnostica della TAC. Ulteriori evidenze sembrano necessarie per valutare il ruolo della PET per questa indicazione

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Agosto 2001. <i>Prognosi</i>
Numero studi	4
Numero pazienti	<i>Range</i> : 21-93
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sulla base dello studio di Spaepen (2001) <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità: 70% • specificità: 100% • NPV: 84%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • metodi diagnostici tradizionali • <i>follow up</i> clinico • conferma patologica
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	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 ed alto rischio.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	ICES (Canada 2004)
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> di linfomi di nuova diagnosi: 3 • Valutazione della risposta al termine della terapia: 1 (prospettico) • Valutazione risposta precoce alla terapia: 1
Numero pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> di linfomi di nuova diagnosi: 132 • Valutazione della risposta al termine della terapia: 58 • Valutazione risposta precoce alla terapia: 70
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> di linfomi di nuova diagnosi: variazione <i>staging</i> in 12-14% dei pazienti • Valutazione della risposta al termine della terapia: valore predittivo positivo per recidiva 25% e valore predittivo negativo 100% • Valutazione risposta durante terapia: nessuno di 33 pazienti con alterazioni PET ha avuto remissione; 31 su 37 con PET negativa ha mantenuto la remissione completa
Tipo di <i>reference</i> standard	TAC, esame clinico, biopsia midollo
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	L'aggiunta della PET allo <i>staging</i> convenzionale non ha dimostrato di migliorare l'appropriatezza delle scelte terapeutiche. Le informazioni disponibili suggeriscono che la PET non fornisce informazioni prognostiche migliori rispetto alla scintigrafia con Gallio; non è inoltre dimostrato che una eventuale intensificazione della terapia nei pazienti con una scarsa risposta determini un miglioramento degli esiti

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Health Technology Board of Scotland (2002)
Numero studi	<i>Re-staging</i> dopo terapia (HD e NHL): 7 (6 TAC, 7 PET - quando TAC positiva per massa residua)
Numero pazienti	415 PET (no TC) 253 TAC 265 PET (TC positiva per massa residua)
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test	PET (no TAC): sensibilità 81%, specificità 95% TAC: sensibilità 75%, specificità 45% PET (TC positiva per massa residua): sensibilità 80%, specificità 89%
Tipo di <i>reference</i> standard	istologia
Impatto sul <i>management</i>	
Impatto sull' <i>outcome</i>	
Raccomandazioni/conclusioni	La maggior parte degli studi non distinguono tra i risultati tra malattia di Hodgkin e non Hodgkin. Complessivamente, la PET sembra essere abbastanza utile nella valutazione dei pazienti con linfoma dopo la terapia d'induzione

Tabella 11. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei linfomi

Fonte	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	Persistent tumor ¹⁸ F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non Hodgkin lymphoma. <i>Haematologia</i> 2000; 85: 613-618
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	Valutazione precoce della risposta alla chemioterapia in pazienti con linfoma non Hodgkin
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva)	Serie di casi (prospettiva)	Serie di casi (prospettiva)
Numero pazienti	81	50	28
Risultati <i>performance</i> del test	<p>Staging primario: 96% accuratezza (95% CI 88-100), <i>vs</i> 56% diagnostica per immagini convenzionale. Maggiore accuratezza della PET ha determinato riclassificazione nel 40% dei casi (28% <i>downgrade</i>, 12% <i>upgrade</i>)</p> <p>Re-staging: 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)	Valore predittivo positivo di recidiva: 100%. Valore predittivo negativo: 67%

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	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	Persistent tumor ¹⁸ F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non Hodgkin lymphoma. <i>Haematologia</i> 2000; 85: 613-618
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia	Biopsia	Remissione completa valutata attraverso esame clinico e TAC con mezzo di contrasto
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato	Possibile evitare la biopsia del midollo osseo (tuttavia con 6% di falsi negativi)	Non valutato
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	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	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)
Argomento/i	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	Accuratezza della PET nella distinzione tra tumore residuo e fibrosi (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva)	Serie di casi (prospettica)	Serie di casi (retrospettiva)
Numero pazienti	29	44	32
Risultati <i>performance</i> del test	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	Positivi non recidivanti: 11% Negativi recidivanti: 8,7%
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia o osservazione clinica	Valutazione clinica della malattia	Istologia
Impatto sul <i>management</i>	Cambiamento nel <i>management</i> in 10 pazienti (2 <i>management</i> iniziale, 8 terapia di consolidamento)	Non valutato	Non valutato
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment 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	Prognostic value of positron emission tomography (PET) with ¹⁸ F-FDG after first line chemotherapy in non Hodgkin lymphoma: is ¹⁸ F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19: 414-419
Argomento/i	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	Accuratezza della PET nella distinzione tra tumore residuo e fibrosi (rispetto alla TAC) in pazienti con linfoma non Hodgkin
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva)	Serie di casi (prospettica)	Serie di casi (retrospettiva)
Numero pazienti	44	52	93
Risultati <i>performance</i> del test	Modifica stadiazione nel 47,7% pazienti (40,9% stadio superiore)	PET vs TAC Nodale: sensibilità 99 vs 83, specificità 100 vs 100, accuratezza 100 vs 97 Extranodale: sensibilità 100 vs 80, specificità 99 vs 99, accuratezza 99 vs 97 Supradiaframmatica: sensibilità 99 vs 80, specificità 100 vs 98, accur. 100 vs 95 Intradiaframmatica: sensibilità 100 vs 91, specificità 100 vs 100, accur. 100 vs 99	Positivi non recidivanti: 0% Negativi recidivanti: 16,4%
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia	Biopsia	Biopsia
Impatto sul <i>management</i>	Modifica del trattamento nel 25% dei pazienti	Passaggio a stadio superiore nell'8% dei pazienti con terapia più aggressiva	Terapia aggiuntiva nel caso PET e diagnostica per immagini convenzionale fossero entrambe positive
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16: 603-609	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 post-treatment 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
Argomento/i	Confronto PET - biopsia midollare nel rilevamento del coinvolgimento midollare in pazienti con linfoma maligno	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
Disegno di studio	Serie di casi (prospettiva)	Serie di casi	Serie di casi (prospettiva)
Numero pazienti	78	34	54
Risultati <i>performance</i> del test	Falsi negativi: 15% biopsia del midollo, 6,5% PET	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
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia, risonanza magnetica nucleare, <i>polymerase chain reaction</i> per le sequenze della immunoglobulina H	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
Impatto sul <i>management</i>	Passaggio a stadio superiore in 8 pazienti (10,3%)	Non valutato	Non valutato
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Positron emission tomography in non Hodgkin lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose <i>Blood</i> 1998; 91: 4464-4471	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
Argomento/i	Valutazione della risposta alla chemioterapia nel linfoma non Hodgkin	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
Disegno di studio	Serie di casi	Serie di casi (prospettica)	Serie di casi (retrospettiva)
Numero pazienti	11	37	18
Risultati <i>performance</i> del test	L' <i>uptake</i> di fluorodeossiglucosio si riduce di 2/3 dopo la prima settimana di chemioterapia, e del 79% dopo 6 settimane	PET: sensibilità 91%, specificità 69%, valore predittivo positivo 46%, valore predittivo negativo 96%, accuratezza 74%. TAC: sensibilità 72%, specificità 21%, valore predittivo positivo 21%, valore predittivo negativo 73%, accuratezza 32% ESR: sensibilità 63%, specificità 71%, valore predittivo positivo 42%, valore predittivo negativo 85%, accuratezza 75%	<i>Staging</i> accurato in 17/18 pazienti con PET <i>vs</i> 15/18 con diagnostica per immagini tradizionale. Sensibilità 89% PET <i>vs</i> 86% diagnostica tradizionale Il costo della strategia basata sulla PET è stato di 36,250 \$ <i>vs</i> 66,292\$ per la diagnostica per immagini tradizionale
Tipo di <i>reference standard</i>	TAC, risonanza magnetica nucleare	Esame clinico, diagnostica per immagini convenzionale, istologia	Valutazione clinica o biopsia
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	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	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
Argomento/i	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)	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
Disegno di studio	Serie di casi (prospettiva)	Serie di casi (retrospettiva)	Serie di casi (prospettiva)
Numero pazienti	44	50	61
Risultati <i>performance</i> del test	PET: sensibilità 86% (38/44) 4,5% falsi positivi (2/44) Biopsia, linfografia, risonanza magnetica nucleare	HD PET: sensibilità 86%, specificità 96% TAC: sensibilità 81%, specificità 41% Differenza di specificità statisticamente significativa NHL PET: sensibilità 89%, specificità 100% TAC: sensibilità 86%, specificità 67%	PET: sensibilità 50%, specificità 69% MRI: sensibilità 45%, specificità 74% Il valore predittivo di recidiva di un test positivo non raggiunge la significatività statistica per entrambi i test.
Tipo di <i>reference standard</i>	Modifica nel trattamento in 6 casi (14%): 5 passati a stadio superiore e 1 a stadio inferiore	A seconda dei dati disponibili almeno 6 mesi dopo l'effettuazione di PET e TAC (dati clinici, dati di diagnostica per immagini di routine, dati istologici o chirurgici)	Non chiaro lo standard di riferimento per la valutazione delle masse residue. La presenza di recidiva è stata valutata utilizzando i criteri standard dell'OMS (clinici e radiologici)
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato
Impatto sull'<i>outcome</i>		Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma <i>Nuclear Medicine Communications</i> 1998; 19: 1055-1063	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
Argomento/i	Confronto PET-TAC nella valutazione della malattia residua in seguito a trattamento nel linfoma maligno	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
Disegno di studio	Serie di casi (retrospettiva)	Serie di casi (retrospettiva)	Serie di casi (prospettiva)
Numero pazienti	27	89	30
Risultati <i>performance</i> del test	PET: sensibilità 100%, specificità 92%, valore predittivo positivo 94%, valore predittivo negativo 100%, accuratezza 96% TAC: sensibilità 100%, specificità 17%, valore predittivo positivo 60%, valore predittivo negativo 100%, accuratezza 63% Specificità, valore predittivo positivo e accuratezza sono superiori nella PET in modo statisticamente significativo	10,3% falsi positivi (3,5% nel <i>follow up</i>) 2,2% falsi negativi (1,1% nel <i>follow up</i>) Sensibilità 96%, specificità 94%, valore predittivo positivo 90%, valore predittivo negativo 98%	Sensibilità (nella rilevazione dei siti): 77,2% PET, 79,6% TAC
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia, <i>follow up</i> clinico	Biopsia	Biopsia
Impatto sul <i>management</i>	Non valutato	Non valutato	+13% di pazienti con corretta stadiazione con la PET rispetto alla TAC
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Fonte	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	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
Argomento/i	Accuratezza della PET nello <i>staging</i> e nel <i>follow up</i> della malattia di Hodgkin e del linfoma non Hodgkin	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
Disegno di studio	Serie di casi (prospettiva)	Serie di casi (prospettiva)	Serie di casi
Numero pazienti	60	60	58
Risultati <i>performance</i> del test	Rispetto alla TAC, la PET ha permesso di rilevare ulteriori linfonodi in 15 pazienti	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
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia, risonanza magnetica (non sempre disponibili)	Concordanza PET-TAC, biopsia o <i>follow up</i> clinico	<i>Follow up</i> clinico dopo più di 6 mesi, biopsia, TAC + risonanza magnetica
Impatto sul <i>management</i>	Passaggio a stadio superiore in 2 pazienti	Passaggio a stadio superiore in 4 pazienti	Non valutato
Impatto sull'<i>outcome</i>	Non valutato	Non valutato	Non valutato

