

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

Evaluación del grado de validez diagnóstica y utilidad clínica de la Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG) en la detección de recurrencia en pacientes con cáncer de ovario.

**Dolores Cabello García
Granada, Junio del 2008**

JOSÉ MANUEL LLAMAS ELVIRA, Profesor Asociado de Radiología y Medicina física de la Universidad de Granada, ÁNGEL C. REBOLLO AGUIRRE, Facultativo Especialista de Área del H. Universitario Virgen de las Nieves, y MANUEL GÓMEZ RÍO, Facultativo Especialista de Área del H. Universitario Virgen de las Nieves.

CERTIFIAN

Que la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. Dolores Cabello García ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título:

"Evaluación del grado de validez diagnóstica y utilidad clínica de la Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG) en la detección de recurrencia en pacientes con cáncer de ovario".

dando nuestra conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Prof. Dr. J.M. Llamas Elvira

Dr. A.C. Rebollo Aguirre

Dr. M. Gómez Río

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Radiología y Medicina Física

A mi abuelo Miguel

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Profesor José Manuel Llamas Elvira y el Dr. Ángel C. Rebollo Aguirre, por su paciencia y dedicación personal en la realización de este trabajo.

Al Dr. Manuel Gómez Río, igualmente director de esta tesis, sin el cual no hubiera sido posible sacar este trabajo adelante, gracias sobre todo, a la confianza depositada en mí, así como a su calidad humana y profesional, incuestionable en todo momento.

Al Departamento de Radiología del Hospital Universitario San Cecilio y a todo el personal del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su ayuda y apoyo día tras día.

A mis padres, quienes siempre han estado ahí para ayudarme y, nunca se han cansado de darme ánimos.

Y finalmente, a Marisa, a Blanca, a Miriam, a José, a Luís, a Mar, a Mariola..., a todos mis amigos que siempre han tenido una buena palabra, o una muestra de cariño, y no han dudado en ningún momento en dedicarme todo el tiempo que haya sido necesario.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CÁNCER DE OVARIO	2
A) CÁNCER DE OVARIO PRIMARIO	
1. Introducción	3
2. Definición	3
3. Epidemiología	4
4. Factores de riesgo y prevención	5
4.1 Factores de riesgo	5
4.2 Factores de prevención	6
5. Histopatología	6
6. Clínica	10
7. Marcadores tumorales	10
8. Patrones de diseminación	12
9. Estadificación y pronóstico	13
10. Diagnóstico	17
11. Tratamiento	21
11.1 Cirugía	22
11.2 Quimioterapia	24
11.3 Radioterapia	27
B) SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE	
1. Seguimiento	28
2. Tratamiento de la recurrencia tumoral	30
3. Evaluación de la enfermedad residual, la respuesta al tratamiento y la detección de recurrencia	33
3.1 Procedimientos invasivos	33
3.1.1 Laparoscopia	33
3.1.2 Laparotomía (“second-look”)	34
3.2 Procedimientos no invasivos	34
3.2.1 Niveles séricos de CA125	35
3.2.2 Examen físico y ecográfico	36
3.2.3 Tomografía Axial Computerizada (TAC)	37
3.2.4 Resonancia Magnética (RM)	38
3.2.5 Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)	39
TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON FDG (PET-FDG)	41
1. Introducción	42
2. Radiofármacos PET	44
2.1 ¹⁸ FDG	47

2.1.1 ¿Por qué se acumula ¹⁸ FDG en las células tumorales?	49
2.1.2 Proceso de síntesis de ¹⁸ FDG	50
3. Tomógrafos PET	51
3.1 Generalidades y aspectos técnicos	51
3.2 Análisis de las imágenes	62
3.3 Distribución fisiológica de la FDG	64
3.4 Indicaciones de la PET-FDG en oncología	65
3.5 Indicaciones de la PET-FDG en el cáncer de ovario	68
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
1. Hipótesis	70
2. Objetivos	70
2.1 <i>Objetivo principal</i>	70
2.2 <i>Objetivos secundarios</i>	70
MATERIAL Y MÉTODOS	71
1. Metodología de la Investigación	72
1.1. <i>Diseño</i>	72
1.2. <i>Ámbito</i>	72
1.2.1 <i>Geográfico</i>	72
1.2.2 <i>Temporal</i>	72
1.3. <i>Población de estudio</i>	72
1.3.1 <i>Criterios de inclusión</i>	72
1.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	73
1.4 <i>Protocolo de estudio</i>	73
1.4.1 <i>Flujo de pacientes</i>	73
1.4.2 <i>Procedimiento diagnóstico convencional de recurrencia</i>	73
1.5 <i>Marcadores Tumorales (MMTT)</i>	74
1.6 <i>Técnicas Convencionales de Imagen (TCI). Aspectos generales</i>	75
1.6.1 <i>Tomografía Axial Computerizada (TAC)</i>	75
1.6.2 <i>Resonancia Magnética (RM)</i>	77
1.7 <i>Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)</i>	78
1.8.1 <i>Instrumentación</i>	78
1.8.2 <i>Recogida de información</i>	78
1.8.3 <i>Protocolo de adquisición</i>	78
1.8.4 <i>Protocolo de análisis</i>	80
1.8.5 <i>Interpretación de los resultados</i>	80
Análisis cualitativo	80

Análisis semicuantitativo	82
2. Descripción de las variables	82
2.1 Variables independientes	82
2.2 Variables dependientes	83
2.3 Variable resultado: Criterios de certeza	83
3. Análisis de los datos	83
3.1 Estadística descriptiva	84
3.2 Análisis de la validez diagnóstica	84
3.3 Análisis del impacto clínico	84
RESULTADOS	86
1. Aspectos epidemiológicos de la población de estudio	87
1.2 Edad	87
1.2 Tipo histológico y grado histológico	87
1.3 Estadificación	88
1.4 Tiempo libre de enfermedad	89
1.5 Indicaciones de la PET-FDG	89
1.6 Niveles séricos de MMTT (CA125)	90
2. Validez diagnóstica	90
2.1 Confirmación diagnóstica	90
2.2 Validez diagnóstica global de la PET-FDG, las TCI y los MMTT	92
2.2.1 Pacientes con recurrencia tumoral	94
2.2.2 Pacientes libres de enfermedad	97
3. Localización de las lesiones en la PET-FDG	98
4. Análisis del impacto clínico: grupos de impacto e impacto clínico	100
4.1 Pacientes con recurrencia tumoral	102
4.2 Pacientes libres de enfermedad	103
DISCUSIÓN	105
A) Aspectos metodológicos	106
1. Población	106
2. Metodología	107
B) Resultados	108
1. Validez diagnóstica	108
1.1 Marcadores tumorales (MMTT)	109
1.2 Técnicas convencionales de imagen (TCI)	111
1.3 Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)	114
2. Impacto clínico	120

3. Propuesta de algoritmo de seguimiento	121
4. Ventajas que aportan las nuevas modalidades de imagen (PET-TAC)	123
CONCLUSIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	127

INTRODUCCIÓN

CÁNCER DE OVARIO

A) CÁNCER DE OVARIO PRIMARIO

1. Introducción

La detección exacta y delimitación precisa de los tumores ováricos siguen siendo uno de los mayores retos de la imagen oncológica ya que ninguna de las técnicas de imagen de las que se disponen actualmente son lo suficientemente precisas para dirigir con fiabilidad el manejo de las pacientes en todos los estadios de la enfermedad. En el diagnóstico pretratamiento y en la estadificación de estos tumores, el papel de la imagen es limitada, muchos cirujanos ginecológicos, confían en la exploración física y determinación del CA125 sérico para hacer el diagnóstico de cáncer de ovario. Estos tumores frecuentemente alcanzan un gran tamaño antes de su detección y la enfermedad está ampliamente diseminada en todo el abdomen y pelvis. Son un grupo amplio de neoplasias, de histología, grado de malignidad y edad de presentación variable¹.

La demora en el diagnóstico, con el consecuente aumento de la mortalidad, es debido a una falta de técnicas de detección precoz aplicables a la población general y dotadas de una sensibilidad y especificidad adecuadas².

La aparición de nuevas técnicas de detección precoz, junto con el perfeccionamiento de las ya existentes, así como el desarrollo de nuevas fármacos capaces de vencer la quimiorresistencia y nuevos protocolos de identificación de pacientes de alto riesgo, podrían dar una visión más optimista del futuro de esta enfermedad².

2. Definición

Se define como la malignización del componente epitelial del ovario, sin modificación del resto de estirpes celulares (clasificación histopatológica OMS/FIGO). Aproximadamente el 90% de los tumores ováricos malignos son de extirpe epitelial^{3,4} e inicialmente su estadificación y protocolo de tratamiento no se ven influenciados por el subtipo histológico concreto, aunque si por el grado de diferenciación del mismo.

Los tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad ("borderline") merecen un tratamiento independiente dado su comportamiento clínico y pronóstico completamente diferenciado³.

3. Epidemiología

El cáncer de ovario representa el 4% de todos los cánceres diagnosticados y el 5% de todas las muertes por cáncer. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de ovario es aproximadamente del 1,7% y aproximadamente 1 de cada 60 mujeres morirán por esta enfermedad⁴.

El cáncer de ovario es la cuarta causa más común de muerte por cáncer y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en los países occidentales, con aproximadamente 26.000 y 6.000 nuevos casos diagnosticados en US y UK cada año respectivamente⁵⁻⁷. En US hubo aproximadamente 23.300 nuevos casos de cáncer de ovario en el año 2002 y 13.900 muertes⁵. En el año 2003, fueron 25.400 nuevos casos los diagnosticados en US con aproximadamente 14.300 muertes por cáncer de ovario⁸.

Según las estadísticas de GLOBOCAM 2000⁹, los países del Norte de Europa se sitúan a la cabeza en cuanto a incidencia y mortalidad, seguidos de los países del Este Europeo y América del Norte. Los países del Sur de Europa, entre los que se encuentra España, tienen una incidencia y mortalidad mucho más baja que el resto de los países europeos.

En España, el cáncer de ovario representa la séptima causa de muerte y la quinta causa de años potenciales de vida perdidos en mujeres¹⁰. Los tumores de ovario supusieron en el año 2000 el 5% de la mortalidad por cáncer en mujeres en España, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 6,4 fallecimientos por 100.000 habitantes. La distribución geográfica de incidencia y mortalidad del cáncer de ovario muestra un patrón norte-sur en Europa; no obstante, las diferencias se están atenuando, con tendencias decrecientes o estabilizaciones en los países con tasas más elevadas, e incrementos mantenidos en los países mediterráneos, como ocurre en este caso. En España este aumento en la mortalidad es especialmente llamativo en mujeres mayores de 45 años, en las que llega al 6% anual entre 1952 y 1996, frente al 3% de las mujeres jóvenes [López-Abente 2002]. Probablemente parte de esta tendencia se debe también a la introducción de nuevas tecnologías diagnósticas y a mejoras en la certificación de la causa de la muerte. No obstante, cambios reproductivos asociados a la evolución social podrían quizás explicar parte de esta evolución¹¹.

Han mejorado estadísticamente las tasas de supervivencia a los 5 años con respecto a las últimas décadas, con una tasa del 37% en 1976, 41% en 1985, y 53% en 1998. Esta mejora de la supervivencia es probablemente resultado de tratamientos quimioterápicos más efectivos, avances en la cirugía y los cuidados de apoyo. Las mujeres africanas que viven en US tienen una menor incidencia de cáncer de ovario (10,3 por 100.000 mujeres) en comparación con las mujeres blancas; sin embargo, la tasa de supervivencia global que es del 53%, es idéntica⁸.

El cáncer de ovario se puede presentar a cualquier edad pero es raro que se presente por debajo de los 30 años. La edad de distribución varía de acuerdo al tipo histológico; el cáncer epitelial de ovario es una enfermedad que se presenta en mujeres posmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de entre 60-65 años, mientras que los tumores germinales y mesenquimales son más prevalentes en la segunda y tercera décadas de la vida¹².

La detección de la enfermedad en estadio I puede tener un importante impacto en la supervivencia a los 5 años, la cual sería del 80-90% en el estadio I de la enfermedad, mientras que en los estadios III-IV la tasa es del 5-50%. Actualmente, casi el 60-65% de las pacientes presentan un estadio III en el momento del diagnóstico, haciendo del cáncer de ovario una de las neoplasias más letales¹³.

4. Factores de riesgo y prevención

Aunque no se conoce la etiología del cáncer de ovario, se han identificado varios factores específicos que pueden aumentar o disminuir la probabilidad de una mujer de desarrollar un tumor de ovario epitelial, siendo los más importantes aquellos relacionados con la historia familiar y la reproducción.

4.1 Factores de riesgo:

- **Edad:** la probabilidad de desarrollar un cáncer de ovario aumenta con la edad siendo el riesgo mayor para las mujeres posmenopáusicas¹⁴.
- **Antecedentes familiares:** menos del 5% de todos los cánceres de ovario son hereditarios. El riesgo es mayor cuando existen antecedentes de cáncer de ovario en familiares de primer grado (madre, hermana o hija). Los antecedentes de cáncer de mama o de cáncer colorrectal aumentan el riesgo^{15,16}. Los tumores de ovario hereditarios tienden a ocurrir en edades más tempranas que los no-

hereditarios pero la enfermedad es igual en fases y grado. Hay 3 formas hereditarias del cáncer de ovario:

- Síndrome de cáncer familiar de mama y ovario.
- Síndrome de Lynch II.
- Cáncer de ovario sitio-específico.

Se manifiestan de forma autonómica dominante con penetrancia variable, mostrando un riesgo a lo largo de la vida del aproximadamente el 50%¹⁶⁻¹⁸.

- **Antecedentes relacionados con la reproducción:** parece existir una relación con el número de ciclos menstruales. La nuliparidad, el embarazo después de los 30 años y la menopausia tardía (por encima de los 50 años) son factores de riesgo^{14,19}.
- **Terapia hormonal sustitutiva (THS):** algunos estudios indican que el uso de estrógenos después de la menopausia aumenta ligeramente el riesgo de padecer cáncer de ovario¹⁹.
- **Infertilidad:** aunque existen indicios de que la infertilidad y el tratamiento para la fertilidad pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de ovario, los resultados no son consistentes^{19,20}.

4.2 Factores de prevención:

- **Anticonceptivos orales:** el riesgo disminuye a medida que aumenta el tiempo de consumo^{14,19}.
- **La ligadura de trompas o la histerectomía:** parece que pueden reducir el riesgo¹⁹.
- **Embarazo y lactancia:** tener uno o más hijos antes de los 30 años y la lactancia materna reducen el riesgo de padecer cáncer de ovario. Existen estudios que muestran que a partir de los tres hijos el riesgo disminuye con cada embarazo^{14,19}.
- **Alimentación:** algunos estudios reflejan que un consumo bajo en grasas podría actuar como protector aunque las investigaciones son muy poco concordantes en cuanto a como influye la alimentación²¹.

5. Histopatología

La World Health Organization (WHO)²² y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha realizado una clasificación detallada de los tumores de ovario (Tabla 5.1). Esta clasificación cataloga a los tumores de acuerdo al

tejido de origen si son benignos, borderline o malignos. Los tumores de ovario primarios se forman a partir de uno de los tres componentes ováricos:

- Superficie epitelial.
- Células germinales.
- Estroma ovárico.