Tabella 12. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel melanoma

Agenzia	Revisione sistematica Schwimmer <i>et al.</i> (<i>Quart J Nucl Med</i>)
Numero studi	13
Numero pazienti	<i>Range:</i> 13-415
Combinazione dati	Sì ma con metodologia non corretta (somma algebrica dei risultati)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference</i> standard	Sensibilità <i>range:</i> 17-100% Specificità <i>range:</i> 67-100%
Impatto sul <i>management</i>	Non chiaro
Impatto sull' <i>outcome</i>	22% nello studio di Damian <i>et al.</i> (1996)
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	La PET appare essere di potenziale beneficio (questa affermazione non è tuttavia sufficientemente supportata dai dati disponibili)

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000
Numero studi	1
Numero pazienti	74
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference</i> standard	Sensibilità: 17% Specificità: 96%
Impatto sul <i>management</i>	Linfonodo sentinella
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	Non rimborsabile data la carenza di dati e la apparente bassissima sensibilità (17% per l'unico studio valutato)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, 2000
Numero studi	11, ma 2 esaminate con maggiore attenzione (Rinne <i>et al.</i> 1998, Damian <i>et al.</i> 1996)
Numero pazienti	100 + 100
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 100% (Rinne - rispetto a diagnosi convenzionale) Specificità: 95,5% (Rinne - rispetto a diagnosi convenzionale) Damian <i>et al.</i> : non calcolate sensibilità e specificità
Impatto sul <i>management</i>	Istologia (Rinne) o "diagnosi convenzionale" (Damian)
Impatto sull' <i>outcome</i>	22% nello studio di Damian <i>et al.</i> (1996)
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	PET non accurata nel rilevare lesioni nodali (inferiore a linfonodo sentinella).

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec. Staging iniziale
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> 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)
Numero pazienti	<i>Range:</i> 24-68 (3 nuovi studi)
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità 97% Specificità 62%
Impatto sul <i>management</i>	TAC, ultrasuoni, risonanza magnetica, valutazione clinica
Impatto sull' <i>outcome</i>	No
Raccomandazioni/conclusioni	No
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Valutazione dei linfo nodi</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
Numero pazienti	Non specificato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<i>Range</i> sensibilità: 17-87% <i>Range</i> specificità: 44-96%
Impatto sul <i>management</i>	Mappatura pre-operativa linfatica, TAC, biopsia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - Quebec <i>Metastasi extra-nodali (staging pre-operativo o follow up post-operativo)</i>
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 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	Non specificato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Non specificati
Impatto sul <i>management</i>	Non specificati
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non specificato
Raccomandazioni/conclusioni	Non specificato
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	ICES (Canada, 2004)
Numero studi	<i>Staging</i> alla diagnosi: 3 <i>Follow up</i> : 1
Numero pazienti	<i>Staging</i> alla diagnosi: 157 <i>Follow up</i> : 38
Combinazione dati	ND
Risultati <i>performance</i> del test	<i>Staging alla diagnosi</i> dimensioni >1,5 mm o sospetta recidiva, <i>vs</i> metodiche convenzionali: sensibilità 100% <i>vs</i> 85%, specificità 96 <i>vs</i> 68 <i>vs</i> istologia su linfonodi: sensibilità 95%, specificità 84%; evidenziate 83% delle metastasi 6-10 mm e 23% <6 mm <i>Follow up</i> <i>vs</i> metodiche convenzionali: sensibilità 97% <i>vs</i> 62%, specificità 56 <i>vs</i> 22
Tipo di <i>reference</i> standard	istologia
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	La PET può essere superiore rispetto alle tecniche di <i>imaging</i> tradizionale nel rilevamento delle metastasi, ma è limitata nel rilevamento di mestastasi ≤5mm. Non è chiaro quale possa essere il beneficio per i pazienti

Tabella 13. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel melanoma

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Ann Surg Oncol</i> 2004; 11: 731-738	A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy.	18	Valutare l'impatto della FDG-PET sull'identificazione di metastasi in pazienti con melanoma in stadio IV da sottoporre a metastasectomia comparando FDG-PET da sola, <i>imaging</i> convenzionale (CI) da solo (TAC/RMN) e la combinazione delle due modalità (PET+CI). <i>Follow up</i> medio 24 mesi.	<i>Comparazione rispetto alle lesioni</i> CI sens 76%, spec 87% VPP 86%, VPN 76% FDG-PET sens 79%, spec 87% VPP 86%, VPN 80% FDG-PET + CI sens 88%, spec 91% VPP 91%, VPN 88% <i>Comparazione rispetto ai pazienti</i> L'associazione di FDG-PET e CI riesce a diagnosticare metastasi in 5/18 (28%) pazienti in più (VP) rispetto a CI, mentre non identifica metastasi in 2/18 (11%) pazienti positivi invece a CI (FN). L'uso della PET da sola invece non aggiunge nulla all'uso della CI da sola.	Non è chiaro se la decisione di operare e la modalità (resezione completa o palliativa) siano cambiati sulla base della valutazione.	Associare una valutazione pre-operatoria con FDG-PET alla radiodiagnostica convenzionale con TAC e RMN migliora sia la sensibilità che la specificità nel rilevare le metastasi di melanoma stadio IV. Non è possibile concludere nulla rispetto all'impatto sulla mortalità/morbidità dal momento che lo studio, pur riportando un <i>follow up</i> di 24 mesi non dice nulla rispetto agli <i>outcome</i> clinici di questi pazienti.

Tabella 14. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore dell'esofago

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging</i> pre-chirurgico)
Numero studi	8
Numero pazienti	Non specificato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference</i> standard	Specificati solo per tre studi <i>Range</i> sensibilità: 69-74% <i>Range</i> specificità: 90-93%
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	2 studi indicano un cambiamento nel <i>management</i> del 14 e 17%
Raccomandazioni/conclusioni	Non indicato
	Rimborsabile perché le evidenze sono ritenute sufficienti

Agenzia	Rapporto HCFA marzo 2000 (<i>staging</i> pre-chirurgico)
Numero studi	8
Numero pazienti	Non specificato
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference</i> standard	Specificati solo per tre studi <i>Range</i> sensibilità: 69-74% <i>Range</i> specificità: 90-93%
Impatto sul <i>management</i>	Non specificato
Impatto sull' <i>outcome</i>	2 studi indicano un cambiamento nel <i>management</i> del 14 e 17%
Raccomandazioni/conclusioni	Non indicato
	Rimborsabile perchè le evidenze sono ritenute sufficienti

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, Maggio 2001. <i>Rilevamento di metastasi linfonodali locali o regionali</i>
Numero studi	8
Numero pazienti	<i>Range: 25-109</i>
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<i>Range sensibilità: 10-100 (in base al sito specifico)</i> <i>Range specificità: 71-100 (in base al sito specifico)</i>
Impatto sul <i>management</i>	Istologia
Impatto sull' <i>outcome</i>	La PET è potenzialmente utile nel cambiamento del <i>management</i> . 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.
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze dirette
	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 una 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 15. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel tumore dell'esofago

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Radiology</i> 2003; 227: 764-770	Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection-prospective study	46	<p>Comparare l'accuratezza della PET nel rilevare la presenza di tumore primario e di metastasi linfonodali in pazienti con carcinoma esofageo squamocellulare.</p> <p><i>Gold standard:</i> valutazione durante la chirurgia dei linfonodi e istologia di quelli visibili/palpabili.</p>	<p>PET: sensibilità 30%, specificità 90%, accuratezza 82%</p> <p>TAC: sensibilità 11%, specificità 95%, accuratezza 83%</p> <p>La PET identifica 56 stazioni linfonodali falsamente positive, mentre la TAC ne identifica 28 falsamente positive</p>	ND	<p>Sia la PET che la TAC non hanno una buona sensibilità nella stadiazione pre-operatoria dei pazienti con carcinoma esofageo squamocellulare.</p> <p>L'introduzione della PET porterebbe un minimo incremento nella sensibilità (18 stazioni linfonodali identificate in più) con una riduzione della specificità (28 stazioni linfonodali falsamente identificate in più) su un totale di 667 stazioni linfonodali.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 428-432</p>	<p>Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy results of a prospective trial</p>	<p>39</p>	<p>Valutare se i cambiamenti nella PET eseguita prima e dopo l'induzione in pazienti con tumore esofageo è in grado di misurare la risposta alla terapia.</p>	<p>La PET eseguita prima dell'induzione è in grado di evidenziare metastasi non rilevate dalla radiologia tradizionale in 6 pazienti su 39 (15%). La PET eseguita dopo l'induzione su 24 pazienti non identifica progressione di malattia o malattie non resecabili. Una riduzione della SUV dopo induzione superiore al 60% predice una sopravvivenza a due anni e una sopravvivenza senza malattia a 2 anni dopo esofagectomia maggiore che nei casi con riduzione del SUV inferiore al 60%</p>	<p>Nei 6 pazienti (15%) in cui le metastasi vengono identificate viene sospesa la chemioterapia di induzione.</p>	<p>In pazienti con tumore esofageo la PET dovrebbe essere inclusa fra gli esami iniziali per indirizzare la scelta sull'opportunità di eseguire la chemioterapia induttiva. Nella fase post-terapia la ripetizione della PET non identifica nuove metastasi; prima di proporre la ripetizione della PET post induzione come metodo per predire la sopravvivenza ci vogliono però studi più ampi.</p>
---	---	-----------	---	---	---	--

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>J Nucl Med</i> 2004; 45: 980-987	Detection of distant metastases in esophageal cancer with 18F-FDG PET	74	Valutare se l'aggiunta della PET nella stadiazione iniziale dei tumori esofagei e della giunzione gastroesofagea (GEJ) migliora l'accuratezza diagnostica della radiologia standard (TAC e ultrasuonografia endoscopica).	<p>La PET identifica 70/74 tumori primari (95%).</p> <p>La PET non migliora l'identificazione di metastasi locoregionali (55% <i>vs.</i> 69% degli ultrasuoni e il 44% della TAC), mentre migliora l'identificazione di malattia nodale a distanza (71% <i>vs.</i> 29% della TAC + ultrasuoni).</p> <p>La PET modifica correttamente la stadiazione in 15 pazienti (20%) da M0 a M1 (<i>upstage</i>) e in 4 pazienti (5%) da M1 a M0 (<i>downstage</i>); mentre modifica erroneamente lo <i>staging</i> in 5 pazienti (7%) da M0 a M1 (<i>upstaging</i>) e in 3 pazienti (4%) da M1 a M0 (<i>downstaging</i>).</p>	Sembra di no, ma non chiaro	La PET aggiunta alla diagnostica tradizionale sembra migliorare la capacità di studiare correttamente i tumori GEJ, e può quindi essere di beneficio nell'indirizzare la condotta terapeutica successiva.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>Cancer</i> 2002; 94: 921-928</p>	<p>Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma.</p>	<p>32</p>	<p>Valutare la capacità della PET rispetto alla TAC nella stadiazione dei pazienti con carcinoma dell'esofago squamocellulare. Si tratta di uno studio retrospettivo.</p>	<p>25/32 PET risultano positive nel sito del tumore primario (7 FN pari al 22%). La sopravvivenza a 2 anni è del 48% in caso di <i>uptake</i> elevato e del 91% in caso di <i>uptake</i> basso. PET sensibilità 77,8%, specificità 92,9%, accuratezza 84,4% TAC sensibilità 61,1%, specificità 71,4%, accuratezza 65,6% La PET studia meglio la zona del collo, la parte superiore del torace e l'addome mentre è poco sensibile per lo studio del torace medio e inferiore.</p>	<p>ND</p>	<p>La PET non sembra essere molto sensibile nell'identificazione dei tumori primari, ma è sicuramente migliore della TAC nell'identificare le metastasi linfonodali, ma non sappiamo se questo modificerebbe il decorso terapeutico.</p>
<p><i>World J Surg</i> 2003; 27: 1105-1112</p>	<p>Positron emission tomography for staging esophageal cancer: does it lead to a different therapeutic approach?</p>	<p>58</p>	<p>Valutare se la PET ha accuratezza maggiore della TAC nella stadiazione pre-operatoria dei pazienti con caesofageo e se quindi è in grado di modificare l'approccio terapeutico. <i>Gold standard:</i> valutazione durante la chirurgia dei linfonodi e istologia di quelli visibili/palpabili.</p>	<p>PET: sensibilità 35%, specificità 87% TAC: sensibilità 67%, specificità 13%</p>	<p>No. Il piano terapeutico non viene modificato in base ai risultati della PET</p>	<p>Dal momento che la PET non modifica l'indirizzo terapeutico nei pazienti con carcinoma esofageo, e considerato l'alto costo non va utilizzata di routine, ma solo in casi con TAC non conclusiva o per ricerca scientifica.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Ann Surg Onc</i> 2003; 10 (9): 1100-1105	Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.	86	Documentare la percentuale di falsi positivi nella stadiazione del cancro all'esofago con la PET; studiare le potenziali cause dei risultati falsi positivi e il loro impatto sul <i>management</i> clinico.	Risultati falsi positivi nel 15% dei casi.	ND	L'interpretazione della PET nello <i>staging</i> del tumore esofageo è limitata dal tasso dei falsi positivi. Il risultato positivo della PET necessita di conferme con ulteriori indagini.
<i>Ann Surg Onc</i> 2003; 10 (8): 954-960	Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction.	42	Confronto fra PET, EUS e TAC con i risultati istopatologici nell'adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica.	La sensibilità diagnostica della PET per i tumori primitivi è 83%. Identificazione di metastasi nodali locoregionali: PET: sensibilità = 37% specificità = 100% TAC: sensibilità = 47% specificità = 92% EUS: sensibilità = 89% specificità = 54% Identificazione di metastasi distanti: PET: sensibilità = 47% specificità = 89% TAC: sensibilità = 33% specificità = 96	ND	Il valore diagnostico della PET nella stadiazione di adenocarcinoma dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica è limitato a causa della bassa accuratezza nella stadiazione di linfonodi paratumorali e distanti. Tuttavia la PET sembra rilevare le metastasi meglio della TAC.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>Arch Surg</i> 2002; 137: 1001-1007</p>	<p>Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer</p>	<p>24</p>	<p>Confronto della PET con la TAC per la stadiazione precoce del cancro all'esofago.</p>	<p>Per la stadiazione linfonodale, TAC e PET non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa in sensibilità (57% e 71% rispettivamente) e specificità (71% e 86%). Per la rilevazione di metastasi, TAC e PET non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa in sensibilità (83% e 67%) e specificità (75% e 92%).</p>	<p>Non c'è stata una differenza significativa nel <i>decision making</i> clinico quando i risultati erano discordanti.</p>	<p>Non c'è stata una differenza significativa tra le due tecniche diagnostiche nella stadiazione iniziale del cancro all'esofago. Non è chiaro quale ruolo aggiuntivo la PET possa avere nello <i>screening</i> iniziale dei pazienti.</p>
--	---	-----------	--	--	--	---

Tabella 16. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore dell'ovaio

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 <i>Sospetta recidiva</i>
Numero studi	5
Numero pazienti	<i>Range:</i> 9-51
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 55-100% • <i>Range</i> specificità: 50-100% • <i>Range</i> PPV: 89-100% • <i>Range</i> NPV: 25-60%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Istologia • Chirurgia • Laparotomia
Impatto sull' <i>outcome</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 <i>management</i> da un approccio di <i>follow up</i> con diagnostica per immagini e <i>marker</i> tumorali a un trattamento attivo.
Raccomandazioni/conclusioni	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.
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001 <i>Diagnosi primaria</i>
Numero studi	3
Numero pazienti	20-101
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 58-100% • <i>Range</i> specificità: 67-80% • <i>Range</i> PPV: 28-80% • <i>Range</i> NPV: 93-100%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Istologia • Chirurgia • Laparotomia
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non trattato
Raccomandazioni/conclusioni	Non trattato
	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)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality, 2004
Numero studi	10 (recidive)
Numero pazienti	254
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<ul style="list-style-type: none"> • sensibilità: da 18 a 100% • specificità: da 45 a 100% • con CA 125 aumentato (2 studi, 53 pazienti): sensibilità 86-95%, specificità 53-87% • senza evidenza clinica di recidiva (2 studi) sensibilità 18-55%, specificità 45-100% (non è sensibile per evidenziare la malattia residua microscopica)
Tipo di <i>reference</i> standard	Vari (istologia, <i>follow up</i> clinico, concordanza tra <i>imaging</i> convenzionale e CA 125)
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	La PET è probabilmente inutile nel monitoraggio di routine dei pazienti con storia di tumore dell'ovaio. Esiste qualche evidenza per supportare l'utilizzo della PET per il rilevamento delle recidive quando il CA125 è elevato e i risultati dell' <i>imaging</i> convenzionale sono negativi o equivoci. Uno studio prospettico di adeguata numerosità e durata, con la sopravvivenza come esito principale, sarebbe idealmente molto utile

Tabella 17. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei tumori tiroidei