Tabla 5.1. Clasificación histológica de los tumores de ovario (WHO)²²

I. Tumores epiteliales (benignos, borderline y malignos)
A. Seroso (adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma quístico papilar)
B. Mucinoso (adenocarcinoma, adenocarcinoma quístico)
C. Endometriode (adenocarcinoma, adenoacantoma)
D. Tumor de células claras (mesonefroide)
E. Tumor de Brenner
F. Tumor epitelial mixto
G. Carcinoma indiferenciado
H. Tumor inclasificado
II. Tumores de los cordones sexuales y del estroma
A. Tumor de las células de la granulosa (tumor de la células de la granulosa-teca, fibroma, tecoma)
B. Tumor de las células de Sertoli-Leydig (androblastoma)
C. Ginandroblastoma
D. Tumor inclasificado
III. Tumores de células lipídicas
IV. Tumores de las células germinales
A. Disgerminoma
B. Tumor del sinus endodermal (yolk sac tumour)
C. Tumor de células embrionales
D. Poliembrioma
E. Coriocarcinoma
F. Teratoma
G. Tumores mixtos
V. Gonadoblastoma
VI. Tumores de partes blandas no específicos de ovario
VII. Tumores inclasificados
VIII. Tumores metastáticos

El cáncer de ovario incluye una gran variedad de neoplasias, tanto desde el punto de vista biológico como histológico. Como se ha comentado anteriormente, el 90% de los tumores ováricos primarios son epiteliales, se forman a partir de la superficie del epitelio ovárico. Ocurre una proliferación de las células de la superficie del epitelio donde hay un error en la replicación del DNA causando activación de un oncogen o inactivación de un gen supresor de tumores²³ Basado en el grado de diferenciación, el tumor epitelial se divide en 3 categorías: bien diferenciado (10%), moderadamente diferenciado (25%) y pobremente diferenciado (50%), los tumores menos diferenciados se asocian con un peor pronóstico. Las neoplasias epiteliales se separan en 2 principales categorías: tumores invasivos (80%) y no invasivos (20%), las cuales se asocian a diferentes características pronósticas. Los tumores invasivos se subdividen a su vez en 5 subgrupos histopatológicos: tumor seroso (50%), mucinoso (20%), carcinoma endometriode (20%), carcinoma de células claras (10%) y tumor indiferenciado (< 5%). Otro subtipo de tumor epitelial es el tumor de Brenner^{13,24}.

El 10% restante de los tumores ováricos está constituido por los tumores derivados de las células germinales (p. ej., disgerminoma y teratoma), y los derivados del mesénquima (p. ej., tumor de células de la granulosa), así como los tumores metastásicos²⁴.

Tumores epiteliales comunes

Las neoplasias que se originan en la superficie epitelial representan el 65-70% de todas las neoplasias ováricas primarias y casi el 90% de los cánceres de ovario malignos, de ahí el término de *tumores epiteliales comunes*¹⁷. La mayoría son tumores serosos, seguidos de los tumores mucinoso y endometrial, siendo el resto en su mayoría tumores indiferenciados o no clasificados (ver Tabla 5.2). Los tumores de células claras y el de Brenner son tumores raros. Además de los tumores benignos y malignos, algunas neoplasias epiteliales comunes ocupan un lugar intermedio, recibiendo el nombre de tumores borderline o tumores con bajo potencial de malignidad (LMP). El tipo histológico tiene poca importancia pronóstica, pero el grado histológico es un importante indicador pronóstico independiente en pacientes con enfermedad en estadios tempranos⁴.

Respecto a los *tumores epiteliales serosos*, que son los más frecuentes, se presentan en mujeres posmenopáusicas entre los 60 y 65 años. Generalmente son predominantemente quísticos y pueden ser uniloculados o multiloculados²². El

contenido quístico varía, pero a menudo contiene líquido claro con una cantidad variable de estroma fibroso. Las lesiones malignas tienden a tener un gran componente de tejido sólido comparado con las formas benignas; se ven con frecuencia áreas de hemorragia y necrosis. El 40% son malignos. Las calcificaciones microscópicas, conocidas como “cuerpos de psamoma” se ven en más del 30% de los tumores serosos. Aunque los cuerpos de psamoma son característicos de los tumores serosos, se pueden ver en otras neoplasias (Ej. cáncer papilar de tiroides) y en procesos no neoplásicos¹.

Tabla 5.2. Tumores epiteliales de ovario¹

Tipo histológico	Frecuencia de subtipos histológicos (%)	Frecuencia de tumores malignos de ovario (%)	Tumores bilaterales (%)
Serosos		20-40	
Benignos	60	-	25
Borderline	15	-	30
Malignos	25	-	65
Mucinosos		10	
Benignos	80	-	5
Borderline	10	-	10
Malignos	10	-	20
Carcinoma endometriode	-	20	40
Carcinoma de células claras	-	6	40
Tumores de Brenner	-	1-2	6
Indiferenciados		10	

Los *tumores mucinosos*, se presentan en personas mayores con un pico de edad a los 75-80 años. Se manifiestan como masas grandes, unilaterales y multibancadas con una proporción variable de componentes sólidos y quísticos. La presencia de componente sólido con realce en una masa multiquística es un fuerte indicador de etiología maligna¹³. Son generalmente benignos y es menos probable que sean bilaterales como los tumores serosos. Las metástasis se pueden romper produciendo pseudomixoma peritoneal¹.

Los *tumores endometrioides* son generalmente masas bilaterales mixtas (sólidas y quísticas), los cuales se pueden asociar a una hiperplasia endometrial e incluso, a un carcinoma endometrial concomitante en más de un tercio de los casos. Son siempre tumores invasivos^{1,13}.

Los *tumores de células claras* se generalmente benignos y se manifiestan en torno a los 55 y 59 años. Se presentan como quistes uniloculados con uno o dos nódulos de partes blandas que protuyen en el lumen. Se asocia a endometriosis y ocasionalmente se puede presentar en endometriomas^{13,25}.

6. Clínica

El cáncer epitelial de ovario, se ha descrito como un asesino silente porque la gran mayoría de las pacientes no presentan síntomas hasta que la enfermedad se ha extendido fuera del ovario e incluso fuera de la pelvis. Sin embargo, estudios han demostrado que el 95% de las pacientes presentan síntomas abdominales inespecíficos muchos meses antes del diagnóstico²⁶. Aproximadamente el 70% de los cánceres epiteliales de ovario se encuentran en estadio III o IV de la enfermedad, mientras que el 70% de las pacientes con tumores de células germinales se encuentran en estadio I, ya que dan síntomas cuando la enfermedad está todavía limitada al ovario. Los tumores estromales funcionantes de ovario, pueden presentar síntomas sugerentes de exceso de producción endógena de estrógenos o andrógenos⁴.

Los síntomas más comunes en las pacientes con cáncer de ovario epitelial son el malestar e hinchazón abdominales, presentes en aproximadamente el 50% de las pacientes, seguidos del sangrado vaginal, síntomas gastrointestinales como la indigestión, síntomas del tracto urinario, pérdida de peso, dolor de espalda y sensación de presión a nivel pélvico, que son rasgos no específicos de la enfermedad^{23,27}. Las pacientes que presentan malestar abdominal bajo e hinchazón, requieren como mínimo un rápido y cuidadoso examen pélvico y rectovaginal. Los signos físicos más frecuentes son la ascitis y la masa pélvica. La masa suele ser firme, dura y fija, con múltiples nodulaciones a la palpación⁴.

7. Marcadores tumorales

En el cáncer de ovario, se han identificado varios marcadores tumorales pero ninguno es totalmente específico²⁸. Actualmente, el mejor y más comúnmente marcador sérico empleado en el cáncer epitelial de ovario es el CA125, el cual está aumentado en el 80-85% de los casos de cáncer de ovario^{29,30}. Sin embargo, el CA125 está también aumentado en el 1% de los individuos sanos y en el 40% de los sujetos con neoplasias intrabdominales no ováricas³⁰, es decir, tanto en condiciones benignas

como en neoplasias no ginecológicas. Además, en etapas tempranas de la enfermedad, los niveles de CA125 están elevados en menos de la mitad de los casos⁴. Son varios los marcadores que se están investigando y que puede ser que la combinación de varios de ellos mejore la sensibilidad y especificidad³¹.

Otros marcadores tumorales, tales como el CA19.9, el cual puede estar elevado en muchos carcinomas de ovario mucinosos, y el antígeno carcinoembrionario (CEA), el cual puede estar elevado en el 7-37% de las pacientes con cáncer de ovario, son empleados con menos frecuencia⁴.

Antes de la cirugía, los niveles de marcadores tumorales son útiles en la predicción del potencial maligno. Durante el tratamiento del cáncer de ovario, el nivel de CA125 es un medidor muy útil de la actividad de la enfermedad y se puede usar en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y en la detección de recurrencia precoz⁴.

Los tumores germinales pueden producir alfa-fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (HCG).

Por lo tanto, el CA125 es el mejor y más frecuente marcador tumoral empleado en el cáncer de ovario, pero carece de la suficiente sensibilidad y especificidad para ser empleado como test de screening¹.

El panel de expertos de la Conferencia de Consenso Europeo (Allen, 1993) recomendó que hoy en día el marcador CA125 es el único válido en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario, y añade que la elevación del marcador como único dato de enfermedad no es suficiente para el diagnóstico de recidiva. La elevación de las determinaciones séricas de CA125 suele preceder a la aparición de la recidiva de la enfermedad, incluso meses antes de hacerse clínicamente evidente y, se estima que puede adelantarse el diagnóstico en 4-6 meses; resulta excepcional que la paciente esté asintomática más de un año con el marcador elevado².

Otros autores, sin embargo, consideran que la elevación del CA125 es criterio suficiente para empezar el tratamiento de la recidiva, aunque no está demostrado que el inicio del tratamiento antes de que aparezcan otros datos clínicos o pruebas de imagen positivas mejore los resultados. Si se considera seguir este criterio, se recomienda confirmar la elevación con dos determinaciones de al menos un mes de

intervalo de separación, y que la segunda tenga una cuantificación al menos de 100 U/ml².

8. Patrones de diseminación

El cáncer de ovario se propaga por extensión local, diseminación peritoneal, por vía linfática y hematológica.

La propagación del tumor tiene lugar desde el ovario a lo largo de la trompa de Falopio afectando el ligamento ancho y el útero directamente. En estadios más avanzados de la enfermedad, se puede ver una invasión tumoral directa del recto, sigma, vejiga urinaria y la pared lateral de la pelvis¹.

El cáncer de ovario es bilateral en más del 50% de las pacientes pero en la mitad de estas pacientes la afectación de ambos ovarios representa una diseminación extraovárica desde el tumor inicial. De este modo, en aproximadamente el 25% de los casos, el cáncer de ovario se supone que es multicéntrico²².

La diseminación peritoneal ocurre cuando el cáncer de ovario se rompe a través de la serosa y las células tumorales se vierten a la cavidad peritoneal. Por lo tanto, las metástasis peritoneales se ven con mucha frecuencia en localizaciones como:

- Superficie infradiafragmática.
- Omento.
- Superficie del intestino delgado y grueso.
- Superficie hepática.
- Saco de Douglas.

La afectación ganglionar implica a las cadenas linfáticas que acompañan a los vasos ováricos a lo largo de la superficie anterior del músculo psoas, también los canales ilíacos internos y obturadores, así como los ilíacos externos e inguinales¹.

La frecuencia de afectación ganglionar en el cáncer de ovario es la siguiente:

Estadio I/II → 5-20%

Estadio III → 30-40%

Estadio IV → más del 50%

La diseminación hematológica ocurre en fases tardías durante el curso de la enfermedad y menos del 1% de los pacientes con cáncer epitelial tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el hígado es un lugar común de propagación hematológica (45-48%). Otros lugares de diseminación metastásica en estadios terminales de la enfermedad son los pulmones (34-39%), la pleura (25%), las glándulas adrenales (21%) y el bazo (20%). Ocasionalmente, en menos del 10%, se puede ver metástasis en hueso, riñones, vejiga urinaria y cerebro^{1,4,13}.

9. Estadificación y pronóstico

El más común sistema de estadificación empleado para el cáncer de ovario es el de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)³². El sistema de estadificación de la FIGO es una estadificación quirúrgica que se basa en el concepto de que el cáncer de ovario se disemina primero a zonas de la pelvis, y después a la cavidad peritoneal, metastatizando sólo fuera de la cavidad peritoneal en la enfermedad avanzada. La estadificación de todos los tipos histológicos sigue este sistema. También se ha definido una clasificación TNM para el cáncer de ovario³³. Las definiciones de los estadios T se corresponden con diferentes estadios aceptados por la FIGO (Tablas 9.1 y 9.2, y Figuras 9.1 y 9.2).

Los ganglios linfáticos regionales definidos en el cáncer de ovario son los siguientes:

- Ganglios hipogástricos (obturadores).
- Ganglios ilíacos comunes.
- Ganglios ilíacos externos e internos.
- Ganglios para-aórticos.
- Ganglios inguinales.

Respecto al pronóstico, la supervivencia relativa a los 5 años para el cáncer epitelial de ovario en US es del 52% y, a pesar de los considerables avances en el tratamiento quimioterápico, no ha habido mejora significativa en la supervivencia a largo plazo durante varias décadas^{4,5,6}. Sin embargo, si la enfermedad se encuentra localizada en el momento del diagnóstico, se pueden alcanzar tasas de supervivencia relativa a los 5 años del 95%; pero desafortunadamente sólo el 30% de las pacientes se encuentra en etapas tempranas de la enfermedad en el momento del diagnóstico⁵.

Tabla 9.1. Clasificación FIGO y TNM para el cáncer de ovario

FIGO	TNM	Extensión de la enfermedad
I	T1	Tumor limitado a ovarios
IA	T1a	Tumor limitado a un ovario: cápsula intacta, no tumor en superficie ovárica; no células malignas en líquido ascítico o lavados peritoneales
IB	T1b	Tumor limitado a ambos ovarios; cápsula intacta, no tumor en superficie ovárica; no células malignas en líquido ascítico o lavados peritoneales
IC	T1c	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con: ruptura de la cápsula, tumor en superficie ovárica; células malignas en líquido ascítico o lavados peritoneales
II	T2	Tumor que afecta uno o ambos ovarios con extensión pélvica
IIA	T2a	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas; no células malignas en líquido ascítico ni lavados peritoneales
IIB	T2b	Extensión a otro tejido pélvico; no células malignas en líquido ascítico ni lavados peritoneales
IIC	T2c	Extensión pélvica (IIa o Iib); células malignas en líquido ascítico o lavados peritoneales
III	T3±N1	Tumor que afecta uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales fuera de la pelvis microscópicamente confirmadas y/o ganglios linfáticos regionales metastáticos
IIIA	T3a	Metástasis peritoneales microscópicas más allá de la pelvis
IIIB	T3b	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis ≤ 2cm
IIIC	T3c±N1	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis ≥ 2cm y/o ganglios linfáticos regionales metastáticos
IV	M1	Metástasis a distancia (excluyendo las metástasis peritoneales)

Metástasis en cápsula hepática es Estadio III/T3; metástasis en parénquima hepático es Estadio IV/M1. El derrame pleural debe tener citología positiva para ser Estadio IV/M1

Tabla 9.2. Carcinoma de ovario: grupos de estadificación

FIGO	UICC		
	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIC	T2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T3c	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico tiene una importante relevancia pronóstica. En el cáncer epitelial maligno, las tasas de supervivencia global a los 5 años son aproximadamente:

- Estadio I → 73-95%
- Estadio II → 46-50%
- Estadio III → 19-30%
- Estadio IV → 5-8%^{17,34,35}

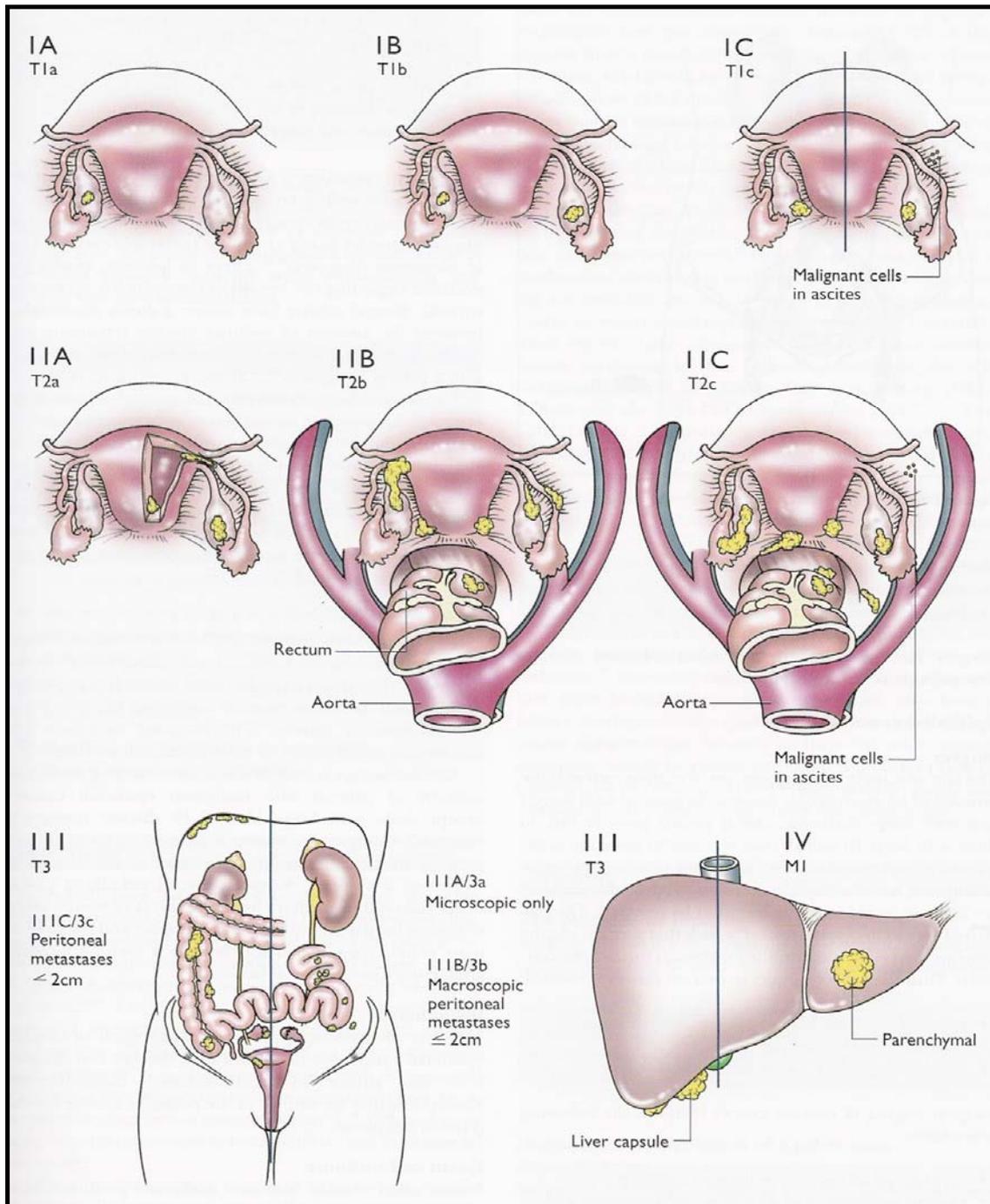


Figura 9.1. Estadificación del cáncer de ovario. Tumor primario y metástasis (Sistemas FIGO y TNM)¹

El tipo histológico del cáncer epitelial no se ha visto que sea indicador pronóstico, pero si se han asociado a menudo los tumores mucinosos y endometrioides con un estadio más temprano de la enfermedad en el momento del diagnóstico y un menor grado de malignidad que los adenocarcinomas quísticos serosos. Otro factor pronóstico incluye la extensión de la enfermedad residual después de la cirugía y el grado histológico del tumor.

En las pacientes con tumores derivados de las células germinales, aproximadamente el 60-70% están en estadio I al diagnóstico y el 25-30% están en estadio III; los estadios II y IV son raros¹.

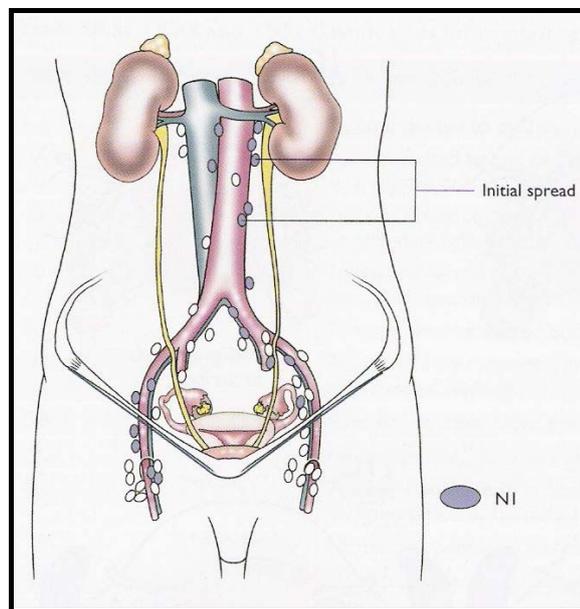


Figura 9.2. Estadificación del cáncer de ovario. Ganglios linfáticos (N) (Sistema TNM)¹

Respecto a los niveles séricos de CA125, se ha visto que con frecuencia reflejan el volumen de la enfermedad, por esta razón, en un análisis multivariante los niveles preoperatorios no han mostrado un efecto pronóstico independiente en la supervivencia³⁶. Sin embargo, los niveles de CA125 postoperatorios, son una variable pronóstica independiente. Muchos estudios han demostrado también que los niveles de CA125 después de 3 ciclos de quimioterapia son predictores exactos de la probabilidad de que una paciente alcance una remisión completa. Sin embargo, el nivel de CA125 después de 3 ciclos de quimioterapia no puede ser empleado como una guía para las decisiones terapéuticas debido a la falta de poder predictivo⁴.

La importancia pronóstica de la edad en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario ha sido reconocida³⁷. La supervivencia media es como mínimo 2

años más en las mujeres que se encuentran por debajo de los 65 años que aquellas que se encuentran por encima de dicha edad⁴.

10. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la enfermedad es importante una buena historia clínica, exploración física y determinación sérica de los marcadores tumorales. Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de las pacientes se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico o presentan síntomas abdominales inespecíficos varios meses previos al diagnóstico¹.

Los resultados tan pobres en el cáncer de ovario, se relaciona principalmente con su presentación tardía, por lo que el diagnóstico precoz del mismo es uno de los caminos más efectivos para mejorar su pronóstico.

El objetivo de las pruebas de screening en el cáncer de ovario es el de reducir la mortalidad mediante la detección de pacientes con cáncer epitelial invasivo de ovario, en estadio I, potencialmente curables¹³.

Por lo que, la detección precoz del cáncer de ovario debería disminuir la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad. Sin embargo, actualmente no hay tests disponibles que consigan este objetivo, y por consiguiente, no se puede recomendar un screening de rutina para el cáncer de ovario asintomático. Un buen test de screening para patología tumoral, requiere la detección de la enfermedad mientras se encuentra en fase precancerosa o en sus fases iniciales. Aunque el patrón de diseminación del cáncer de ovario es bien conocido, su historia natural es mal conocida. El tiempo de progresión desde el estadio I al IV está aún por establecerse. Todo el peritoneo está en riesgo, y la carcinomatosis peritoneal se puede desarrollar incluso después de la ooforectomía, o puede presentarse un síndrome de carcinomatosis peritoneal extraovárica caracterizado por un carcinoma epitelial intraperitonealmente extendido en presencia de ovarios con histología normal⁴.

La existencia de técnicas de screening, tales como la palpación ovárica, la ecografía transvaginal, y las determinaciones séricas del CA125, no son lo suficientemente precisas para ser recomendadas como pruebas de screening en la población general. Estos tests están limitados por su insuficiente sensibilidad y especificidad. Debido a que con frecuencia se requiere la realización de una

intervención quirúrgica y una biopsia para hacer el diagnóstico de cáncer de ovario, el valor predictivo positivo (VPP) del test de screening es el principal factor. El excesivo costo, la morbilidad e incluso la mortalidad asociada con intervenciones quirúrgicas innecesarias para un resultado falso positivo del test de screening, ha llevado a los investigadores a recomendar un VPP, como mínimo del 10%⁴.

En cuanto a las técnicas de imagen, son importantes en la evaluación del cáncer de ovario. Pueden ser empleadas en una variedad de situaciones clínicas¹:

- Diagnóstico inicial.
- Evaluar la extensión de la enfermedad antes de la cirugía.
- Evaluar la enfermedad residual tras el tratamiento quirúrgico.
- Para la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Es necesaria la realización de una radiografía simple de tórax buscando derrames pleurales malignos, los cuales están presentes en el 10% de las pacientes, y enfermedad pulmonar metastásica, la cual es muy rara. La mamografía puede también estar indicada previo a la cirugía para descartar una posible metástasis o un carcinoma de mama sincrónico⁴.

La ecografía transvaginal y la ecografía abdominal son las más útiles pruebas diagnósticas en la evaluación de masas pélvicas gracias a su capacidad de distinguir con exactitud la morfología ovárica y otras patologías pélvicas. Alguna de las características ecográficas asociadas al cáncer de ovario incluye engrosamiento irregular de la pared, masas quísticas mayores de 10 cm de diámetro, presencia de elementos sólidos, masa homogénea y sólida, excrecencias en la pared del quiste que se pueden proyectar hacia la luz del mismo, presencia de nódulos peritoneales, afectación ovárica bilateral, y la presencia de ascitis^{38,39}. Por lo tanto, la ecografía es un método útil para la caracterización de masas pélvicas y determinar un origen ovárico.

La ECO-Doppler, evalúa el flujo sanguíneo de la masa ovárica y puede identificar potencialmente un proceso maligno basándose en la presencia de neovascularización anómala. Varios estudios sugieren, que la ECO-Doppler puede mejorar la especificidad para la detección de cáncer de ovario cuando se aprecia una masa pélvica, proporciona información útil en cuanto a la vascularización del tumor y puede ser útil en la diferenciación entre neoplasias benignas y malignas^{1,40}. La ecografía en tres dimensiones mejora la definición de la superficie ovárica y la

morfología interna del quiste; sin embargo su utilidad en el diagnóstico del cáncer de ovario está todavía en estudio⁴.

La Tomografía axial computerizada (TAC) y la Resonancia magnética (RM), pueden ser útiles en la caracterización del hígado, la identificación de una posible afectación ganglionar y peritoneal, la visualización del llamado “omentum caking”, así como la caracterización de la grasa mesentérica que rodea a las asas intestinales. La RM, en pacientes con una masa ovárica, no ha mostrado tener una clara ventaja respecto a la TAC, excepto en las masas anexiales en pacientes embarazadas donde la ecografía es no concluyente y se desea evitar la realización de una TAC debido a la radiación que produce. La única ventaja de la RM es que proporciona mejor contraste en partes blandas¹³. Por tanto, la TAC puede mostrar rasgos característico de malignidad siendo a veces difícil diferenciar entre lesión benigna y maligna, y la RM es mejor que la TAC en la caracterización de una posible afectación de estructuras adyacentes como el útero, cuando hay una diseminación extraovárica del tumor, así como mejora la caracterización de la lesión con la administración de contraste¹. El papel actual de la RM en el cáncer de ovario es la caracterización de masas anexiales que son difíciles de valorar mediante ecografía.

En pacientes con enfermedad avanzada, la TAC y la RM permiten de forma similar determinar la localización, distribución y tamaño de los implantes peritoneales. Un estudio que compara la ecografía, la TAC y la RM para el diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario, mostró que para la detección de metástasis peritoneales, la RM y la TAC fueron más exactas (AUC=0.96 para ambas) que la ecografía (AUC=0.86), especialmente a nivel subdiafragmático y en la superficie hepática^{41,42}. El empleo de la RM está actualmente limitado, ya sea por el gasto que supone, la falta de disponibilidad, el prolongado tiempo de exploración, y la relativa escasez de radiólogos con una adecuada experiencia¹³.

En la evaluación de la afectación ganglionar, el empleo del tamaño ganglionar como umbral, ganglios ≥ 1 cm en el eje corto axial son considerados adenopatías, la RM fue ligeramente más exacta que la TAC en la evaluación de las metástasis ganglionares⁴¹. Aunque los ganglios que muestran un aumento del tamaño es probable que sean metastáticos, la TAC y la RM no son capaces de excluir enfermedad en los ganglios no aumentados de tamaño¹³.

La diferenciación entre estadio III y IV tiene un impacto directo en el manejo de las pacientes. El manejo de las pacientes en estadio III de la FIGO son subsidiarias de tratamiento quirúrgico, mientras que las pacientes en estadio IV de la FIGO son tratadas con quimioterapia y citorreducción.

Hay dos errores potenciales en la asignación del estadio IV de la FIGO:

1. El derrame pleural en una paciente con cáncer de ovario puede ser benigno o maligno. El engrosamiento pleural o la nodularidad además del derrame pleural es indicativo de un derrame pleural de naturaleza maligna. En ausencia de estos hallazgos está indicada una toracocentesis.
2. Cuando se analizan los cortes axiales en la TAC o la RM, hay un posible error en cuanto a la diferenciación entre implantes en la superficie hepática (estadio III con diseminación peritoneal) y metástasis en parénquima hepático (debido a una diseminación hematogena y por tanto un estadio IV). Los cortes coronales y sagitales pueden ayudar a diferenciar ambas situaciones. La TAC multicorte puede presentar imágenes que pueden ser tan exactas como la RM¹³.

En la evaluación de las metástasis hepáticas, la TAC y la RM son igual de exactas, pero en el diagnóstico de lesiones hepáticas que asientan en un hígado con enfermedad preexistente, la RM puede ser superior⁴¹.

Otros estudios tales como la gammagrafía hepática no aportan ninguna información útil en esta patología. Y la Tomografía por Emisión de Positrones con ¹⁸F-flúorodeoxiglucosa (PET-FDG), es un tipo de imagen funcional, basada en el aumento del consumo de glucosa que presentan los tumores con respecto a los tejidos normales⁴. En la PET-FDG, la mayoría de los tumores ováricos muestran un incremento del metabolismo de la glucosa y se visualizan como lesiones con incremento de la captación una vez que éstas han alcanzado una masa crítica de células tumorales. Sin embargo, los carcinomas en fases tempranas de la enfermedad, pueden carecer de un patrón típico de captación de la glucosa debido a la presencia de poco tejido tumoral. La sensibilidad y especificidad de la PET-FDG en la detección del cáncer de ovario está entorno al 58-86% y el 54-86% respectivamente^{43,44}. En lo referente al papel de la PET-FDG en la estadificación del cáncer de ovario, son numerosos los estudios que se han realizado, aunque la mayoría tienen un número pequeño de pacientes y emplean sólo PET-FDG. En la estadificación primaria, la PET-FDG puede ser útil como técnica complementaria a la TAC⁴⁵ para evaluar las lesiones indeterminadas o dudosas y establecer las metástasis a distancia.

La PET-FDG presenta una serie de limitaciones bien conocidas en la detección del cáncer de ovario, como su baja resolución espacial (inferior al centímetro), que algunos investigadores han tratado de incrementarla mediante la fusión con la imagen estructural, con la introducción de los tomógrafos híbridos PET-TAC que permiten más exactitud en la detección y localización de las lesiones^{1,13}.

La diferenciación entre actividad intestinal y urinaria fisiológica, de la actividad de FDG a nivel tumoral puede ser difícil. Se pueden obtener falsos positivos debido a patología inflamatoria o infecciosa^{44,46,47}. Esto es inevitable, ya que la captación de FDG es dependiente de la tasa de actividad metabólica de los tejidos. También pueden obtenerse resultados falsos positivos en tumores benignos, tales como los quistes dermoides y los quistes endometriales^{48,49}.

Exactitud en la estadificación: La estadificación quirúrgica es la prueba gold estándar para el cáncer de ovario, pero, aún así, infraestadifica debido a una incompleta exploración quirúrgica, que ocurre en el 30-40% de los casos⁵⁰. La exactitud diagnóstica de la TAC está en torno al 70-90%⁵¹⁻⁵³. Y aunque la TAC no puede reemplazar a una laparotomía, es un procedimiento diagnóstico valioso para la estadificación postoperatoria en pacientes con tumor irreseccable o enfermedad multifocal donde una citorreducción óptima no se puede lograr. También la TAC puede detectar enfermedad oculta en la cirugía, por lo que es el procedimiento de estadificación de elección recomendado¹.

Según los pocos estudios en los que se han comparado la TAC y la RM, ambas técnicas son iguales en cuanto a la estadificación abdomino-pélvica de la enfermedad pero el alto costo, el largo tiempo de exploración y la limitada disponibilidad de la RM descarta su empleo en muchas pacientes.

11. Tratamiento

Sólo 2 pautas terapéuticas han demostrado ser factores independientes con influencia sobre la supervivencia final del cáncer de ovario⁵⁴, la consecución de una cirugía de ***citorreducción óptima primaria y la asociación con regímenes de quimioterapia*** basados en platino³.

De la correcta combinación de ambos factores dependen los resultados finales de supervivencia y periodo libre de enfermedad.