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality, 2002
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • Sospette metastasi nel carcinoma ben differenziato (aumento Tireoglobulina, scintigrafia negativa): 11 • Sospette metastasi di carcinoma midollare (aumento calcitonina, <i>imaging</i> negativo): 6
Numero pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • Sospette metastasi nel carcinoma ben differenziato: 244 • Sospette metastasi di carcinoma midollare: 17
Combinazione dati	Sì
Risultati <i>performance</i> del test	<p><i>Sospette metastasi nel carcinoma ben differenziato</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 84% (95% IC: 73-91) • specificità 56% (95% IC: 27-82) <p><i>Sospette metastasi di carcinoma midollare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 92% • specificità 5%
Tipo di <i>reference</i> standard	Istologia, chirurgia, <i>follow up</i> clinico
Impatto sul <i>management</i>	<p><i>Sospette metastasi nel carcinoma ben differenziato</i> (7 studi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esecuzione di biopsie sulla base dei risultati della PET (4 studi): 34% • Chirurgia o ablazione con radioiodio sulla base della PET (5 studi): 71% <p><i>Sospette metastasi di carcinoma midollare</i> (2 studi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25% (2 pazienti su 8) in remissione completa dopo chirurgia eseguita sulla base dei risultati della PET (la durata del <i>follow up</i> non è tuttavia indicata)
Impatto sull' <i>outcome</i>	<p><i>Sospette metastasi nel carcinoma ben differenziato</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia efficace o cura basate sul risultato PET (4 studi): 33% <p><i>Sospette metastasi di carcinoma midollare</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 paziente in remissione completa dopo terapia eseguita sulla base dei risultati della PET (la durata del <i>follow up</i> non è tuttavia indicata)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none">• Nei pazienti con tumore della tiroide ben differenziato: solo due studi avevano potenza adeguata per fornire stime affidabili di sensibilità e specificità per la diagnosi di malattia metastatica. Dati limitati suggeriscono che la PET può modificare il <i>management</i> di questi pazienti, ciò che potrebbe determinare la cura di circa un terzo di questi pazienti. In generale l'affidabilità dei risultati è tuttavia limitata dalle ridotte dimensioni degli studi. Inoltre, la durata del <i>follow up</i> è troppo breve (o non riportata) per permettere conclusioni definitive• Nei pazienti con carcinoma midollare della tiroide trattato o per altre forme rare di tumore tiroideo: i dati non sono sufficienti per valutare la <i>performance</i> diagnostica della PET e gli effetti sul <i>management</i> dei pazienti. La qualità e le dimensioni degli studi sono molto limitate.• Sono necessari studi di adeguate dimensioni e qualità, effettuati su pazienti con tumore tiroideo trattato ed elevati <i>marker</i> biochimici e risultati negativi di test di <i>imaging</i> standard, per definire la <i>performance</i> diagnostica e gli effetti della PET sul <i>management</i> di questi pazienti
-----------------------------	--

Tabella 18. 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 I131 per neoplasie tiroidee differenziate con livelli di tireoglobulina elevati e scintigrafia con I131 e TI201 negative	Sensibilità per la ricerca di metastasi 60%. Specificità non precisata	Non valutato	Utile in questo set 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	Imaging 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	

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<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 veri positivi/WBS falsi negativi; 8 WBS veri positivi/FDS falsi negativi In 35 casi concordanza di risultati: 33 veri positivi; 2 falsi negativi Sensibilità PET 64% Sensibilità WBS 53%	Non valutato	
<i>Anticancer Research</i> 2003 23: 4235-4238	Comparison of FDG-PET and Technetium-99m MIBI SPECT to detect metastatic cervical lymph nodes in well-differentiated thyroid carcinoma with elevated serum HTG but negative I-131 whole body scan.	15	Comparazione fra la sensibilità della PET e della SPECT nella rilevazione di linfonodi metastatici cervicali con alti livelli sierici di HTG, ma I-131 WBS negativo.	La PET ha rilevato linfonodi metastatici cervicali in tutti i 15 pazienti (100%) contro i 9 (60%) rilevati dalla SPECT.	ND	La PET è risultata più sensibile della SPECT, però il numero dei pazienti è piccolo.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>European Journal of Endocrinology</i> 2003, 149: 293-300</p>	<p>Is [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) scintigraphy useful in the diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma in patients with no detectable radioiodine uptake?</p>	<p>51</p>	<p>Valutazione dell'efficacia della PET nella rilevazione di recidive e/o metastasi in stadio precoce nel cancro alla tiroide.</p>	<p>I risultati sono stati interpretati in termini di accertata presenza di tessuto tumorale. La sensibilità della PET è risultata simile a quella dei metodi convenzionali (67%). I falsi negativi rilevati dalla PET (n = 16) sono stati riscontrati maggiormente in casi di micro lesione. La PET ha evidenziato nuovi siti tumorali in 11 casi e una sua maggior sensibilità è stata rilevata in pazienti con livelli di Tg maggiori di 15 µg/l (P<0.05).</p>	<p>I risultati della PET hanno cambiato la strategia di trattamento in 7 pazienti.</p>	<p>La PET ha un'alta sensibilità per la rilevazione di siti tumorali in pazienti dove non sia possibile dimostrare captazione patologica di iodio e sembra essere molto utile in caso di alti livelli di Tireoglobulina</p>
<p><i>J Nucl Med</i> 2001, 42: 1464-1469</p>	<p>Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy.</p>	<p>37</p>	<p>Valutazione dell'impatto clinico della PET sul <i>management</i> di pazienti con carcinoma della tiroide differenziato.</p>	<p>La PET ha mostrato risultati positivi in 28 (76%) pazienti ed ha localizzato accuratamente il sito del tumore nel 89% di essi. Nel gruppo 1, positivi con le tecniche convenzionali (n = 10), la PET ha confermato 17 su 18 siti di tumore precedentemente conosciuti ed ha scoperto 11 nuovi siti. Nel gruppo 2, negativi con le tecniche convenzionali (n = 27), la PET era positiva in 19 su 27.</p>	<p>I risultati della PET hanno portato ad un cambiamento del <i>management</i> clinico in 29 su 37 pazienti.</p>	<p>La PET dovrebbe essere utilizzata come strumento diagnostico di prima scelta in pazienti con 131I post-terapia negativo e elevati livelli di Tireoglobulina.</p>

Tabella 19. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei tumori delle cellule germinali

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality, 2004
Numero studi	11 studi <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> iniziale: 5 • Malattia residua:8 • Valutazione recidiva in caso di aumento <i>marker</i> tumorali e TAC normale: 1
Numero pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> iniziale: 141 • Malattia residua: 238 • Valutazione recidiva in caso di aumento <i>marker</i> tumorali e TAC normale: 55
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test	<p><i>Staging iniziale:</i> PET: sensibilità 66-90%, specificità 94-100% TAC: sensibilità 40-86%, specificità 56-100% <i>Marker</i>: sensibilità 67%, specificità 100%</p> <p><i>Malattia residua:</i> PET: sensibilità 16-100%, specificità 78-100% TAC: sensibilità 55-100%, specificità 0-86%</p> <p>4 degli 8 studi hanno evidenziato una bassa sensibilità (16-67%), dovuta alla incapacità della PET di distinguere tra teratoma e necrosi/fibrosi</p> <p><i>Valutazione recidiva in caso di aumento marker tumorali e TC normale:</i> sensibilità 73%, specificità 88%</p>
Tipo di <i>reference</i> standard	
Impatto sul <i>management</i>	Possibile valutarla in un solo studio sulle recidive , dove il 57% dei pazienti (27/47) ha avuto una variazione del <i>management</i> in base ai risultati della PET rispetto al piano terapeutico basato sul risultato della TAC
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Raccomandazioni/conclusioni	<p><i>Staging iniziale</i> La PET ha una migliore sensibilità e specificità, tuttavia alcuni aspetti metodologici limitano la trasferibilità dei risultati, in quanto non vengono riportati i dati separati per i seminoma e i non-seminoma e per stadio clinico</p> <p><i>Malattia residua</i> La sensibilità della PET è molto variabile; alcuni autori suggeriscono di non utilizzarla nei pazienti con elevata probabilità di teratoma residuo (pazienti con elementi di teratoma nel tumore primitivo). Una elevata specificità indica che, se l'esame è positivo, esiste una elevata probabilità di tumore residuo, mentre una bassa sensibilità indica che l'esame negativo non fornisce la certezza che il paziente non abbia malattia residua.</p>
-----------------------------	---

Tabella 20. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei tumori delle 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	Specificità: 100% (95% CI 87,7-100%); sensibilità: 89% (95% CI 51,7-99,7%); 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.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>Br J Cancer</i>, 2000 Oct; 83 (7): 863-869</p>	<p>Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse</p>	<p>55</p>	<p>Valutare se la (FDG-PET) ha il potenziale di identificare la malattia e di influenzare il successivo <i>management</i> in questi pazienti</p>	<p>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%.</p>	<p>57%</p>	<p>La FDG-PET ha permesso di rilevare tumore nelle masse residue e di identificare siti di malattia in casi di sospetta recidiva</p>
<p><i>Eur J Nucl Med</i>, 2000 May; 27 (5): 590-594</p>	<p>Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours</p>	<p>31</p>	<p>Uso della FDG-PET nel rilevamento del tumore metastatico testicolare alla diagnosi.</p>	<p>Valore predittivo positivo 100% Valore predittivo negativo 76 o 91%</p>	<p>Non valutato</p>	<p>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.</p>
<p><i>Urology</i>, 1999 Nov; 54 (5): 900-904</p>	<p>Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer?-- Results of a study in 50 patients.</p>	<p>50</p>	<p>Confrontare la FDG-PET con lo <i>staging</i> clinico convenzionale in pazienti non selezionati con tumore delle cellule germinali</p>	<p>TAC sensibilità del 73% e specificità del 94%</p>	<p>Non valutato</p>	<p>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.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