Inicialmente, el tratamiento estándar del cáncer epitelial de ovario es la cirugía de citorreducción óptima primaria, en asociación a quimioterapia adyuvante dependiendo del estadio y grado histológico del tumor⁵⁵. El inicio terapéutico mediante quimioterapia neoadyuvante debe considerarse una alternativa sólo ante la imposibilidad de obtener una buena citorreducción primaria de la enfermedad.

11.1 Cirugía

El paso inicial en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario en la gran mayoría de estas supone una exploración quirúrgica para:

- Confirmación histológica del diagnóstico;
- Extensión de la enfermedad, y;
- Extirpación de todo el tumor posible.

Y tras esta cirugía, conocida como cirugía de citorreducción óptima, se puede administrar terapia adyuvante dependiendo de los hallazgos quirúrgicos¹.

Un subgrupo de pacientes con cáncer de ovario en estadios tempranos se ha visto que no precisan de un tratamiento postoperatorio adicional tras la resección quirúrgica y una exhaustiva estadificación. Pacientes en estadio Ia o Ib, con tumores bien o moderadamente diferenciados tienen una tasa de supervivencia a los 5 años de más del 90% sin recibir ningún tratamiento adyuvante⁵⁶. E incluso, estas pacientes con pronóstico favorable pueden evitar la toxicidad aguda o crónica de la quimioterapia, incluyendo trastornos mieloproliferativos tales como la leucemia⁴.

En el caso de las pacientes en estadios tempranos pero con pronóstico desfavorable, el tratamiento más adecuado es un tema controvertido, hay diferentes opiniones en cuanto a la modalidad de tratamiento que se debería emplear así como si debe de administrarse de forma inmediata o retrasarse hasta que haya progresión de la enfermedad. Los factores clínico-patológicos que se emplean actualmente para definir un pronóstico desfavorable en los estadios tempranos de la enfermedad incluyen los estadios II y Ic de la FIGO, el tipo histológico de células claras y el grado 3 de los tumores⁴.

Los resultados de dos ensayos europeos aleatorizados [International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 (ICON1) and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial (ACTION)], han proporcionado por primera vez, datos que

demuestran que la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo y en fases tempranas de la enfermedad pueden ejercer un impacto favorable en el tiempo libre de enfermedad y en la supervivencia global⁵⁷⁻⁵⁹.

Por tanto, en la mayoría de los casos, en las pacientes que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad (estadios I y II), el tratamiento del cáncer de ovario consiste en la cirugía, cuyo objetivo, al igual que en los estadios avanzados del cáncer de ovario, es el de quitar toda la enfermedad macroscópica posible, junto a quimioterapia adyuvante excepto en los tumores de bajo grado como son los estadios Ia y Ib⁴.

En los estadios avanzados de la enfermedad (estadios III y IV), la resección quirúrgica suele ser compleja y en la mayoría de los casos queda algo de enfermedad residual macroscópica. Además, los depósitos microscópicos probablemente están presentes pero no pueden ser resecados. El patrón de diseminación en el cáncer de ovario es tal que la estadificación quirúrgica es la clave para determinar un adecuado manejo de las pacientes. De este modo, el papel de la cirugía en el cáncer de ovario es doble¹:

- Quitar todo el tumor posible, lo cual puede ser curativo en estadios tempranos de la enfermedad.
- Estadificación quirúrgica de la enfermedad abdomino-pélvica.

La estadificación quirúrgica del cáncer de ovario incluye los siguientes procedimientos⁵⁰:

- Citología de la ascitis y lavados peritoneales.
- Cuidadosa exploración de todas las estructuras abdominales y las superficies.
- Histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral.
- Omentectomía infracólica y/o apendicectomía.
- Muestra selectiva de ganglios pélvicos y aórticos.
- Biopsias selectivas de la pelvis, peritoneo y diafragma.

La cirugía de citorreducción primaria (“debulking”) es fundamental en el manejo del cáncer de ovario avanzado y, se define como una cirugía citorreductora óptima aquella en la que el diámetro máximo del tumor residual es inferior a 1 cm o incluso inferior a 0,5 cm^{60,61}. Sin embargo, hay evidencias contradictorias en lo que concierne a los beneficios de la cirugía citorreductora en la supervivencia. Varios estudios han

mostrado una relación directa entre la cantidad de tumor residual que queda tras la intervención y el resultado clínico, un tamaño tumoral residual de mayor volumen se asocia con un peor pronóstico⁶²⁻⁶⁷. Sin embargo, Hunter et al⁶⁰ fueron capaces de demostrar ventaja en la supervivencia de la cirugía citorreductora; no obstante, por lo general se está de acuerdo en que la citorreducción se asocia con una mejor respuesta a la quimioterapia y a una mejor calidad de vida. Si tras la intervención queda más de 2 cm de tumor residual, la citorreducción se considera subóptima e, independientemente de la masa tumoral previa a la cirugía, el resultado es pobre. Las pacientes que han requerido resección intestinal como parte de la citorreducción, tienen particularmente peores perspectivas^{61,68}.

Teóricamente, todas las pacientes en estadio III y IV de la enfermedad son candidatas a cirugía citorreductora; sin embargo, la valoración clínica establece que se debería administrar quimioterapia neoadyuvante inicialmente. Por ejemplo, pacientes con un mal estado funcional quienes no pueden ser sometidas a un procedimiento quirúrgico agresivo o, en algunos casos, pacientes en estadio IV con afectación hepática, ganglios retrocrales o supraclaviculares aumentados de tamaño, metástasis mediastínicas y pulmonares, pueden no ser candidatas para una óptima cirugía citorreductora. Mujeres en estadio IV con derrame pleural maligno se han sometido con éxito a cirugía citorreductora. Hay estudios que sugieren que debería realizarse ésta en pacientes en estadio IV con incluso afectación hepática previa a la cirugía^{69,70}. En pacientes que han sido sometidas a una óptima citorreducción con menos de 1 ó 2 cm de diámetro máximo en el tumor residual, la supervivencia media varía desde 25 a 40 meses, mientras que entre las pacientes que han sido sometidas a una citorreducción subóptima, la supervivencia media fue de 10 a 18 meses⁴.

11.2 Quimioterapia

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario necesitan quimioterapia. Los agentes basados en el platino (cisplatino y carboplatino) son los más importantes fármacos que se incluyen en los regímenes de primera línea. Ensayos aleatorizados han confirmado recientemente los beneficios de la adición de los taxanos. Desde mediados de 1990, la combinación de un agente platino, como el carboplatino, y un taxano, como el paclitaxel, se ha aceptado como el estándar en el tratamiento de estas pacientes⁷¹.

En 1980, los taxanos (paclitaxel, docetaxel), mostraron poseer importante actividad contra el cáncer de ovario resistente al platino⁷²⁻⁷⁴ mejorando el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global.

La enorme importancia del cisplatino en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario fue resumido en un meta-análisis de 45 ensayos aleatorizados que comparó el tratamiento primario con regímenes que contenían este fármaco con regímenes que no lo incluían⁷⁵. En este análisis, también se mostró una pequeña ventaja en la supervivencia para los programas que empleaban regímenes combinados basados en el platino en comparación con el empleo de un solo agente, el cisplatino.

El siguiente gran desarrollo producido en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario fue la introducción del carboplatino en el grupo de fármacos empleados por los oncólogos, como un análogo menos tóxico que el cisplatino.

La quimioterapia se emplea en la adyuvancia en la inmensa mayoría de las pacientes con cánceres epiteliales malignos, excepto los que se encuentran en estadio Ia y Ib de la enfermedad (tumores de bajo grado), como ya se ha comentado anteriormente¹. Casi el 80% de las pacientes sin tratar, con estadios avanzados de la enfermedad alcanzan una remisión clínica completa después de la quimioterapia con platino y taxanos. La remisión clínica completa se define como la no evidencia de enfermedad en el examen físico o por estudios radiológicos, junto con niveles normales de CA125. Sin embargo, entre el 50%-75% de las pacientes con enfermedad avanzada, experimentan a la larga recurrencia tras la remisión completa⁴.

Por lo tanto, aún después de una citorreducción óptima, en estadio igual o superior al estadio Ic de la FIGO o bien ante cualquier estadio con tumor indiferenciado (grado 3), se propone la asociación de poliquimioterapia adyuvante que debe incluir inicialmente fármacos basados en platino⁷⁶.

Pero hay ocasiones en los que no es posible llevar a cabo como tratamiento primario una cirugía de citorreducción óptima junto a quimioterapia adyuvante, en dichos casos, se plantea como tratamiento primario, la administración de **quimioterapia neoadyuvante susceptible de cirugía de intervalo**³. Para ello, es necesario valorar la irsecabilidad del tumor.

Una de las claves del éxito de dicho protocolo se basa en “demostrar”, si ello es posible, la irreseabilidad óptima mediante métodos de mínima invasión (combinación de TAC, marcadores séricos y laparoscopia diagnóstica con biopsias), evitando absurdas laparotomías exclusivamente diagnósticas o de reseabilidad subóptima con pobres resultados y alta morbilidad asociada³.

Aún con todo debe considerarse:

- 1) La quimioterapia neoadyuvante no debe sustituir a la inexperiencia del equipo quirúrgico para la práctica de una citorreducción óptima primaria como mejor opción de tratamiento. La cirugía de intervalo también puede requerir de un complejo abordaje quirúrgico multidisciplinar.
- 2) Antes del inicio del tratamiento quimioterápico debe demostrarse histológicamente la malignidad tumoral (mediante citología de líquido ascítico o mejor mediante biopsia tumoral) y valorar muy cuidadosamente la supuesta irreseabilidad.
- 3) La laparoscopia puede resultar un método idóneo para visualizar el tumor (en especial su extensión masiva a hemiabdomen superior). Permite practicar biopsias tumorales y valorar indirectamente la previsible irreseabilidad. Su rápida recuperación postoperatoria facilita el inicio precoz de la quimioterapia neoadyuvante.
- 4) No siempre resulta factible la práctica de una laparoscopia diagnóstica en cáncer de ovario avanzado (oclusión intestinal, gran masa tumoral, mal estado de la paciente...). En ningún caso se pretende mediante laparoscopia realizar un abordaje terapéutico de citorreducción en cáncer de ovario avanzado puesto que se incurriría en un sesgo metodológico inaceptable³.

Respecto a la quimioterapia neoadyuvante, hay que mencionar que si el estado general de la paciente lo permite, se administran entre 4 y 6 ciclos de poliquimioterapia basada en platino con el mismo esquema propuesto en postadyuvancia. En algunos casos el mal estado general de la mujer sólo permite monoterapia con platino, que podría complementarse según la respuesta y evolución del estado general³.

Tras la quimioterapia neoadyuvante, como se ha comentado anteriormente, se procedería a la llamada cirugía de intervalo: con el mismo concepto de citorreducción óptima (en este caso secundaria) se plantea la resección completa del tumor (y reestadificación) después de 4 o 6 ciclos, previa valoración de respuesta mediante exploración física, TAC y/o RM, y evolución de los marcadores tumorales séricos.

Resulta controvertido el papel de la linfadenectomía de estadificación en estos casos, con la excepción de voluminosas masas adenopáticas que si deberían abordarse dentro del concepto de citorreducción de masa tumoral³.

Posterior a la cirugía de intervalo, se completaría el tratamiento con una quimioterapia de consolidación, se administrarían 2-4 ciclos más de quimioterapia en el mismo esquema, si se demuestra buena respuesta clínica y patológica. Tampoco resulta aceptable en estos casos la cirugía sistemática de segunda mirada (“second look”).

11.3 Radioterapia

El papel de la radioterapia en las pacientes con cáncer epitelial de ovario ha disminuido en las últimas dos décadas con la llegada de la quimioterapia basada en el platino. Sin embargo, puede ser útil en el tratamiento paliativo para aliviar los síntomas.

La radioterapia a menudo es poco tolerada debido a su mala tolerancia hematológica después de una quimioterapia agresiva. Hoskins et al⁷⁷ ha mostrado resultados esperanzadores para un régimen terapéutico que integra irradiación de todo el abdomen en el tratamiento inicial de las pacientes con mínima enfermedad residual después de la citorreducción, sobre todo en las pacientes en estadio I.

B) SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

1. Seguimiento

Hoy día, los gastos destinados a la enfermedad oncológica están creciendo rápidamente, como consecuencia de la introducción de nuevos fármacos y nuevos procedimientos diagnósticos, y supone un porcentaje considerable del gasto global de la asistencia sanitaria. Por otro lado, una sustancial cantidad de esos gastos se consideran atribuibles a los procedimientos de seguimiento⁷⁸.

Cuando el seguimiento, considerado en su significado clásico de vigilancia después de un tratamiento primario, se extiende a todos los pacientes quienes, de acuerdo a la práctica clínica normal, necesitan por varias razones un control médico diferente en comparación con la población general, los gastos de la asistencia médica aumentan y el número de sujetos incluidos en el grupo control aumenta enormemente. Según esa posibilidad, hay otros dos grupos diferentes de pacientes, los cuales se podrían posiblemente incluir en un programa “especial” de vigilancia de la asistencia médica. El primer grupo, está compuesto de pacientes a los que se les ha realizado exámenes genéticos y deberían ser considerados de más alto riesgo de enfermedad, aunque no hay evidencia sobre la mejor estrategia de seguimiento y sobre los beneficios de un tratamiento precoz tras un diagnóstico precoz. El segundo grupo, consta de pacientes que han sido sometidas a un tratamiento radical pero, a pesar de todo, sufren recaída: estos pacientes fueron sometidos a varias líneas de quimioterapia (por ejemplo, en enfermedades en las que los medicamentos tratan de conseguir una cronificación de alguna manera, como en el cáncer de ovario) las cuales puede reducir las masas tumorales con una respuesta objetiva e interferir en la proliferación celular pero no puede asegurar la completa erradicación de la enfermedad y a menudo no pueden garantizar una mejoría efectiva en términos de supervivencia. Por supuesto, todos los pacientes con recaída son sometidos a múltiples exámenes instrumentales para obtener respuestas precisas a la monitorización de los tratamientos y decidir correctamente el manejo clínico. Es importante responder a las necesidades de las tres partes: pacientes, oncólogos ginecológicos y el servicio de salud⁷⁸.

Todas las guías publicadas para el seguimiento de las neoplasias ginecológicas, admiten los resultados de los pocos estudios no aleatorizados y en

ausencia de evidencia la efectividad y el coste-beneficio de los procedimientos empleados para el diagnóstico de recurrencia de enfermedad, sugieren reducir el número de exámenes y procedimientos incluidos en las políticas de seguimiento⁷⁸.

Si consideramos la práctica común, existe una variabilidad de propuestas para el seguimiento⁷⁹⁻⁸² y a menudo se pueden prescribir una serie de controles inútiles incluso en contra de las indicaciones de las guías disponibles; este hecho se debe probablemente a que los médicos no están lo suficientemente convencidos de su efectividad.

La introducción de nuevos equipos diagnósticos, como la tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada (PET-TC), al presentar una mayor exactitud diagnóstica de la recurrencia de algunas neoplasias⁸³ añade incertidumbre a la relación coste-efectividad si se comparan con las técnicas tradicionales⁸⁴.

En lo que respecta al cáncer de ovario, no existe ninguna evidencia de que la práctica de controles periódicos pueda avanzar el diagnóstico de recidiva del cáncer de ovario y aún con ello, tampoco de que con un tratamiento precoz de la misma vayamos a obtener una repercusión positiva directa en términos de supervivencia. A pesar de todo, parece lógica la práctica de unos controles periódicos que suministren apoyo psicológico y optimicen las posibilidades de calidad de vida y de reducción de posibles complicaciones en la evolución de la enfermedad⁸⁵.

En tumores con niveles iniciales elevados de CA125 o CA19.9, la seriación de determinaciones en suero puede permitir el control evolutivo de respuesta al tratamiento y el diagnóstico precoz de recidiva, ya que los niveles séricos de CA125 son un fuerte indicador de actividad tumoral en el cáncer epitelial de ovario^{86,87}.

Según las guías de práctica clínica de la *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*⁸⁸, en el seguimiento clínico se recomienda: exploración física y examen ginecológico general incluyendo marcadores tumorales sanguíneos y eventualmente pruebas de imagen como la ecografía abdomino-pélvica. La práctica de exploraciones más costosas como la TAC o la RM abdomino-pélvica sólo estarían justificadas ante una sospecha clínica fundada (por ejemplo ante una elevación progresiva del CA125). Por lo que, el régimen de vigilancia para estas pacientes se realizaran cada 3 meses durante los dos primeros años que siguen al tratamiento primario. Las pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia se vigilan según la periodicidad del ciclo, donde

se valora la analítica, se ajusta la dosis y se produce la hospitalización en las combinaciones de quimioterapia que lo precisen. Si existe alguna anomalía en estas visitas periódicas se hacen exploraciones selectivas. Toda paciente tratada de un tumor epitelial maligno de ovario está en situación de riesgo permanente por lo que resulta imprescindible efectuar control de las áreas anatómicas susceptibles de afectarse nuevamente por la enfermedad. Terminado el tratamiento se establecen revisiones cada 3 meses durante los 2 primeros años, posteriormente hasta los 5 años cada 6 meses y cada año de por vida, según se expone en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Protocolo de seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario según la SEGO⁸⁸

Periodicidad	Exploración y toma citológica o biopsia	Ecografía abdominal y/o TAC abdomino-pélvico	Analítica + Marcadores tumorales (CA125, CA19.9, CA72.4 en Cáncer epitelial)
2 años	Trimestral	Semestral	Semestral
3-5 años	Semestral	Semestral	Semestral
> 5 años	Anual	Anual	Anual

En caso de tumores no epiteliales, se solicitarán los marcadores tumorales apropiados para cada tipo histológico

Hay que tener presente que aunque la mayoría de estas pacientes con recurrencia tumoral fallecerán finalmente de su enfermedad, y aunque el objetivo del seguimiento no está claro, ya que la recurrencia continua siendo un dilema terapéutico, el objetivo principal de la terapia de rescate debe ser el de maximizar la supervivencia libre de sintomatología y mejorar la calidad de vida. Ya que no está claro si la detección precoz de la recurrencia es beneficiosa en términos de supervivencia, la ventaja clínica de un programa de seguimiento intensivo no se ha demostrado aún. Por consiguiente, la definición de guías específicas para la vigilancia de pacientes con estos tumores malignos es todavía controvertido⁸⁹.

2. Tratamiento de la recurrencia tumoral

Deben considerarse dos factores principales:

- El tamaño, localización y número de lesiones.
- La sensibilidad inicial a los quimioterápicos basados en platino y el tiempo libre de enfermedad transcurrido³.

La selección de las modalidades de tratamiento y los regímenes de fármacos para las pacientes con recurrencia de cáncer de ovario se basan en el régimen de quimioterapia empleado y en la respuesta inicial al tratamiento. Las pacientes con

recurrencia de cáncer de ovario se pueden dividir, en líneas generales, en dos subgrupos con marcada diferencia en el pronóstico. Las pacientes cuya enfermedad recurre después de un intervalo libre de enfermedad menor de 6 meses tienen un peor pronóstico, próximo al de aquellas pacientes que muestran progresión de su enfermedad durante su régimen inicial de quimioterapia. A diferencia de las pacientes que tienen un intervalo libre de enfermedad mayor de 6 meses o un año, las cuales tienen un marcado mejor pronóstico, fundamentalmente debido a la eficacia aumentada de la quimioterapia de rescate. Entre las pacientes con un largo intervalo libre de enfermedad, se puede considerar una cirugía citorreductora secundaria, en subgrupos elegidos de pacientes⁴.

Varios autores han sugerido la posibilidad de que la cirugía citorreductora secundaria (por ejemplo, la cirugía realizada para quitar enfermedad persistente conocida o recurrente después del comienzo de la quimioterapia) pueda ser beneficiosa para las pacientes si se consigue una cirugía óptima⁹⁰⁻⁹². Los factores predictivos para lograr una óptima cirugía incluyen un largo intervalo libre de enfermedad (más de 12 meses), distribución focal del tumor (una o dos localizaciones), y una citorreducción inicial óptima⁹³.

Respecto a la cirugía paliativa, ésta puede ser necesaria en mujeres con cáncer de ovario avanzado. Esta cirugía puede suponer una colostomía debido a una obstrucción intestinal o a adherencias. La obstrucción del intestino delgado es una complicación común cuando el cáncer de ovario progresa y llega a ser refractario a la quimioterapia. Pueden a veces presentar un cuadro de pseudo-obstrucción intestinal en estadios avanzados con carcinomatosis peritoneal, donde las células tumorales infiltran el plexo mientérico del intestino delgado, y la cirugía no juega un papel en el manejo de estas pacientes⁴. El tratamiento médico con metoclopramida, que mejora la motilidad intestinal del tracto gastrointestinal superior, puede en ocasiones ser útil.

En cuanto a la quimioterapia en la recurrencia tumoral, las pacientes con cáncer de ovario que tuvieron una respuesta a la quimioterapia y experimentaron recaída después de un intervalo libre de platino de más de 6 meses se consideran sensibles al platino⁹⁴. El carboplatino tiene un perfil de toxicidad más favorable que el cisplatino y continúa siendo los compuestos con platino los preferentes para el tratamiento de la recurrencia tumoral. La probabilidad de respuesta a una segunda línea de quimioterapia está en relación con otros factores clínicos, además de con el intervalo libre de platino. Eisenhauer et al⁹⁵, identificaron 3 factores como predictores

independientes de la respuesta en un análisis multivariante de 704 pacientes que recibieron tratamiento previo quimioterápico basado en platino: histología serosa, número de localizaciones de la enfermedad y tamaño tumoral.

El tratamiento quimioterápico con la combinación de carboplatino y paclitaxel, también ha mostrado un impacto favorable en la supervivencia de las pacientes con recurrencia tumoral⁹⁶.

Para las pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento quimioterápico con platino o paclitaxel, o que desarrollaron resistencia a estos fármacos cuando se emplearon como agentes de segunda línea, otros muchos agentes han mostrado tener actividad. Sin embargo, las tasas de respuesta a estos fármacos son significativamente menores en pacientes en las que el cáncer de ovario mostró resistencia al platino o paclitaxel. Los fármacos que han mostrado ser activos en estas pacientes con resistencias a la quimioterapia habitual incluyen el topotecan⁹⁷, etopósido oral⁹⁸, gemcitabina⁹⁹, doxorubicina liposomal¹⁰⁰, vinorelbina¹⁰¹ y altretamina⁹⁴.

La terapia hormonal ha sido empleada durante mucho tiempo en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario refractario¹⁰². La tasa de respuesta total de los agentes postgestacionales y androgénicos ha sido de un 10% a un 15%. La terapia hormonal continúa siendo una opción terapéutica viable para las pacientes que no pueden tolerar o han experimentado un tratamiento fallido con los numerosos regímenes citotóxicos. El tamoxifeno también se ha recomendado como terapia de rescate inicial para las pacientes que tienen elevación del CA125 como la única manifestación de la enfermedad. Aunque una elevación del CA125 en una paciente que se encuentra en remisión completa es altamente predictivo de una recurrencia sintomática (el tiempo medio para que aparezca evidencia física y radiológica de enfermedad recurrente es de 4 a 6 meses), no hay evidencia de que un tratamiento inmediato con quimioterapia de rescate sea más efectivo que reservar ese tratamiento para cuando aparezcan otras manifestaciones de recurrencia tumoral⁴.

La radioterapia, aunque raramente es curativa, puede jugar un importante papel en la paliación de las pacientes con cáncer de ovario incurable. Los síntomas producidos a causa del crecimiento de una masa pélvica frecuente en los últimos meses de vida de las pacientes con cáncer de ovario terminal, causan dolor,

hemorragia y estenosis rectal. La radioterapia paliativa puede proporcionar un alivio rápido y, en algunos casos, puede evitar o retrasar la necesidad de una colostomía⁴.

Estudios sobre el modelo farmacocinético, basados en el conocimiento de la anatomía y fisiología de la cavidad peritoneal y el comportamiento biológico del cáncer de ovario, han sugerido que la administración directa de fármacos antineoplásicos vía intraperitoneal es una estrategia terapéutica razonable para este tumor maligno¹⁰³. La quimioterapia intraperitoneal basada en cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo u otros tiene grandes ventajas farmacológicas en tumores con metástasis peritoneales (estadio III). La permeabilidad peritoneal a muchos citostáticos es menor que el aclaramiento plasmático. Así, la concentración de los fármacos es superior en el espacio peritoneal. La eficacia terapéutica de esta vía está en fase de experimentación²⁴.

3. Evaluación de la enfermedad residual, la respuesta al tratamiento y la detección de recurrencia

Las técnicas de imagen junto con el examen clínico y la estimación de los marcadores tumorales se emplean en la monitorización de la respuesta tumoral al tratamiento, en la detección de progresión de la enfermedad, determinación del fin del tratamiento o si la cirugía citorreductora sería beneficiosa. La respuesta al tratamiento, así como la detección de recurrencia tumoral, se pueden valorar mediante técnicas invasivas como la laparoscopia o la laparotomía y mediante técnicas no invasivas como la ecografía, la TAC o la RM¹.

3.1 Procedimientos invasivos

3.1.1 Laparoscopia

La laparoscopia permite la evaluación de la superficie inferior del diafragma, la superficie hepática, el omento y la pelvis, y se pueden obtener citologías de lavados peritoneales. Sin embargo, la laparoscopia tiene una alta tasa de falsos positivos, especialmente en pacientes que han sido sometidas a cirugía previa o radioterapia, pero lo que es más importante, porque no se puede examinar toda la cavidad peritoneal mediante dicho procedimiento. No se visualiza el retroperitoneo y los depósitos tumorales en el fondo de la pelvis pueden pasar desapercibidos.

3.1.2 Laparotomía (“second-look”)

Esta laparotomía es una intervención quirúrgica que se realiza tras la primera línea de quimioterapia para evaluar el estado de la enfermedad y reseca el tumor residual. En teoría, esta es la mejor manera para determinar la respuesta tumoral a la quimioterapia. Sin embargo, en pacientes que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad, el 75% de las pacientes tendrían una laparotomía negativa, mientras que las pacientes con una lesión residual mayor de 2 cm después de la cirugía primaria, tendría una laparotomía negativa en el 25% de los casos. No obstante, no se han demostrado beneficios en la supervivencia global, y se ha dejado de utilizar como procedimiento de rutina en el manejo de estas pacientes^{104,105}.

Por lo tanto, hoy en día, la operación “second-look” no se emplea de rutina por la ausencia de datos adecuados que muestren un claro beneficio en la supervivencia de las pacientes que han sido sometidas a este procedimiento quirúrgico, y debería reservarse para pacientes que están incluidos en protocolos de investigación clínica o en casos seleccionados¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Por otra parte, el papel de la cirugía citorreductora secundaria en el momento del “second look” aún es un tema de debate¹¹⁰⁻¹¹⁴.

Un estudio de una cohorte retrospectiva en 175 pacientes en estadio III quienes lograron una respuesta completa después de quimioterapia basada en el platino, demostró que entre las 47 pacientes con citorreducción primaria subóptima, la supervivencia a los 5 años fue del 36% para las pacientes sometidas a una operación “second look” en comparación con el 13% para quienes rehusaron una nueva evaluación quirúrgica, y un análisis multivariante identificó a la cirugía “second look” como la única variable pronóstica independiente importante para la supervivencia global¹¹⁵. Escobar et al¹¹⁶ plantea la hipótesis de que cualquier sugerencia sobre el potencial beneficio en la supervivencia de la citorreducción secundaria durante la laparotomía “second look” en pacientes con enfermedad residual subóptima después de la cirugía primaria puede reflejar sesgos inherentes en estudios retrospectivos.

3.2 Procedimientos no invasivos

Existen pocas guías formales en lo que respecta a la vigilancia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, y no hay acuerdo en la literatura sobre el tipo y el tiempo de los exámenes que se han de realizar en las pacientes que no muestran evidencia clínica de enfermedad después del tratamiento primario^{109,117,118}.

El seguimiento de pacientes asintomáticas, como se comentó anteriormente, generalmente incluye una historia clínica completa, un examen físico, la determinación sérica del CA125, y a menudo un estudio ecográfico, mientras que las técnicas de imagen radiológica adicional se realizan normalmente cuando aparecen los síntomas y signos.

3.2.1 Niveles séricos de CA125

Como ya se ha comentado, los niveles séricos de CA125 son útiles en la monitorización del estado de la enfermedad, su elevación es un predictor preciso de enfermedad residual o recurrencia tumoral. Sin embargo, unos niveles normales de CA125 no excluyen recurrencia tumoral y no proporciona información sobre la localización de la recurrencia. Por lo que, valores elevados de CA125 en el momento del second look son fuertes predictores de enfermedad persistente, mientras que niveles normales se pueden asociar con hallazgos negativos o positivos en el “second look”^{30,119,120}.

Rustin et al¹²¹ encontraron que una doble determinación del CA125 sérico por encima del límite superior de la normalidad predijeron correctamente una progresión de la enfermedad y sólo hubo un falso positivo del CA125 entre las 86 pacientes cuando la doble determinación se confirmó con una segunda muestra. Santillan et al⁸⁷ sugirieron que incluso niveles crecientes de CA125 que permanecían por debajo de límite superior de la normalidad podrían predecir recaída. En su estudio, en 39 pacientes que alcanzaron una completa respuesta clínica y serológica después del tratamiento primario, y quienes mostraron al menos tres determinaciones consecutivas de CA125 en el rango de la normalidad, incrementos absolutos en el CA125 de 5 y 10 U/mL desde el nivel basal se relacionaron significativamente con un riesgo aumentado de recurrencia tumoral.

Otros marcadores tumorales como el CA19.9, el CA72.4 o el CEA, se identificaron primero en cánceres de mama y del tracto gastrointestinal, y se han detectado también en el suero de las pacientes con cáncer epitelial de ovario^{119,120,122,123}. En pacientes, con niveles de CA125 aumentados en el momento del diagnóstico, la determinación concomitante de CA19.9 o CA72.4 o CEA no ofrecen beneficios adicionales, mientras que las determinaciones seriadas de estos otros marcadores podrían representar una herramienta bioquímica interesante para la

monitorización de las pacientes con CA125 negativo (tales como las pacientes con tumores mucinosos).

Otros antígenos asociados a tumores se han evaluado como biomarcadores para el cáncer epitelial de ovario, pero su papel está aún bajo estudio¹²⁴. Por ejemplo, la kaliceína sérica humana (hK) 6^{125,126}, hK10¹²⁷, hK11¹²⁸, y el ácido lisofosfatídico parecen ser prometedoras para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, pero los resultados preliminares necesitan validación con estudios de mayor tamaño muestral.

Aún no se ha determinado el manejo óptimo de pacientes asintomáticas con elevación de los niveles de CA125 y sin evidencias clínicas, ecográficas o radiológicas de enfermedad¹²⁹⁻¹³⁴. Un ensayo en fase III de la "European Organization for Research and Treatment of Cancer" compara la quimioterapia precoz con la observación en este subgrupo de pacientes para evaluar si la detección precoz de recurrencia de enfermedad mediante la determinación sérica de CA125 puede mejorar el resultado clínico.

3.2.2 Examen físico y ecográfico

El examen físico así como la ecografía abdomino-pélvica juegan un papel importante en el seguimiento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario ya que entre el 25 y el 50% de las recurrencias afectan a la pelvis¹³⁵⁻¹³⁷. El examen físico parece incluso ser más sensible que la ecografía, y Fehm et al¹³⁷ informaron que el 98% de las 54 pacientes con recaída se identificaron mediante un seguimiento clínico basado en el examen físico y los niveles de CA125. Por otro lado, la ecografía transvaginal parece ser la herramienta diagnóstica más fiable para la monitorización de mujeres jóvenes tratadas conservadoramente en tumores ováricos borderline¹³⁸.

El examen físico garantiza la evaluación clínica de las pacientes con malestar abdominal, dolor o distensión, o con síntomas sospechosos de oclusión intestinal.

Se ha visto que la ecografía es útil para la detección de recurrencia tumoral en la pelvis, con una exactitud del 90%^{139,140}. Sin embargo, en el abdomen, es poco fidedigna para la detección de recurrencia, del mismo modo que lo es para la estadificación primaria del tumor. Y que la ecografía transrectal es superior a la ecografía transvaginal en la detección de recurrencia pélvica.