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.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<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'odds ratio: 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>
<p><i>Intern Med J</i>, 2003; 33: 427-435</p>	<p>Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in patients with advanced germ cell tumor following chemotherapy: single-centre experience with long-term follow up</p>	<p>15</p>	<p>Valutare l'utilità della PET in pazienti con tumore avanzato delle cellule germinali e la capacità della PET di indirizzare la gestione terapeutica del paziente. Studio retrospettivo basato sulla revisione di cartelle cliniche.</p>	<p>Nei pazienti la PET era stata indicata dopo la chemioterapia per identificare masse residue. La PET è negativa in 8 pazienti, di cui 2 ricadono (13% FN), falsamente positiva in 3 (20%), dubbia in 3 casi (20%) di cui 1 poi ricadrà, positiva in 1 caso in cui si conferma la presenza di un adenocarcinoma, la cui estensione era però molto piccola rispetto all'area di uptake della PET.</p>	<p>Solo in 1 caso (6,6%) si modifica il comportamento terapeutico.</p>	<p>La PET non sembra essere di utilità in pazienti con tumore avanzato delle cellule germinali.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<i>Cancer</i> , 2002; 94: 2353-2362	Prospective comparison of 18[F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor marker for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma.	45 (85 lesioni)	Valutare la capacità della PET di rilevare la presenza di tumore residuo viabile dopo chemioterapia in pazienti con tumore non seminoma delle cellule germinali metastatico rispetto alla TAC/RMN corredata di <i>marker</i> tumorali. <i>Gold standard</i> : biopsia e <i>follow up</i> .	Rispetto alla TAC/RMN e <i>marker</i> la PET è in grado di identificare correttamente 5 (5,8%) lesioni in più (non è noto in quanti pazienti), mentre in 14 lesioni (16,5%) il risultato è falsamente negativo e in 3 lesioni (3,5%) è falsamente positivo. Rispetto alla progressione del tumore e alla biopsia la PET da falsi negativi nel 37% dei casi.	ND	La PET in pazienti con tumore non seminoma delle cellule germinali metastatico non può sostituire la TAC/RMN e i <i>marker</i> tumorali. Difficile decidere se è vantaggioso che la PET complementi la diagnostica tradizionale visto che lo studio riporta risultati in modo confuso e inoltre non è chiaro il vantaggio diagnostico rappresentato dalla PET per i pazienti (e non per le lesioni)
<i>Eur J Nucl Med</i> , 2003; 30: 396-402	Whole body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours.	46	Valutare la capacità della PET di rilevare la presenza di metastasi subcliniche non rilevate dalla TAC e dai <i>marker</i> tumorali in pazienti operati per tumore non seminoma in stadio I. <i>Gold standard</i> : <i>follow up</i> medio di 48 mesi (24-76).	La PET identifica correttamente 7/10 pazienti che ricadono mentre non ne identifica 3 (FN). In questi casi la PET non ha FP. La sensibilità della PET in questi casi è del 70%, la specificità 100%, l'accuratezza 93%.	ND	La PET è utile per identificare precocemente i pazienti con tumore non seminoma in stadio I sottoposti a orchietomia che ricadranno e può quindi correttamente indirizzare la terapia nel 70% dei casi negativi alla diagnostica tradizionale.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>BJU International</i>, 2002; 89: 549-556</p>	<p>The role of 18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours.</p>	<p>50</p>	<p>Valutare la capacità della PET nello <i>staging</i> iniziale e nel <i>re-staging</i> dopo chemioterapia dei pazienti con tumore non seminoma delle cellule germinali in stadio I e II. Comparazione con TAC, <i>marker</i> tumorali, biopsia e <i>follow up</i>.</p>	<p>12 pazienti con stadio I e II vengono sottoposti a PET e TAC. Nei casi in stadio I la PET si equivale alla TAC (1 FN con entrambe le tecniche). Nei pazienti con stadio II la PET è meno sensibile della TAC (2 FN). Nel <i>re-staging</i> dopo la chemioterapia la PET ha FP (casi di infiammazione) e FN (teratomi maturi)</p>	<p>ND</p>	<p>I dati riportati nei risultati non sono coerenti con le premesse e gli obiettivi dello studio. La PET comunque in pazienti con tumore non seminoma delle cellule germinali in stadio I e II non sembra essere più accurato della TAC nella fase di <i>staging</i> e neanche nel <i>re-staging</i> per cui non andrebbe introdotta.</p>
<p><i>Urol Int</i>, 2002; 68: 157-163</p>	<p>Diagnostic value of 18F-FDG positron emission tomography for detection and treatment control of malignant germ cell tumors.</p>	<p>23</p>	<p>Valutare la capacità della PET rispetto alla TAC nel diagnosticare e monitorizzare il trattamento in pazienti con tumore maligno delle cellule germinali. La validazione era rappresentata dalla valutazione istologica in 7 casi e <i>follow up</i> clinico 6-11 mesi nei restanti 16 casi.</p>	<p>Delle 21 PET eseguite in fase iniziale 9 risultano positive (42,8%), e 1 è un FN (4,8%). Delle 11 PET eseguite post-chemioterapia 5 risultano positive (45,5%), e 1 è un FN (9%). Rispetto alla TAC la PET non migliora la capacità diagnostica iniziale ne' quella dopo chemioterapia.</p>	<p>ND</p>	<p>La PET non sembra essere di alcuna utilità nella stadiazione iniziale e nel monitoraggio post-terapia dei pazienti con tumore maligno delle cellule germinali.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>British Journal of Cancer</i>, 2002, 86: 506-511</p>	<p>Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [18F]FDG PET.</p>	<p>23</p>	<p>Valutazione della capacità della PET di prognosi precoce in pazienti con tumore ricorrente metastatico alle cellule germinali sottoposti a chemioterapia ad alte dosi di salvataggio.</p>	<p>Valutazione della inefficacia della chemioterapia: PET sensibilità = 100% specificità = 78% Monitoraggio Radiologico sensibilità = 43% specificità = 78% <i>Marker serico</i> sensibilità = 5% specificità = 100%</p>	<p>N.D.</p>	<p>La PET potrebbe favorire l'identificazione di pazienti che rispondono favorevolmente alla chemioterapia ad alte dosi. In pazienti rispondenti alla chemioterapia (valutata con TAC o <i>marker serici</i>) la PET sembra migliorare il rilevamento di pazienti con esiti sfavorevoli.</p>
--	--	-----------	--	---	-------------	---

Tabella 21. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel carcinoma della mammella

Agenzia	Rapporto HCFA 2001, diagnosi
Numero studi	13
Numero pazienti	606
Combinazione dati	Sì (metanalisi utilizzando un modello a effetti casuali)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità 88% (CI 83-92%) Specificità 79% (CI 71-85%)
Impatto sul <i>management</i>	istologia
Impatto sull' <i>outcome</i>	No (elevato rischio di falsi negativi ma non specificato per gli studi primari).
Raccomandazioni/conclusioni	No (non specificato per gli studi primari)
	<p>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% .</p> <p>Non esistono dati riguardanti popolazioni con probabilità pre-test <50%.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Rapporto HCFA 2001, <i>staging</i>
Numero studi	4
Numero pazienti	269
Combinazione dati	Sì (metanalisi utilizzando un modello a effetti casuali)
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità 80% (CI 46-95%) Specificità 89% (CI 83-94%)
Impatto sul <i>management</i>	Dissezione linfonodo ascellare
Impatto sull' <i>outcome</i>	No (elevato rischio di falsi negativi) ma non specificato per gli studi primari.
Raccomandazioni/conclusioni	No (non specificato per gli studi primari)
	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 -

Agenzia	Rapporto HCFA 2001, diagnosi recidiva
Numero studi	2 su metastasi locoregionali (LM), 5 metastasi distanti (DM)
Numero pazienti	85 LR, 196 DM
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	LM: sensibilità 80-100% - specificità 97-100% DM: sensibilità 46-100% - specificità 50-97%
Impatto sul <i>management</i>	Non chiaro
Impatto sull' <i>outcome</i>	? (dati insufficienti e non disponibili per gli studi primari).
Raccomandazioni/conclusioni	? (dati insufficienti e non disponibili per gli studi primari).
	Gli Autori giudicano i dati insufficienti sottolineando come non risulti chiaro se sia stato utilizzato un <i>reference standard</i> istologico.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Rapporto HCFA mammella risposta terapia
Numero studi	4
Numero pazienti	103
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità: 82-100% Specificità: 67-94%
Impatto sul <i>management</i>	Risposta clinica o istopatologica
Impatto sull' <i>outcome</i>	? (dati insufficienti e di scarsa qualità).
Raccomandazioni/conclusioni	? (dati insufficienti e di scarsa qualità).
	<p>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%).</p> <p>A differenza delle conclusioni degli Autori, questa indicazione è stata classificata come inappropriata nel presente rapporto.</p>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Ices - Canada (Apr 2004)
Numero studi	10
Numero pazienti	<i>Range:</i> 30-308
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<p><i>Staging linfonodi ascellari</i> (6 studi): sensibilità 50-94, specificità 80-100</p> <p><i>Staging pre-operatorio:</i> tumore primario - sensibilità 93 tumore controlaterale sensibilità 100, specificità 97,5</p> <p><i>Tumore primario operabile:</i> sensibilità 25, specificità 97</p>
Tipo di <i>reference</i> standard	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staging</i> linfonodi ascellari: esame istologico • <i>Staging</i> pre-operatorio: mammografia
Impatto sul <i>management</i>	Rilevamento di metastasi ossee: nel 9,1% dei casi è stata modificata la terapia
Impatto sull' <i>outcome</i>	No
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • La PET potrebbe ridurre il tasso di resezione ascellare nei pazienti con <i>imaging</i> ascellare negativo. • Non è chiaro se le informazioni ottenute dalla PET circa una prognosi o una risposta sfavorevole alla chemioterapia determinerebbe un cambiamento nella terapia con miglioramento degli esiti clinici (è probabile che altre terapie falliscano in questo setting clinico).