3.2.3 Tomografía Axial Computerizada (TAC)

Se emplea con frecuencia en la detección de persistencia o recurrencia del cáncer de ovario y para evidenciar la respuesta tumoral a la quimioterapia. Aunque es la modalidad de elección para la evaluación del abdomen y de la pelvis, algunas áreas son difíciles de evaluar debido a su limitado plano transaxial, como son el fondo de saco vaginal y la base de la vejiga urinaria. Los depósitos tumorales pueden pasar desapercibidos en localizaciones tales como:

- Mesenterio.
- Omento.
- Peritoneo.
- Pared abdominal anterior.
- Íleo distal.
- Mesocolon sigmoideo.
- Ligamento infundíbulo pélvico.
- La superficie hepática¹⁴¹.

Por lo que su más importante limitación es su baja sensibilidad para los pequeños implantes tumorales, especialmente en el intestino delgado y mesenterio.

La sensibilidad global de la TAC abdomino-pélvica para la detección de persistencia de enfermedad valorada mediante cirugía de second-look, muestra unos rangos desde el 32% al 84%, y es principalmente dependiente del tamaño y localización de las lesiones tumorales¹⁴²⁻¹⁴⁵.

De Rosa et al¹⁴⁵ informaron que la sensibilidad fue muy buena para las metástasis intrahepáticas y esplénicas, buena para la afectación linfática y masa abdominales, y pobre para los implantes en omento, mesenterio y peritoneo, así como por la infiltración intestinal. Los autores estaban de acuerdo en que debido a la alta tasa de falsos negativos, una TAC normal no puede reemplazar a la operación "second-look" para una evaluación precisa del estado de la enfermedad después de la primera línea de quimioterapia¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Igualmente, datos de la literatura mostraron una insatisfactoria fiabilidad diagnóstica de la TAC en la detección de recurrencia tumoral en pacientes sensibles al tratamiento primario^{46,146,147}. La TAC puede a menudo ser útil para la planificación del tratamiento de pacientes con enfermedad recurrente, especialmente para la selección

de pacientes potencialmente adecuadas para una cirugía citorreductora secundaria¹⁴⁸. Tal procedimiento quirúrgico se puede tener en consideración para pacientes con una respuesta completa a la primera línea de quimioterapia, un intervalo largo libre de tratamiento y una recurrencia tumoral resecable aparentemente aislada sin carcinomatosis difusa ni ascitis¹⁴⁹⁻¹⁵³.

Por lo tanto, la TAC abdomino-pélvica es ampliamente empleada en el seguimiento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, la TAC torácica se debería reservar para casos seleccionados. Los derrames pleurales y las metástasis pulmonares son poco frecuentes en las pacientes con recurrencia tumoral¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Por consiguiente, la TAC torácica no debería emplearse de rutina en el seguimiento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario pero se debería reservar para aquellas con CA125 elevado y sin evidencia de enfermedad abdominal o pélvica.

3.2.4 Resonancia Magnética (RM)

Los hallazgos de la RM en la recurrencia del cáncer de ovario son similares a los de la TAC, así como las dificultades encontradas. La presencia de ascitis mejora la detección de enfermedad peritoneal, y como en la evaluación de la enfermedad pretratamiento, el empleo de contraste oral e intravenosos facilita la detección del tumor^{157,158}.

La RM es efectiva en la descripción de lesiones peritoneales y carcinomatosis ya que un realce marcado de las pequeñas lesiones peritoneales en las imágenes tardías tras la administración de contraste (gadolinio) mejora la detección de metástasis en la superficie peritoneal y en la serosa intestinal. Este procedimiento se ha empleado también como un procedimiento de vigilancia para el seguimiento de estas pacientes, la fiabilidad diagnóstica depende del tamaño y localización tumoral^{42,146,157,159}.

Hay autores como Kainz et al¹⁴⁶, que consideran que la RM se debería reservar para casos seleccionados con dudas en los hallazgos de la TAC. El análisis combinado de dos estudios comparando diferentes procedimientos para la detección de recurrencia en el cáncer de ovario mostró que la sensibilidad de la imagen convencional empleando RM o TAC fue de un 68% mientras que la especificidad fue de un 58%¹⁶⁰.

3.2.5 Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)

La PET-FDG se basa en la diferencia de actividad metabólica entre los tejidos benignos y malignos^{44,161}. La 18-flúor-2-deoxiglucosa (¹⁸FDG) es un análogo de la glucosa que es tomada por los transportadores celulares de glucosa, sufriendo fosforilación por la hexoquinasa, un enzima que se encuentra muy activa en las células tumorales. A diferencia de la glucosa-6-fosfato, la 18FDG-6-fosfato no es metabolizada, no difunde a través de las membranas celulares, y queda por tanto atrapada en el interior de las células tumorales. La PET-FDG se ha empleado recientemente para el manejo de las pacientes con tumores malignos ginecológicos y especialmente para las pacientes con cáncer de ovario¹⁶².

Pero la PET-FDG parece tener un papel limitado en la detección de enfermedad subclínica en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado quienes alcanzan una respuesta clínica y serológica completa después de la primera línea de quimioterapia. Es una técnica inexacta para la detección de lesiones tumorales < 1 cm¹⁶³⁻¹⁶⁵ y parece ser más sensible para la detección de ganglios linfáticos retroperitoneales que para las metástasis peritoneales¹⁶⁶.

La PET-FDG parece ser particularmente útil para el diagnóstico de recurrencia cuando los niveles de CA125 se encuentran elevados y las técnicas de imagen convencional son inconcluyentes o negativas^{167,168}.

Incluso, si la PET-FDG representara un aumento de actividad metabólica en tejidos malignos independientemente de la histología, la capacidad de esta técnica en la detección de tumores mucinosos aún no está clara^{163,164,168}. En la mayoría de los artículos, sobre el papel de la FDG-PET en la detección de cáncer de ovario recurrente, los resultados no están correlacionados con los diferentes subtipos histológicos.

Por lo que, se ha visto que la PET-FDG, en la evaluación de la recurrencia del cáncer de ovario, parece tener una alta especificidad pero una baja sensibilidad. No obstante, este aspecto lo desarrollaremos ampliamente en la Discusión del trabajo, ya que el objetivo principal del mismo es precisamente el de evaluar la validez diagnóstica de la PET-FDG y su posible impacto clínico en las pacientes con recurrencia de cáncer de ovario.

Por lo tanto, respecto al papel de la imagen en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario continua en desarrollo. La ecografía es la primera modalidad de imagen en la detección y caracterización de una masa ovárica previa al diagnóstico definitivo por la cirugía. La RM se debería emplear para la caracterización de masas en esas pacientes en las que los resultados de la ecografía son equívocos debido a su gran especificidad para lesiones maligna en comparación con la ecografía³.

La TAC es la principal modalidad de imagen para pacientes con cáncer de ovario ya establecido, para la estadificación previa al tratamiento y para la evaluación de la respuesta al mismo. Actualmente, se emplea como un complemento a la cirugía citorreductora y en la detección de la recurrencia tumoral. Aunque la RM parece ser igual de exacta que la TAC en la evaluación de la diseminación del cáncer de ovario, actualmente pocas veces se emplea en la práctica clínica rutinaria.

Una combinación de un examen clínico, la estimación de los niveles de CA125 y una TAC después de la quimioterapia proporciona suficiente información para tomar las decisiones necesarias en el manejo de estas pacientes⁵¹. Una TAC negativa, con un examen clínico negativo y unos niveles de CA125 dentro de la normalidad, constituyen una remisión completa de la enfermedad. Sin embargo, entre el 50 y el 75% de las pacientes con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, a la larga sufrirán una recaída. Incluso, en pacientes que tienen confirmación quirúrgica de encontrarse en remisión completa, hay un alto riesgo de recaída en más del 50% de las pacientes.

Por lo que, las técnicas de imagen, a pesar de aportar información valiosa en la caracterización de estas patología, tienen importantes limitaciones, como la diferenciación entre benignidad y malignidad, o en establecer con exactitud la extensión de la diseminación intrapélvica. En la evaluación de la enfermedad abdominal, la TAC y la RM son superiores a la ecografía pero tienen resultados subóptimos en la detección de la pequeña siembra tumoral, aspecto característico del cáncer de ovario.

**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON FDG
(PET-FDG)**

1. Introducción

Es indudable que la PET-FDG representa, en estos momentos, una de las técnicas con mayor potencial de desarrollo dentro del mundo de la Imagen y que de seguir un desarrollo razonable y sostenido, está llamada a proporcionar a la Medicina Nuclear un protagonismo que hasta ahora no ha podido cobrar frente a otras especialidades.

Transcurrido el primer lustro de vida desde el comienzo de los primeros proyectos, el escenario ha cambiado radicalmente en nuestro país. Afortunadamente los resultados obtenidos en este tiempo y sobre todo la persistencia en su difusión, reducen las dudas sobre la PET-FDG a una sola pregunta, el número final de tomógrafos y ciclotrones que se instalarán en el país¹⁶⁹.

En estos últimos años se ha presenciado la transición de la PET-FDG desde el campo de la investigación sobre sus aplicaciones clínicas en el campo de la oncología¹⁷⁰. La aparición de la PET-FDG como una modalidad de imagen de elección en el diagnóstico, estadificación, monitorización del tratamiento y valoración de la recurrencia en el cáncer, ha llevado a un aumento de su demanda. El reconocimiento de que las modalidades de imagen funcional tales como la PET-FDG, pueden proporcionar un diagnóstico precoz y una estadificación más exacta que las técnicas convencionales de imagen anatómica, han promovido a estas tecnologías como la PET-FDG, la cual en US se emplea para muchos tipos de cáncer. Aunque la PET-FDG ofrece un amplio despliegue de radiofármacos o vectores moleculares para caracterizar los diferentes aspectos fisiológicos y biológicos de los tumores, el radiofármaco PET más ampliamente empleado es la ¹⁸F-2-deoxi-D-glucosa (FDG). La PET con FDG proporciona mapas que indican la actividad metabólica, en especial el metabolismo de la glucosa de los distintos tejidos y lesiones. El aumento de captación de glucosa en las células malignas se conoce bien desde hace años¹⁷¹, y aunque la FDG no es específica para el cáncer, la no especificidad puede ser una propiedad útil cuando se identifica y se estadifica la enfermedad con un rastreo de cuerpo completo. El amplio uso de la FDG es facilitada por la vida media del ¹⁸F (110 min.), lo que permite el transporte del radiofármaco desde un ciclotrón cercano.

La imagen funcional, como complemento a la imagen anatómica, ha sido dominio de la Medicina Nuclear desde los años 50, y fue en esta década cuando se

publicaron los primeros informes referentes a las posibilidades de la aniquilación de positrones para la obtención de imágenes médicas y se desarrollaron dispositivos de generación de imágenes mediante dicha técnica. Inicialmente, la imagen planar con las gammacámaras convencionales inventadas por Anger en 1958, fue el pilar de la Medicina Nuclear. Incluso hoy día, las nuevas gammacámaras que han seguido al diseño original de Anger, están compuestas de un gran cristal de yoduro sódico y un colimador, con tubos fotomultiplicadores como los fotodetectores¹⁷².

La PET-FDG se vio inicialmente como una tecnología compleja y cara que necesitaba de un ciclotrón para la producción de radiofármacos de vida media corta y una cámara PET para obtener las imágenes de la distribución del radiotrazador en el paciente. Por consiguiente, durante los años 70, la PET-FDG no experimentó el gran crecimiento que tuvo la TAC, ni durante los años 80, el crecimiento comparable al que experimentó la RM. De hecho, no fue hasta los años 90 cuando la PET-FDG llegó a ser reconocida como una importante técnica de imagen en el diagnóstico del cáncer, al obtener imágenes del consumo de glucosa de todo el organismo por medio de la FDG. El elevado consumo de glucosa que muestran las células tumorales¹⁷¹, permite que los tejidos cancerosos sean identificados en cualquier parte del organismo. La eficacia de la PET-FDG en el diagnóstico y estadificación de patología maligna fue oficialmente reconocido por los “Centers for Medicare and Medicaid Services” (CMS) en un determinado número de cánceres en 1998. Después de la decisión, el empleo de la PET-FDG en el campo de la oncología se extendió rápidamente¹⁷².

El desarrollo de la instrumentación dedicada a PET ha sufrido desde sus comienzos una considerable dependencia de otras disciplinas científicas como la física, la electrónica o la ingeniería informática. Poco después de la invención del ciclotrón por Lawrence en 1931, se reconoció la importancia de algunos emisores de positrones para el estudio de fenómenos biológicos, debido a la presencia natural de sus correspondientes elementos como moléculas orgánicas. Sin embargo, los cortos periodos de semidesintegración de los mismos, representaron una barrera insalvable para la tecnología de la época que paralizó durante 15 años todo interés relacionado con los emisores de positrones. No fue hasta la década de los 50, cuando aparecen los primeros informes referentes a las posibilidades que ofrecía la aniquilación de los positrones para la obtención de imágenes médicas (Wrenn y Sweet, 1951)¹⁷³.

La aparición de los primeros tomógrafos PET se produjo entre 1974 y 1976 por Phelps y Hoffman¹⁷⁴. Posteriormente se sucedieron importantes mejoras como la

sustitución de la geometría hexagonal y octogonal de los detectores por otra más eficiente de diseño circular o la introducción de cristales de bigermanato de bismuto (BGO) para sustituir al INa, la aparición del bloque detector y más recientemente el descubrimiento de los cristales de ortosilicato de lutecio (LSO) y ortosilicato de gadolinio (GSO)^{175,176}. Las características físicas de cada uno de estos cristales se exponen en la tabla que se muestra a continuación (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Parámetros más significativos de algunos de los cristales de centelleo más importantes

	INa	BGO	LSO	GSO
Densidad (g/cc)	3'67	7'13	7'40	6'71
Nº atómico efectivo	50	74	66	59
Tiempo de decay luz (ns)	230	300	40	60
Producción de luz (% Ina)	100	15	75	16

INa = yoduro sódico, BGO = bigermanato de bismuto, LSO = ortosilicato de lutecio y, GSO = ortosilicato de gadolinio
g/cc = gramos por centímetro cúbico, ns = nanosegundos

2. Radiofármacos PET

Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F. Sus periodos de semidesintegración son muy cortos: 2, 10, 20 y 110 minutos, respectivamente (ver Tabla 2.1. Por ello su uso está restringido a la proximidad de los ciclotrones en los que se fabrican. Únicamente el ¹⁸F y las moléculas marcadas con el mismo como la FDG pueden viajar un máximo de 3-4 horas de distancia. La creciente disponibilidad de la FDG, por la instalación de nuevos ciclotrones, esta facilitando la popularización de la técnica¹⁷³.

Tabla 2.1. Principales características físicas de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico¹⁷³

ISÓTOPO	T _{1/2} (MIN)	POSITRONES			FOTONES			
		nº	%	E _{β+} (KeV)	nº	%	E _{β+} (KeV)	Alcance (mm)
¹¹ C	20.4	1	99.7	960	2	193.46	511	4.1
¹³ N	9.9	1	99.8	1198	2	199.61	511	5.4
¹⁵ O	2.0	1	99.9	1732	2	199.80	511	8.2
¹⁸ F	109.6	1	96.73	634	2	193.46	511	2.4

Para su aplicación *in vivo*, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son¹⁷⁷:

— Fácil penetración en el tejido diana.

- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para detectar dicha unión tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el *pool* vascular.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

La PET-FDG permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos tales como el metabolismo energético, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular, la actividad enzimática, la tasa de oxígeno, el metabolismo β -oxidativo, el pH intracelular, el flujo sanguíneo, la transmisión de señales e incluso la expresión génica y su regulación, entre otros. Mediante PET es posible analizar, además, la densidad de receptores de una zona concreta, la cinética de la unión receptor/ligando o enzima-sustrato, la afinidad de un compuesto por un receptor específico, o el efecto de un determinado fármaco en cualquiera de los procesos previamente referidos¹⁷⁰. A pesar de esta gran diversidad de aplicaciones se pueden clasificar los radiofármacos PET en tres grandes grupos:

1. Sustratos de vías metabólicas:

- 1.1. Glicolisis:
 - 1.1.1. ¹⁸F-FDG
- 1.2. β -oxidación:
 - 1.2.1. ¹¹C-Palmitato.
 - 1.2.2. ¹¹C-acetato.
 - 1.2.3. ¹⁸FTHA (ácido fluoro-6-tio-heptadecanoido).
- 1.3. Síntesis de DNA:
 - 1.3.1. ¹¹C-Timidina.
 - 1.3.2. ¹⁸F-Timidina.
- 1.4. Síntesis de Proteínas:
 - 1.4.1. ¹¹C-Metionina.
 - 1.4.2. ¹⁸F-tirosina.

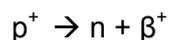
2. Ligandos que interactúan selectivamente en procesos de neurotransmisión:

- 2.1. Sobre receptores dopaminérgicos D₂:
 - 2.1.1. ¹¹C-raclopride.
 - 2.1.2. ¹¹C-N-metil-epiperona.
- 2.2. Sobre receptores muscarínicos:
 - 2.2.1. ¹¹C-metilquinuclidinil benzilato (MQNB).

- 2.3. Sobre receptores alfa y beta adrenérgicos:
 - 2.3.1. ^{18}F -fluorometaraminol.
 - 2.3.2. ^{11}C -hidroxiefedrina.
 - 2.3.3. ^{18}F -fluorodopamina.
- 3. Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional:
 - 3.1. Difusibles.
 - 3.1.1. H_2^{15}O .
 - 3.2. Extraíbles.
 - 3.2.1. $^{82}\text{Rubidio}$.
 - 3.2.2. ^{13}N -amoniaco.

Si existe un factor determinante que hace la PET-FDG una técnica compleja y cara en términos absolutos si se compara con otras técnicas de imagen, es sin duda la producción de los radiofármacos que emplea. Pero a pesar de las inversiones necesarias y de la movilización de recursos humanos y materiales, la ventaja de emplear emisores de positrones como trazadores frente a otros isótopos convencionales en Medicina Nuclear, justifica sobradamente este esfuerzo¹⁷³.

El tipo de transformación nuclear que debe experimentar un elemento para ser capaz de emitir positrones no ocurre habitualmente en la naturaleza ya que se trata de una reacción energéticamente desfavorable, en la que un positrón (p^+) se transforma en un neutrón (n) y un positrón (β^+).



Si se quiere, por tanto, conseguir emisores de positrones se deberá forzar artificialmente esta reacción sobre el elemento precursor o blanco. Una forma idónea de provocar cambios en la estructura interna de los núcleos atómicos ha sido tradicionalmente mediante colisiones entre partículas aceleradas a altas velocidades. Aunque el uso de los aceleradores de partículas se ha extendido a entornos industriales o médicos, el esfuerzo por conocer la naturaleza íntima de la materia mediante estas transiciones, es el verdadero origen del desarrollo que sufrieron de partículas en los años 30¹⁷⁸.

De todos los aceleradores de partículas existentes, es el ciclotrón el que por sus características funcionales y de implantación mejor se adapta a las necesidades que requiera la producción de radiofármacos para PET. Estos “pequeños ciclotrones” son baratos, compactos, fáciles de ubicar en espacios reducidos y de proteger

radiológicamente. Mientras en otros tipos de aceleradores las partículas alcanzan energías a costa de enormes campos eléctricos, un ciclotrón lo consigue mediante sucesivos, pequeños y sincronizados impulsos procedentes de un campo electromagnético mucho menor (Figuras 2.1 y 2.2).



Figura 2.1. Ciclotrón



Figura 2.2. Interior de un ciclotrón

2.1 ^{18}FDG

La ^{18}FDG es sin duda el radiofármaco PET más importante¹⁷⁹. Esto se debe no sólo a su aplicación al estudio de patologías muy diversas, sino también a sus

características metabólicas y a la rapidez de su síntesis. Tanto la glucosa como la FDG atraviesan la barrera hematoencefálica y entran fácilmente en las células, aunque este paso de incorporación es ligeramente más rápido en el caso del análogo fluorado. Tras su entrada en la célula, ambos compuestos inician la vía glicolítica, con la fosforilación por la enzima hexoquinasa en el carbono 6.

El siguiente paso de la vía glicolítica es la isomerización por acción de la enzima fosfoglucosa isomerasa para formar fructosa-6-fosfato. Puesto que tanto la glucosa-6-fosfato, como la fructosa-6-fosfato existen predominantemente en su forma cíclica, la reacción requiere la apertura del anillo, seguidamente la isomerización y finalmente el cierre del nuevo anillo de furanosa formado.

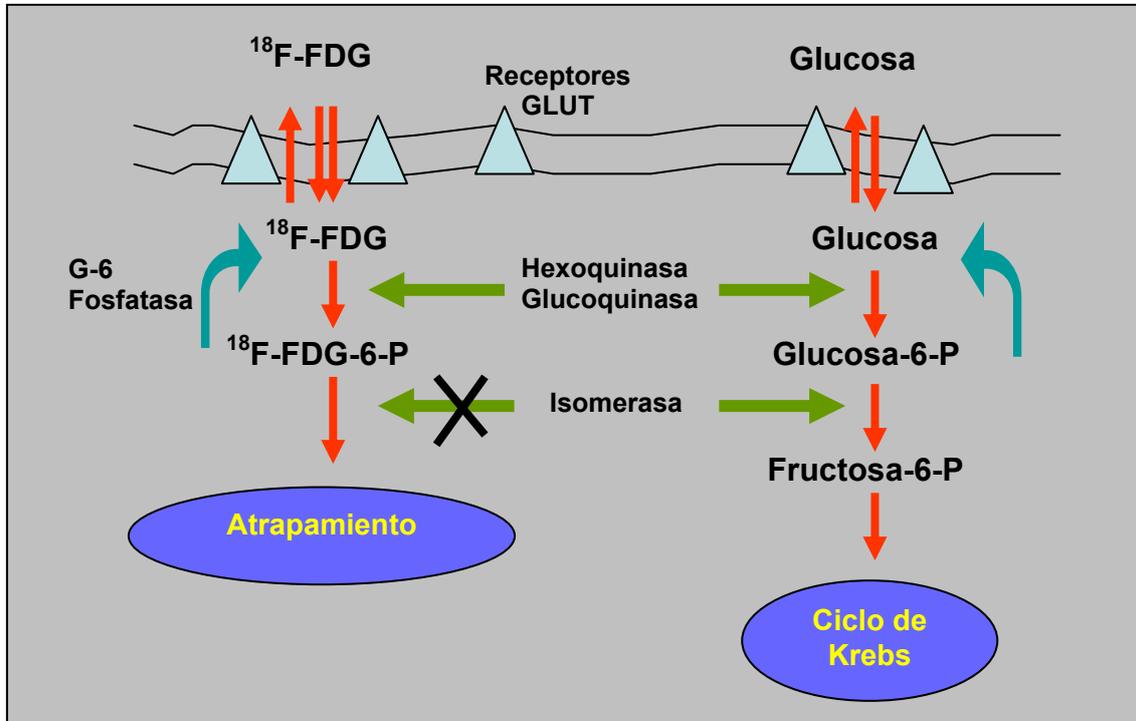
La intervención del grupo hidroxilo de C2 es fundamental para que pueda llevarse a cabo la isomerización; por lo tanto, la 2-¹⁸F-DG-6-P, que carece de dicho grupo funcional, no es un sustrato adecuado para la fosfoglucosa isomerasa, por lo que la ¹⁸F-DG sufre únicamente el primer paso de la vía glicolítica: la fosforilación en C6 por acción de la hexoquinasa, ya que el compuesto resultante sufre atropamiento metabólico por no poder ser metabolizado¹⁷⁸.

La reacción de desfosforilación de los derivados fosforilados (glucosa-6-P y ¹⁸F-DG-6-P) es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad solo es significativa en el hígado, dado que este órgano no emplea glucosa como fuente principal de energía y es además el encargado de regular la concentración de glucosa en sangre liberando la glucosa obtenida en la reacción de defosforilación referida. Por otra parte, las características de la glucokinasa hepática (la enzima encargada de fosforilar la glucosa a glucosa-6-P en este órgano, dado que la hexokinasa prácticamente no se expresa en los hepatocitos) son bastante diferentes de las de la hexokinasa.

La hexokinasa tiene una elevada afinidad por la glucosa y es inhibida por el producto de la reacción que cataliza. En contraposición, la glucokinasa tiene una afinidad mucho menor por la glucosa, de tal modo que su actividad es proporcional a la concentración de glucosa en sangre. Además, la glucokinasa no es inhibida por la glucosa-6-P. Con todo esto, no puede decirse que en el hígado la FDG sufra atrapamiento metabólico ya que las tasas de fijación en forma de FDG-6-P e hidrólisis a FDG son significativamente diferentes a las de otros tejidos¹⁷⁸.

Por lo tanto, tras la fosforilación en C6 por la hexokinasa, el derivado fosforilado (^{18}F FDG-6P) sufre atrapamiento metabólico por no ser un sustrato adecuado para la fosfoglucosa isomerasa por carecer del $-\text{OH}$ en C2 (ver Figura 2.1.1).

Figura 2.1.1. Mecanismos bioquímicos de acumulación de ^{18}F FDG en el interior de las células



Sin embargo, en el resto de los tejidos, se puede asumir que toda la FDG que entra en la célula queda fijada en su interior por sufrir atrapamiento metabólico: su conversión a FDG-6-P impide su difusión atravesando la membrana celular, y una vez que se encuentra en la forma fosforilada, esta molécula no puede ser metabolizada, por lo que el resultado final del proceso es el acúmulo progresivo del derivado fosforilado en el interior de la célula¹⁷⁸.

2.1.1 ¿Por qué se acumula ^{18}F FDG en las células tumorales?

A pesar de la amplia utilización de la FDG como radiofármaco principal en el estudio de la patología tumoral, debe quedar claro que este radiofármaco no es en absoluto un marcador de proliferación celular, sino del metabolismo glicídico celular. La concentración de la ^{18}F FDG en las células tumorales es un reflejo del aumento de su metabolismo glicídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación¹⁸⁰. La necesidad de ATP para los procesos anabólicos referidos se traduce en un incremento de la captación de glucosa. Por lo tanto, la utilización de la

^{18}F FDG en oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicolisis aumentada, debido a tres factores:

- 1) El incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa^{181,182}—los denominados GLUT-1 a GLUT-9— originado por un incremento de la expresión de sus genes (tal es así que para algunos autores el incremento de la expresión del gen
- 2) GLUT-1 es uno de los marcadores más tempranos de transformación tumoral).
- 3) El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica¹⁸³ (entre ellas, la hexokinasa, fosfofructokinasa y piruvato deshidrogenasa) tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.
- 4) A todo esto se une el hecho de que la degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a CO_2 y H_2O se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico (a pesar de su menor rendimiento energético) se debe fundamentalmente a la velocidad con que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces mayor en la fermentación que en el catabolismo oxidativo. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado¹⁷⁸.

En conjunto, estos tres factores conllevan la sustancial diferencia en el acúmulo de ^{18}F FDG entre las células tumorales y las que no lo son, y posibilita la utilización de este radiofármaco como un indicador indirecto de proliferación celular.

2.1.2 Proceso de síntesis de ^{18}F FDG

Respecto a la síntesis de ^{18}F FDG, tiene lugar en unos módulos especiales de síntesis ubicados en las mismas instalaciones que el ciclotrón (Figura 2.1.2.1). La utilización de ^{18}F - permite llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica. El ejemplo más característico es sin duda la síntesis de ^{18}F FDG.

El método más usado es la sustitución nucleofílica del triflato de manosa (1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil- b-D-manopiranos) con ^{18}F - promovido o bien por el aminopoliéter Kryptofix 2.2.2¹⁸⁴ o bien por carbonato de tetrabutil-amonio

(TBA)^{185,186}. En ambos casos, la hidrólisis —ácida o básica— del producto fluorado, seguida de la purificación de la ¹⁸F-DG mediante extracción en fase sólida, produce finalmente ¹⁸F-DG epiméricamente pura. De forma muy resumida, los pasos de la síntesis de ¹⁸F-DG son¹⁷⁸:

- Separación del ¹⁸F- y recuperación del H₂ ¹⁸O.
- Reacción con el precursor (triflato de manosa).
- Hidrólisis de los grupos protectores.
- Purificación y formulación.



Figura 2.1.2.1. Módulo de síntesis de FDG

3. Tomógrafos PET

3.1 Generalidades y aspectos técnicos

Un tomógrafo PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia y que en este caso tiene lugar dentro del paciente (ver Figura 3.1.1). Dos principios básicos de la física, el de conservación del momento y de la energía, predicen con exactitud matemática la dirección y energía de los fotones de aniquilación. Éstos viajarán en la misma dirección y sentidos opuestos portando una energía fija de 0.511 MeV¹⁸⁷. A la línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se la denomina Línea de Respuesta (LOR). Como la dirección de las LOR's viene definida por la propia física del proceso de aniquilación sin necesidad de emplear colimadores externos y además la aceptación de ambos eventos como

una coincidencia real se realiza en base a criterios energéticos y temporales, se dice que un tomógrafo PET funciona mediante “colimación electrónica”.



Figura 3.1.1. Tomógrafo PET Siemens ECAT EXAT 47

Aunque no es la única razón, sólo esta característica proporciona a un tomógrafo PET unos niveles de sensibilidad mil veces superior a otros equipos convencionales de Medicina Nuclear. La capacidad de un tomógrafo PET para detectar concentraciones de compuestos marcados en cantidades cercanas a los nanogramos representa actualmente una frontera insuperable para otras técnicas de imagen¹⁷³.

Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no ha sufrido dispersiones de importancia en el trayecto (Figura 3.1.2).

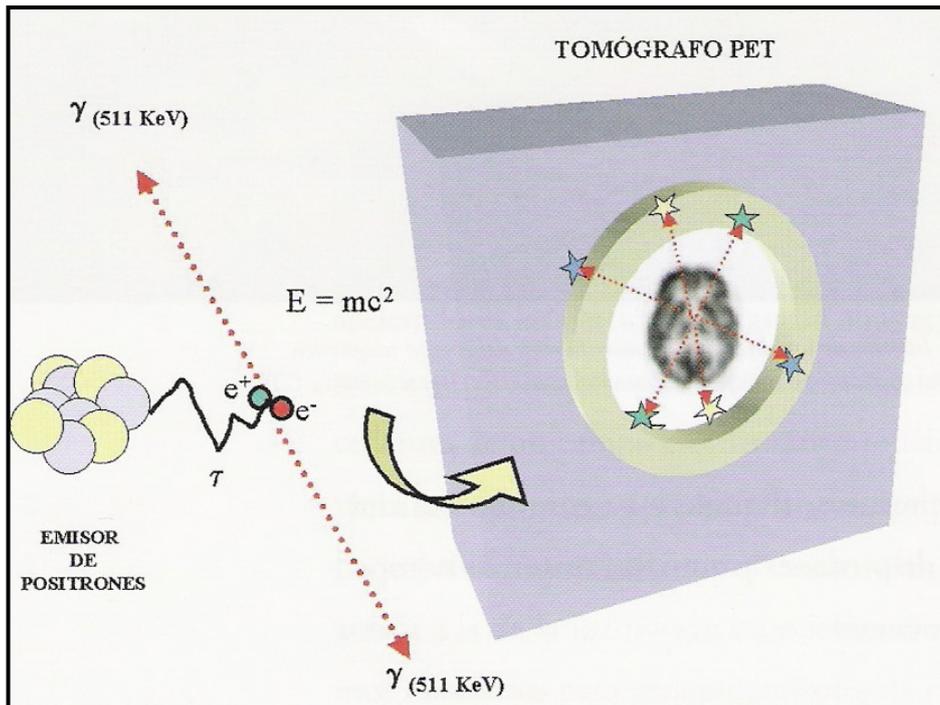


Figura 3.1.2. Es la reacción de aniquilación en la que se genera energía en forma de 2 fotones a partir de la masa del electrón y del positrón según predice la ecuación de Einstein $E=mc^2$. Sus trayectorias perfectamente definidas por las leyes de la física, constituyen el fundamento de detección del tomógrafo PET¹⁷³

El factor más importante a la hora de establecer la ventana temporal de coincidencia es la capacidad del cristal de centelleo para producir luz. Cuanto mayor sea esta capacidad, menos tiempo necesita el sistema para reconocer el impacto de un fotón y más pronto estará listo para recibir el siguiente. Otra característica de un buen cristal de centelleo es una rápida excitación de la luz una vez que el impacto ha sido reconocido por el sistema. Ambas cualidades tienen una repercusión directa en la sensibilidad del tomógrafo¹⁷³.