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Blue Cross - Blue Shield Association. FDG Positron Emission Tomography for Evaluating Breast Cancer. November 2003
Numero studi	<ul style="list-style-type: none"> • 8 (<i>staging</i> linfonodi ascellari) • 3 (recidiva locoregionale) • 10 (metastasi distanti-recidiva) • 7 (risposta a terapia)
Numero pazienti	Totali per i vari studi: <ul style="list-style-type: none"> • 337 (<i>staging</i> linfonodi ascellari) • 152 • 484 (metastasi distanti-recidiva) • 268 (risposta a terapia)
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<ul style="list-style-type: none"> • <i>staging</i> linfonodi ascellari: sensibilità 20-50%, valore predittivo negativo: 33-64% • recidiva locoregionale: informazioni insufficienti • metastasi distanti-recidiva: informazioni insufficienti (studi di scarsa qualità) • risposta a terapia: informazioni insufficienti (studi eterogenei e di scarsa qualità)
Tipo di <i>reference</i> standard	<ul style="list-style-type: none"> • sezionamento linfonodo ascellare (+/- biopsia linfonodo sentinella) • istologia
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	<i>Staging</i> linfonodale: negativo per l'elevato numero dei falsi positivi. Secondo recenti RCT, il trattamento adiuvante nelle pazienti con positività accertata aumenterebbe mediamente di 2 anni la sopravvivenza
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • <i>staging</i> linfonodi ascellari: esiste una percentuale di falsi negativi molto elevata (50-80%); • tutti gli altri scenari: le evidenze disponibili non consentono di stabilire con una sufficiente accuratezza la <i>performance</i> diagnostica della PET

Tabella 22. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel carcinoma della mammella

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Am J Clin Oncol</i> , 2004; 27: 407-410	Evaluation of the Internal Mammary Lymph Nodes by FDG-PET in Locally Advanced Breast Cancer (LABC)	28	Valutare la capacità della FDG-PET di rilevare linfonodi interni mammari (IM) in donne con sospetto di tumore al seno localmente avanzato. La validazione della PET consisteva nella valutazione della ricaduta. Si tratta di una valutazione retrospettiva di cartelle cliniche	7/28 (25%) donne hanno una PET positiva per IM non rilevata da altri esami radio-diagnostici (TAC o raggi X). <i>Follow up</i> (media di 25 mesi) su 25 pazienti: 4/6 donne con PET+ hanno una ricaduta compatibile con diffusione attraverso IM (1 donna con PET + persa al <i>follow up</i>); 4/19 donne con PET- hanno ricadute compatibili con diffusione attraverso IM	ND	La sensibilità di FDG-PET nel rilevare IM in donne con sospetto LABC è del 50% con una specificità dell'88%. L'associazione fra PET+ e ricaduta IM raggiunge (o non raggiunge) appena la significatività statistica $p=0.06$ Cautela nell'interpretazione dello studio visto che non c'è conferma istopatologica dei IM linfonodi ma solo valutazione in base alle ricadute. Non si può concludere nulla rispetto all'impatto sulla malattia visto che non è stato implementato/ pianificato alcun intervento/cambio <i>management</i> .

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>J Clin Oncol</i>, 2004; 22: 1253-1259</p>	<p>18F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in staging of Locally Advanced Breast Cancer</p>	<p>48</p>	<p>Valutare l'impatto della FDG-PET whole-body sull'identificazione di metastasi a distanza in pazienti con tumore al seno localmente avanzato (LABC) e diagnostica convenzionale (esame fisico, radiografia del torace, ECO o TAC epatica, e scintigrafia ossea) negativa. <i>Follow up</i> medio 29 mesi (9-52).</p>	<p>La FDG-PET risulta positiva in 14/48 casi (29%). Di questi 4 sono VP (8%) e 10 sono FP (21%) come risulta dalla conferma tramite biopsia, TAC o RMN. La PET non riesce invece a identificare come correttamente positivi 4 casi (8%) che entro un anno di <i>follow up</i> sviluppano invece metastasi.</p>	<p>Nei 4 casi (8%) positivi a FDG-PET e con successiva conferma il <i>management</i> è cambiato dal protocollo iniziale a quello per le metastasi a distanza.</p>	<p>Associare una valutazione pre-operatoria con FDG-PET alla radiodiagnostica convenzionale con TAC e RMN migliora sia la sensibilità che la specificità nel rilevare le metastasi di LABC di stadio IV.</p>
---	---	-----------	--	--	---	--

Tabella 23. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei tumori della cervice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001. <i>Valutazione del coinvolgimento nodale</i>
Numero studi	4
Numero pazienti	<i>Range</i> : 21-35
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<p><i>Nodi pelvici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 83-100% • <i>Range</i> specificità: 92-100% • <i>Range</i> PPV: 91-100% • <i>Range</i> NPV: 85-100% <p><i>Nodi para-aortici</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 57-75% • <i>Range</i> specificità: 92-100% • <i>Range</i> PPV: 75-100% • <i>Range</i> NPV: 87-92%
Impatto sul <i>management</i>	Istologia Chirurgia Biopsia
Impatto sull' <i>outcome</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%).
Raccomandazioni/conclusioni	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
	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>

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality, 2004
Numero studi	<i>Staging</i> iniziale: 8 Recidiva: 5
Numero pazienti	<i>Staging</i> iniziale: 346 Recidiva: 419
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test	<p><i>Staging iniziale:</i> linfonodi pelvici (4 studi prospettici, 159 pazienti): sensibilità 83-100% <i>vs</i> 45-73% (TAC); specificità 94-100% <i>vs</i> 83%</p> <p><i>Recidiva:</i> 2 studi retrospettivi, 74 pazienti: sensibilità 100 <i>vs</i> 48-77%; specificità 77-94% <i>vs</i> 83-85%</p> <p>Uno studio ha evidenziato una sopravvivenza senza progressione della malattia dell'86% per PET negativa <i>vs</i> 40% per PET positiva</p>
Tipo di <i>reference</i> standard	Vari (istologia, <i>follow up</i> clinico)
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • Esistono discrete evidenze che la PET sia più sensibile di TAC o risonanza magnetica per il rilevamento di metastasi nodali retroperitoneali in pazienti con tumore cervicale di nuova diagnosi. Gli studi disponibili sono tuttavia di dimensioni limitate. Dato il potenziale impatto che la PET ha sul <i>management</i> del paziente e possibilmente sugli esiti clinici e sui costi, sarebbe auspicabile la realizzazione di uno studio di buona qualità e di ampie dimensioni • Per quanto riguarda le recidive, i dati suggeriscono che la PET è più sensibile delle tecniche tradizionali di <i>imaging</i> e può migliorare la diagnosi precoce. Anche in questo caso le dimensioni degli studi sono limitate e non è chiaro se la diagnosi di recidiva può determinare un miglioramento degli esiti clinici eccetto che per i pazienti che non sono stati precedentemente sottoposti a radioterapia

Tabella 24. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei tumori della cervice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>Int J Radiation Oncology Biol Phys</i> , 2004; 58: 1506-1512	Preliminary report of using FDG-PET to detect extrapelvic lesions in cervical cancer patients with enlarged pelvic lymph nodes on MRI/CT	19	Valutare la capacità della FDG-PET di rilevare lesioni extrapelviche (linfonodi paraaortici-PALN- e altre metastasi) non rilevate clinicamente o con la RMN/TAC in donne con tumore della cervice e con linfonodi pelvici ingranditi rilevati dalla RMN o dalla TAC. Le pazienti dovevano essere in grado di tollerare la radioterapia a campo esteso.	La PET rileva PALN in 5/18 casi. Di questi 2 avevano PALN visibili anche alla TAC rivista retrospettivamente. La PET rileva metastasi a distanza in 5/18 casi. 4/5 sono falsi positivi. 3/13 donne negative alla PET e trattate quindi con radioterapia pelvica, mostrano ricorrenza di tumore in PALN o metastasi a distanza (falsi negativi).	Cambiamento del piano radioterapeutico (campo radioterapico esteso) nel 28% dei casi (5/18) se si considerano prospettivamente i casi o nel 17% dei casi (3/18) se si considerano la revisione retrospettiva dei casi.	In donne con cancro della cervice e linfonodi pelvici ingranditi alla TAC/RMN l'aggiunta della FDG-PET: <ul style="list-style-type: none"> • potrebbe essere rilevante nell'identificare PALN, anche se aggiunge poco (3/18) ad una TAC ben fatta. • non sembra rilevante nell'identificare altre metastasi (molti falsi positivi) • ha comunque una sensibilità limitata (3/13 falsi negativi)

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

<p><i>Gynecologic Oncology</i>, 2003 89: 73-76</p>	<p>Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings.</p>	<p>50</p>	<p>Valutazione dell'utilità della PET nella rilevazione di malattia linfonodale para-aortica in tumore avanzato del collo dell'utero con TAC negativa.</p>	<p>La PET ha sensibilità = 85,7% specificità = 94,4% accuratezza = 92% nella rilevazione di metastasi linfonodali para-aortiche in pazienti con tumore avanzato del collo dell'utero con TAC negativa.</p>	<p>L'identificazione di metastasi linfonodali para-aortiche permette la modificazione della radio-terapia coinvolgendo le zone interessate che normalmente, a causa della morbidità intestinale, non vengono incluse. La radio-terapia estesa alle zone nodali para-aortiche è associata ad una sopravvivenza dal 31% al 50%, dipendente dalla collocazione e dimensione della metastasi linfonodali.</p>	<p>La PET può rilevare con una certa accuratezza metastasi linfonodali para-aortiche. Tuttavia a causa dei costi elevati e della scarsa disponibilità, la PET è da ritenersi appropriata solo per i casi di tumore avanzato del collo dell'utero con TAC negativa.</p>
--	---	-----------	--	--	---	--

Tabella 25. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore del pancreas

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality, 2004
Numero studi	Differenziazione tra lesioni benigne e maligne: 18 Rilevamento metastasi: 9 Rilevamento malattia residua dopo trattamento del tumore primitivo: 1
Numero pazienti	Differenziazione tra lesioni benigne e maligne: 773 Rilevamento metastasi: 457 Rilevamento malattia residua dopo trattamento del tumore primitivo: 82
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<p>Differenziazione lesioni (benigne/maligne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 71-100% <i>vs</i> 51-100% (TAC), 60-100% (cistopancreatogramma endoscopico), 96-100% (endoscopia/ultrasuoni), 65-80% (valutazione del <i>marker</i> CA 19.9) • specificità 50-100% <i>vs</i> 0-87% (TAC); 37-92% (cistopancreatogramma endoscopico); 0-53% (endoscopia/ultrasuoni); 73-90% (valutazione del <i>marker</i> CA 19.9) <p>Rilevamento metastasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 46-89% <i>vs</i> 17-76% (TAC); • specificità 62-100% <i>vs</i> 56-100% (TAC) <p>Rilevamento malattia residua dopo trattamento del tumore primitivo</p> <p>Su 9 pazienti valutati prima e dopo la radiochemioterapia, la PET ha identificato 4 risposte alla terapia, 3 lesioni stabile e 2 in progressione. La TAC non aveva identificato nessuna delle risposte alla terapia e solo uno in progressione. Clinicamente tutti e 4 i pazienti con risposta alla terapia sono stati sottoposti con successo a resezione. Dei rimanenti solo uno ha mostrato evidenze di risposta alla chemioradiazione. I 8 pazienti, valutati per recidive del tumore dopo resezione riuscita, tutti e 8 avevano evidenza di recidiva alla PET, mentre la TAC era incerta per tutti.</p>
Tipo di <i>reference</i> standard	Istologia, <i>follow up</i> clinico

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Impatto sul <i>management</i>	3 studi: in uno studio la PET ha modificato l'atteggiamento terapeutico in 33/56 pazienti. In un secondo studio la PET ha modificato l'atteggiamento terapeutico in 4/54 pazienti ma non ha rilevato 3 neoplasie identificate con la TAC. In un terzo studio, la PET ha modificato l'atteggiamento terapeutico definendo la necessità di laparotomia nel 30% (TAC negativa per Ca o positiva per metastasi) o evitando l'intervento nel 13% (TAC positiva per Ca o negativa per metastasi)
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	Gli studi indicano che la PET ha sensibilità e specificità lievemente migliori degli altri test di <i>imaging</i> , sia nella differenziazione tra lesioni benigne e maligne, sia nella rilevazione delle metastasi (meno evidente). Non è del tutto chiaro se la PET possa avere un rilevante impatto sul <i>management</i> dei pazienti

Tabella 26. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nel tumore dello stomaco

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001. <i>Rilevamento di metastasi locali o linfonodali</i>
Numero studi	4
Numero pazienti	<i>Range</i> : 16-74
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<p><i>Linfonodi adiacenti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 33-40% • <i>Range</i> specificità: 86-89% • PPV: 80% • NPV: 50% <p><i>Linfonodi non adiacenti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 0-43% • <i>Range</i> specificità: 98-100% • PPV: 0% • NPV: 82% • Istologia • Chirurgia • 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
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non ci sono evidenze dirette

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none">• 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.• PET e TAC hanno una accuratezza paragonabile nel rilevamento del coinvolgimento nodale.• Entrambe queste tecniche hanno una bassa sensibilità nel rilevamento di lesioni di piccole dimensioni.• Il valore predittivo positivo della PET può variare in base al sito coinvolto. <p>La PET ha un'accuratezza diagnostica paragonabile o superiore rispetto all'endoscopia con ultrasuoni nel rilevare il coinvolgimento dei linfonodi a livello locale.</p>
-----------------------------	--

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, maggio 2001. <i>Rilevamento di metastasi a distanza</i>
Numero studi	2
Numero pazienti	26-74
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 74-100% • <i>Range</i> specificità: 89-91% • PPV: 50% • NPV: 100% • 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 metastasi a distanza potrebbero essere trattati con chemioterapia piuttosto che operati
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non ci sono evidenze dirette
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • PET e TAC hanno una paragonabile accuratezza nel rilevamento del coinvolgimento nodale. • Entrambe queste tecniche hanno una bassa sensibilità nel rilevamento di lesioni di piccole dimensioni. • Il valore predittivo positivo della PET può variare in base al sito coinvolto. <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 27. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel tumore dello stomaco

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>J Nucl Med</i> , 2004; 45: 17-21	The role of ¹⁸ F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors.	54	Comparare la FDG-PET con la TAC nella stadiazione e nella valutazione della risposta precoce alla terapia con Imatinib mesilato nelle ricadute o metastasi dei tumori stromali gastrointestinali (GIST). Valutazione retrospettiva di cartelle e referti di esami strumentali.	Nella stadiazione la TAC ha una sensibilità del 93% e un VPP del 100% mentre la FDG-PET ha una sensibilità dell'86% e un VPP del 98%. Nella valutazione della risposta precoce alla terapia la FDG-PET è in grado di rilevare una risposta prima della TAC nel 22,5% dei casi, mentre la TAC è in grado di evidenziare una mancanza di risposta prima della FDG-PET nel 4,1% dei casi.	ND	La PET rileva prima della TAC le risposte alla terapia, ma la TAC è più accurata nell'evidenziare precocemente la mancata risposta alla terapia.
<i>European Journal of Nuclear Medicine</i> , Apr. 2002, 29 (4): 525-529	Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer.	33	Valutazione retrospettiva dell'accuratezza della PET nella diagnosi della recidiva da tumore gastrico.	Il gold-standard ha stabilito la presenza di recidive in 20 pazienti su 33. PET per la diagnosi di recidive: sensibilità = 70% specificità = 69% accuratezza = 70% NPV = 60% PPV = 78%	ND	La PET ha una bassa accuratezza diagnostica e non è da considerarsi come strumento di <i>follow up</i> primario in pazienti con recidive.

Tabella 28. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nei sarcomi

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001. <i>Staging e rilevamento delle metastasi</i>
Numero studi	8
Numero pazienti	<i>Range:</i> 19-102
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Sensibilità 87%; specificità 100%; PPV 100%; NPV 97% (Lucas 1998)
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Istologia • biopsia • TAC • Risonanza magnetica
Impatto sull' <i>outcome</i>	Due studi (Early 1998; Griffeth 1992) fanno riferimento a cambiamenti nel <i>management</i> , 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.
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze a riguardo
	<ul style="list-style-type: none"> • 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

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, agosto 2001. <i>Valutazione delle recidive</i>
Numero studi	3
Numero pazienti	17-62
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Range</i> sensibilità: 74-93% • <i>Range</i> specificità: 92-100%
Impatto sul <i>management</i>	<ul style="list-style-type: none"> • istologia • biopsia • <i>follow up</i> con diagnostica per immagini
Impatto sull' <i>outcome</i>	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.
Raccomandazioni/conclusioni	Non ci sono evidenze a riguardo
	La PET potrebbe essere utile nel rilevamento di recidive a livello locale nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	US Agency for Health Care Research and Quality (sarcomi dei tessuti molli - STS), 2002
Numero studi	20
Numero pazienti	Differenziazione di lesioni benigne e STS maligni: non descritto Diagnosi recidiva: 77 pazienti Diagnosi MTS a distanza: 100 pazienti Gestione/esiti: 35 pazienti Risposta a terapia: 35 pazienti
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test	<i>Differenziazione di lesioni benigne e STS maligni</i> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 91-100%, specificità 26-88% (interpretazione qualitativa) • Se SUV ≥ 2, sensibilità 64-100%, specificità 71-100% <i>Recidiva</i> <ul style="list-style-type: none"> • sensibilità 50-100%, specificità 66-100% (interpretazione qualitativa) • Se SUV ≥ 2: sensibilità 58-100%, specificità 92-100% <i>Diagnosi metastasi a distanza</i> <ul style="list-style-type: none"> • PET: sensibilità 87%, specificità 100% • TAC: sensibilità 100%, specificità 96%
Tipo di <i>reference standard</i>	Biopsia, istologia, altre tecniche di <i>imaging</i> , valutazione clinica
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	La PET discrimina molto bene sia le lesioni primitive del tessuto molle, sia le recidive. La PET potrebbe essere utile nella graduazione dei tumori, ma è inadeguata nel discriminare tra i tumori di basso grado e le lesioni benigne. Non ci sono dati sufficienti sull'impatto della PET sugli esiti clinici e sulla utilità nella valutazione della risposta alla terapia

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Revisione sistematica	Bastiannet E <i>et al.</i> The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Treatment Reviews</i>, 2004, 30: 83-101
Numero studi	29 studi così suddivisi: per tipo di sarcoma: • Sarcomi dei tessuti molli (STS): 11 • Osteosarcoma (BS): 6 • Osteosarcoma e sarcomi dei tessuti molli (non separabili): 12 per quesito clinico: • Rilevamento sarcoma: 10 studi • Rilevamento + grading: 10 studi • Grading: 4 • Risposta a terapia: 5
Numero pazienti	1.278 (<i>range</i> 5-202)
Combinazione dati	Sì
Risultati <i>performance</i> del test	<i>Rilevamento sarcoma</i> • sensibilità 91% (IC 95% 89-93) • specificità 85% (IC 95% 86-90) <i>Grading</i> : la differenza nel SUV tra i tumori maligni e benigni per gli studi che riguardano i sarcomi misti e del tessuto molle sono statisticamente significative, così come nei sarcomi misti distinguendo basso e alto grado
Tipo di <i>reference</i> standard	Istologia (soprattutto)
Impatto sul <i>management</i>	ND
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	La metanalisi in questo studio è limitata rispetto alla possibilità di utilizzare - per i diversi studi - indicatori di esito confrontabili. Inoltre la qualità metodologica degli studi è bassa. I risultati indicano però che la PET può discriminare tra sarcomi e tumori benigni e sarcomi di alto e basso grado. Non sono chiare le implicazioni diagnostiche di questi risultati, soprattutto riguardo alla discriminazione tra tumori benigni e di basso grado. In base ai risultati dello studio non ci sono indicazioni per l'uso della PET nel trattamento standard dei sarcomi

Tabella 29. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nei sarcomi

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati	Cambio <i>management</i>	Conclusioni
<i>European Journal of Cancer</i> , 2003, 39: 2012-2020	¹⁸ FDG-positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec®).	21	Indagine sull'utilizzo della PET per una precoce e più sensibile valutazione della risposta del sarcoma dei tessuti molli al trattamento con Imatinib mesilato.	La risposta della PET ha predetto correttamente la TAC in 18 su 21 pazienti. In tutti i pazienti con malattia stabile la risposta della PET ha preceduto quella della TAC di 7 settimane (valore mediano).	ND	La PET potrebbe essere utilizzata come metodo diagnostico precoce per valutare la risposta del STS al trattamento con Imatinib mesilato. La valutazione precoce dell'efficacia del trattamento è probabilmente meno importante nei pazienti metastatici con GIST poiché al momento non esiste alcun altro farmaco efficace.

Tabella 30. Descrizione analitica dei risultati degli studi sull'uso della PET nelle neoplasie cerebrali

Agenzia	Commonwealth of Australia Report, 2000. Glioma - recidiva
Numero studi	12
Numero pazienti	<i>Range:</i> 14-75
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	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
Impatto sul <i>management</i>	Non chiaro e non specificato per tutti gli studi (solo per 5 di essi è specificata la conferma istologica)
Impatto sull' <i>outcome</i>	Valutato in 2 studi. Riportati nel dettaglio i dati dello studio di Deshmukh et al (1996 - 75 pazienti): <ul style="list-style-type: none"> • 31% hanno intrapreso una nuova terapia • 59% hanno evitato una terapia aggressiva
Raccomandazioni/conclusioni	Non chiaro
	Non ci sono sufficienti evidenze che la PET sia superiore alla SPET/SPECT
Agenzia	Commonwealth of Australia Report, 2000. Glioma - grading
Numero studi	5
Numero pazienti	<i>Range:</i> 18-85
Combinazione dati	No
Risultati <i>performance</i> del test e tipo di <i>reference standard</i>	Riportati solo per due studi i valori di sensibilità/specificità 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
Impatto sul <i>management</i>	Non chiaro e non specificato per tutti gli studi (solo per 2 di essi è specificata la conferma istologica)
Impatto sull' <i>outcome</i>	Non valutato
Raccomandazioni/conclusioni	Non valutato
	Non ci sono sufficienti evidenze che la PET sia superiore alla SPET

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Agenzia	Agency for Health Care Research and Quality, 2004
Numero studi	<p>Differenziazione radionecrosi/neoplasia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio del <i>management</i> = 2 • Diagnosi = 5 <p>Differenziazione tra alto e basso grado di malignità = 4</p>
Numero pazienti	<p>Differenziazione radionecrosi/neoplasia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variazione gestione clinica = 114 • Diagnosi = 170 <p>Differenziazione tra alto e basso grado di malignità = 162</p>
Combinazione dati	NO
Risultati <i>performance</i> del test	<p>Differenziazione radionecrosi/neoplasia sensibilità 76-83%, specificità 50-62% (PET) rispetto a sensibilità 50-100%, specificità 67-100% (SPET)</p> <p>Differenziazione tra alto e basso grado di malignità per alto grado: sensibilità 69-100%, specificità 57-100%</p>
Tipo di <i>reference standard</i>	Istologia, <i>follow up</i> clinico
Impatto sul <i>management</i>	<p>2 studi (differenziazione radionecrosi/neoplasia). In uno studio la PET è risultata sostanzialmente inutile data la relativa concordanza con la risonanza magnetica (nel 77% dei casi) e il fatto che 3 dei 5 pazienti in cui vi era discordanza tra i risultati erano falsi positivi alla PET. Nell'altro studio non sembrano esserci dei vantaggi con la PET rispetto alla risonanza magnetica e non risulta chiaro quanto spesso la terapia sia stata cambiata dopo il risultato della PET.</p>
Impatto sull' <i>outcome</i>	ND
Raccomandazioni/conclusioni	<ul style="list-style-type: none"> • Differenziazione radionecrosi/neoplasia: in caso di bassa probabilità a priori, la PET potrebbe avere un ruolo nel ridurre la probabilità di recidiva considerando i dati di sensibilità e specificità, anche se la SPET ha caratteristiche analoghe. • Per quanto riguarda la differenziazione tra alto e basso grado di malignità, non esistono studi eseguiti in pazienti con una biopsia indeterminata (grado II/III). Non è chiaro se i risultati degli studi potrebbero applicarsi a questi pazienti (non ci sono studi ad hoc)

Tabella 31. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel tumore della prostata

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<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	
<i>Urol Int</i> , 2003; 70: 311-315	Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ¹⁸ F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer.	24	Valutare la capacità della PET nel rilevare metastasi linfonodali in pazienti con tumore prostatico e elevato PSA dopo trattamento. Tutti i pazienti avevano la scintigrafia ossea negativa e la TAC dubbia. La validazione era rappresentata dalla valutazione istologica. Si tratta di uno studio retrospettivo.	Metastasi linfonodali erano presenti in 16/24 pazienti (istologia). La PET è risultata positiva in 12/16 casi (75%) con 4 FN e nessun FP. Quindi la PET ha sensibilità 75%, specificità 100%, VPP 100%, VPN 67,7% nel rilevare metastasi linfonodali.	ND	La PET è in grado di rilevare il 75% delle metastasi linfonodali nei pazienti con PSA in aumento e TAC dubbia. Nulla si può concludere rispetto alla sua utilità nella decisione terapeutica.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
 Appendice

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio terapia	Conclusioni
<i>BJU International</i> , 2003; 92: 24-27	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in the diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer	30	Valutare la capacità della PET di studiare i pazienti con tumore prostatico avanzato. Confronto con TAC/scintigrafia ossea	20/30 pazienti risultano positivi alla PET. La PET rispetto alla TAC e scintigrafia ossea è meno sensibile (10/30 FN)	ND	I risultati riportati dallo studio sono confusi e non completi per cui è difficile essere precisi: comunque la PET non sembra migliorare la capacità diagnostica e di stadiazione rispetto agli esami radiodiagnostici e laboratoristici tradizionali in pazienti con tumore prostatico avanzato

Tabella 32. Descrizione analitica dei risultati degli studi primari sull'uso della PET nel tumore del rene

Rivista	Titolo	N. casi	Obiettivi studio	Risultati (sensibilità e specificità)	Cambio management	Conclusioni
<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	
<i>Clin Nephrol</i> , 2003; 60:395-400	Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in re-staging renal cell carcinoma	25	Valutare l'utilità della PET nella ristadiatione del carcinoma renale. La validazione era rappresentata dalla valutazione istologica in 2 casi e il <i>follow up</i> clinico radiologico (TAC) a 1 anno in 23 casi. Studio retrospettivo	Dei 21 casi di metastasi evidenziati dalla TAC e confermati dal <i>follow up</i> la PET ne identifica correttamente 15, mentre non ne evidenzia 6 (FN 28,5%) e rileva 1 FP. La PET rispetto alla TAC ha quindi una sensibilità 71%, specificità 75%, VPP 94%, VPN 33%.	ND	La PET non è indicata nella ristadiatione dopo terapia del carcinoma renale in quanto fallisce nel rilevare metastasi a distanza in oltre il 28% dei casi.
<i>J Clin Oncol</i> 2003;21:3995-4000	F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma	24	Valutare la capacità della PET di rilevare metastasi a distanza in pazienti con carcinoma renale a cellule chiare totalmente o parzialmente nefrectomizzati. Confronto con TAC/RMN	Dei 21 pazienti con metastasi a distanza così come identificati dalla radiodiagnostica tradizionale e confermati dalla biopsia/chirurgia, la PET ne identifica 13 (sensibilità 63,6%, specificità 100%) con 8 FN (36,4%) e nessun FP. I FN erano tumori delle dimensioni inferiori al cm.	ND	La PET ha prestazioni peggiori della radiodiagnostica tradizionale nel rilevare metastasi a distanza in pz. operati per carcinoma a cell chiare, e non andrebbe quindi utilizzata in questi casi.

FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato
Appendice

COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria regionale

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 edizione. 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. Sono anche scaricabili dal sito http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.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.
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004. (*)
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (*)
103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004. (*)

104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005. (*)
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005. (*)
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005.
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005. (*)
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006. (*)
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006. (*)
124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (*)

125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006. (*)
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006.
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (*)
141. Accredimento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (*)
144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna, 2007. (*)
145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna, 2007. (*)

146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna, 2007. (*)
147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna, 2007. (*)
148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (*)
149. E-learning in sanità. Bologna, 2007. (*)
150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna, 2007. (*)
151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna, 2007. (*)
152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna, 2007. (*)
153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna, 2007. (*)
156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna, 2007. (*)
157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna, 2007. (*)