El método empleado por un equipo de PET para almacenar los datos registrados también es conocido en Medicina Nuclear. La simetría axial del sistema de detección hace especialmente apropiado, desde el punto de vista matemático, almacenar los datos (LOR's) en función de las coordenadas polares, esto es, un radio y un ángulo (r, Θ). A la representación de los datos en estas coordenadas se le denomina sinograma. Al finalizar una adquisición se encuentra también con información sobre el número de aniquilaciones que tuvieron lugar para cada línea de respuesta permitida (LOR) entre dos detectores. Con este valor el sistema puede asignar, al conjunto de la imagen, diferentes niveles de intensidad en función de la concentración del radiofármaco. La representación del número de cuentas registradas

en LOR's paralelas constituye lo que se denomina una proyección (Figura 3.1.3). Esta proyección entra a formar parte de la estructura del sinograma como una fila.

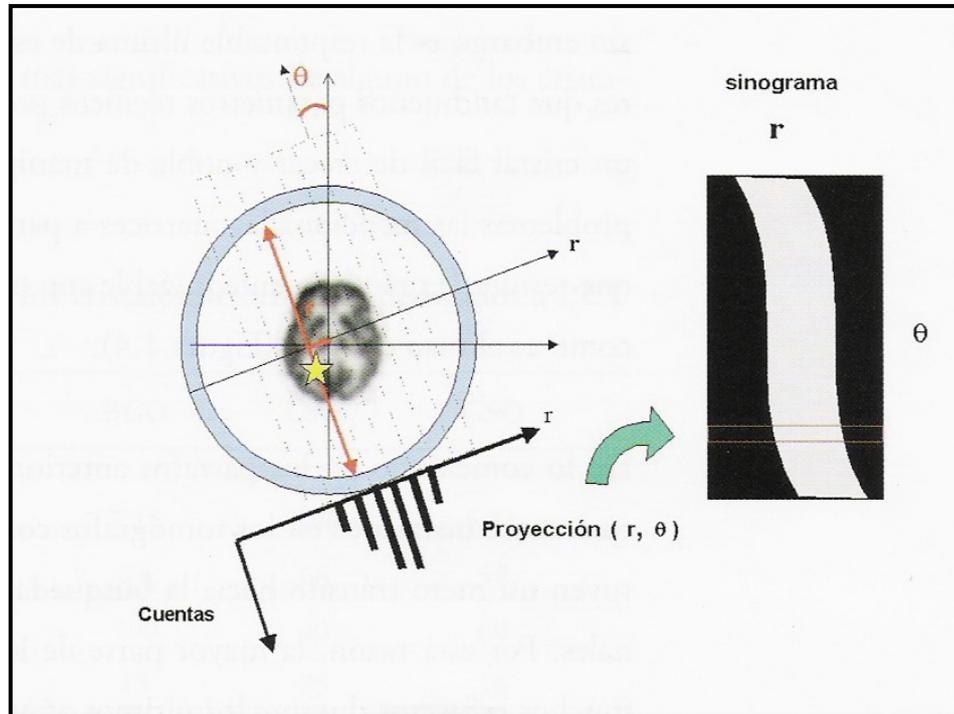


Figura 3.1.3. Esquema del almacenamiento de datos en sinogramas¹⁷³

El sistema de detección de un tomógrafo PET no es nada nuevo en los equipos de Medicina Nuclear. El acoplamiento óptico entre un cristal de centelleo y un tubo fotomultiplicador para transformar la energía electromagnética en impulsos eléctricos es un recurso empleado durante muchas décadas con considerable éxito¹⁸⁸. La energía relativamente alta de los fotones de aniquilación obliga a incorporar a los detectores dedicados a PET un tipo de cristal de centelleo más denso, capaz de frenar esta radiación en unos espesores reducidos de material. El más empleado como se ha comentado anteriormente es el BGO, entre otras cosas por tener un número atómico efectivo elevado y a pesar de contar con dos considerables defectos para desarrollar su labor. Modesto productor de luz sobre todo si lo comparamos con el cristal de centelleo de referencia, el INa y en segundo lugar, su capacidad de resolución en energía y por tanto de distinguir fotones de energías similares, es de las peores entre los ya de por sí limitadas prestaciones de centelleo sólido en este aspecto.

Estos pequeños inconvenientes se compensan con creces gracias a otra de las peculiaridades que incorpora la arquitectura tomógrafo para PET, la distribución de los cristales y los tubos foto multiplicadores en módulos independientes llamados bloques detectores¹⁷³. Mientras se detecta cada evento y se le asigna matemáticamente una

posición en la matriz de cristal, periodo durante el que ese bloque no es capaz de detectar ningún otro, el resto de los bloques sigue activo y por tanto la práctica totalidad de su superficie útil de detección.

Además el BGO es un cristal fácil de crecer y noble de manipular, lo que permite construir sin grandes problemas las matrices a partir de pequeños paralelepípedos de cristal y que resultaría prácticamente inviable con otros muchos tipos de cristales más delicados como es el caso del Ina (Figura 3.1.4).

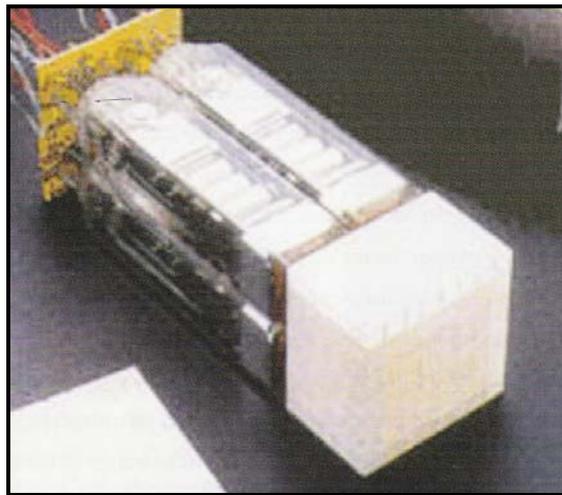


Figura 3.1.4. Bloque detector con matriz de 8x8 cristales de BGO

El tamaño de los cristales que componen la matriz está directamente relacionado con la resolución espacial del tomógrafo PET¹⁸⁹. La resolución es la capacidad del sistema para distinguir dos puntos cercanos. Históricamente el uso de colimadores externos en las gammacámaras ha definido una relación inversa entre la sensibilidad y la resolución.

La colimación electrónica permite al tomógrafo PET superar esta gravosa dependencia y proporcionar aceptables valores de resolución con excelentes niveles de sensibilidad. A pesar de ello hay dos fenómenos intrínsecos que deterioran ligera pero irremediablemente la imagen de la PET. Uno es el recorrido libre medio (τ) que debe realizar el positrón antes de producirse la aniquilación y durante el cual sufre sucesivos choques que van disminuyendo su energía. Sólo cuando está “prácticamente” parado, se dan las condiciones necesarias para desencadenarse la reacción de aniquilación entre positrón y electrón. El caso del ¹⁸F es uno de los más favorables al ser la energía de emisión de sus positrones menor que en el caso del ¹³N, ¹¹Cu u ¹⁵O y como media introduce un error de posición cercano al milímetro

(Figura 3.1.5). El otro fenómeno es una consecuencia del anterior y se produce por el hecho de que en el instante mismo de la aniquilación, el positrón no está totalmente parado. El principio de conservación del momento ajusta esta circunstancia alterando ligeramente el ángulo de salida de los fotones de aniquilación ($\Delta\alpha$), que altera los 180° teóricos en algunos minutos¹⁷³.

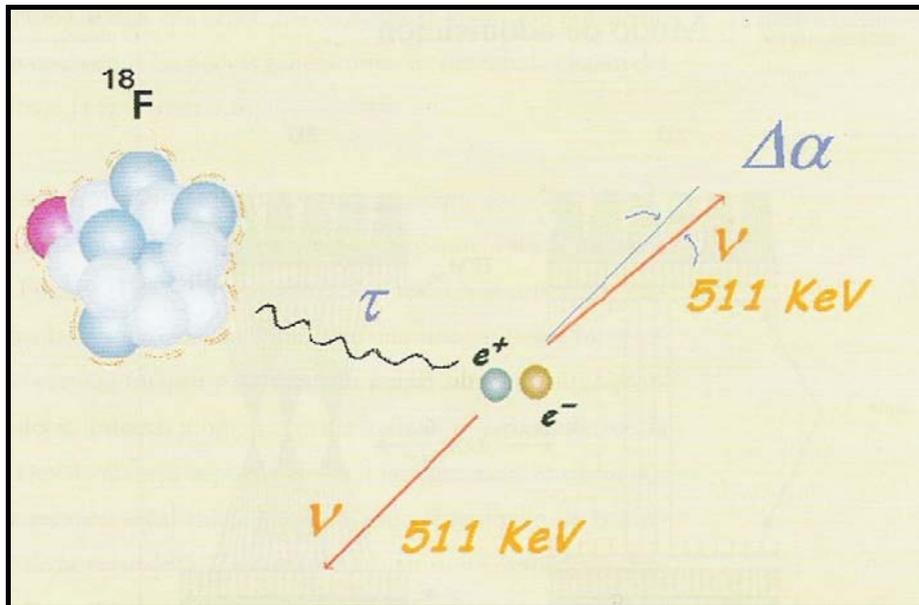


Figura 3.1.5. El error implícito en las coordenadas de las LOR's a causa del recorrido del positrón antes de aniquilarse y de la no perfecta colinearidad de los dos fotones gamma, limitan la resolución máxima del mejor PET a algo más de 1 mm¹⁷³

Idealmente la resolución teórica que puede ofrecer un tomógrafo PET debería ser aproximadamente la mitad del tamaño del cristal que compone su matriz.. En la práctica, los dos fenómenos antes comentados, los artefactos introducidos durante la reconstrucción y el ruido estadístico asociado a la detección misma, la degradan hasta el entorno de los 4 mm.

Una de las causas que en mayor medida ha limitado un desarrollo más rápido de la PET en las últimas décadas ha sido su estricta dependencia de los sistemas y desarrollos informáticos. Las inusuales altas estadísticas de recuento durante las adquisiciones, el tratamiento de los datos registrados o los complejos algoritmos de reconstrucción empleados exigen un gasto computacional enorme que no ha estado tecnológicamente disponible hasta hace poco tiempo.

Dos de las aportaciones más interesantes y decisivas en la evolución de la PET lo han supuesto la incorporación de los métodos iterativos de reconstrucción y el modo de trabajo 3D. Actualmente la mayoría de los tomógrafos comerciales permiten

adquirir y reconstruir estudios tanto en modo 2D como 3D¹⁷³. La capacidad para operar en dichos modos depende de un conjunto de anillos retráctiles de tungsteno llamado septa y por supuesto del software apropiado para manipular y reconocer los eventos procedentes de ambos tipos de operación. El uso del septa condiciona la adquisición al modo 2D, en la que cada corte del órgano estudiado se forma desde líneas de respuesta generadas por los detectores de un único anillo. Cuando el septa se retrae el sistema trabaja en modo 3D y las líneas de respuesta que dan lugar a la imagen tienen comienzo y final en distintos anillos detectores (Figura 3.1.6).

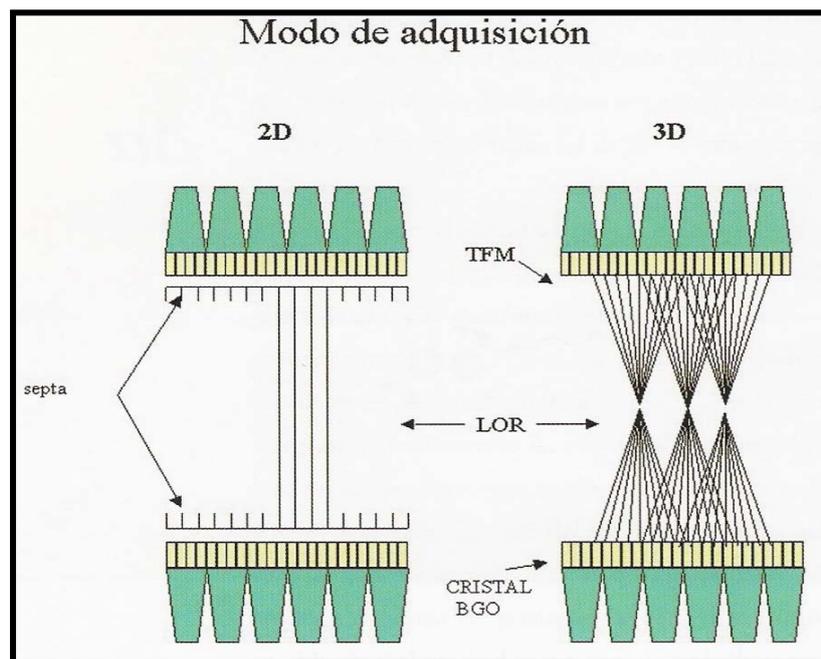


Figura 3.1.6. El uso del septa determina el modo de adquisición 2D. Las LOR's tienen origen y final en el mismo anillo detector¹⁷³

Las ventajas de trabajar modo 3D son aplastantes. Se consiguen tasas de recuento durante la exploración entre tres y cinco veces mayores que haciéndolo en modo 2D lo que se traduce en una imagen de mejor calidad. Emplea por término medio la mitad de dosis que en 2D lo que además de suponer un ahorro de radiofármaco permite una considerable reducción de la exploración que sufren pacientes y personal profesionalmente expuesto.

A pesar de tan importantes razones la casi totalidad de usuarios que tienen la posibilidad de usar ambos modos de adquisición se decantan por la opción 2D y su decisión se apoya exclusivamente en razones informáticas. Aunque los algoritmos de reconstrucción 3D son mucho más complejos y menos depurados que en 2D, lo que a menudo suponía obtener imágenes de calidad ligeramente peor, en realidad es el

tiempo de computación y de volumen de los datos registrados (hasta cinco veces superior para la misma adquisición en modo 2D) lo que hace, para los tomógrafos actualmente instalados, más cómodo y rápido trabajar con septa. No obstante, la lógica y el trabajo de las casa comerciales hacen pensar que las nuevas generaciones de tomógrafos harán del 3D su único modo de trabajo (Figura 3.1.6).

Las técnicas de reconstrucción representan otra importante contribución a la PET respecto a los resultados obtenidos tradicionalmente mediante otros métodos como la Retroproyección filtrada (FBP). La reconstrucción iterativa es una aproximación estadística que emplea la retroproyección para crear una imagen desde los sinogramas de datos, luego proyecta la imagen para crear un nuevo sinograma que compara con el original, es decir, intenta progresivamente refinar la estimación de la distribución del trazador. De esta manera se pueden reducir las diferencias entre los dos sinogramas, mejorando la relación señal-ruido y optimizando el resultado de la imagen. Aunque no depende de la naturaleza 2D o 3D de los datos, los verdaderos problemas asociados a su uso han sido el tamaño de las matrices de transición que genera y la convergencia a soluciones reales cuando hay una presencia significativa de ruido¹⁷³.

Existen varios tipos de técnicas iterativas pero quizá la más empleada para imágenes PET es el Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) en la que se definen dos parámetros: número de iteraciones y número de subconjuntos ordenados¹⁹⁰ bajo ciertas condiciones, cuanto mayor sean ambas mejor definición se alcanzará de la distribución del trazador, pero es importante no olvidar que, en general, los datos en Medicina Nuclear vienen acompañados de una componente de ruido significativa. Este ruido está caracterizado por altas frecuencias que desgraciadamente son las mismas que se necesitan para definir en una imagen las estructuras detalladas. De esta forma en un proceso iterativo inapropiado se corre el peligro de amplificar este ruido en el intento de alcanzar un grado de definición excesivo en la distribución del trazador.

Sin salir del terreno de las soluciones informáticas, la imagen de PET se ha visto beneficiada de un importante esfuerzo por caracterizar y compensar todos aquellos artefactos que alteran la distribución real de trazador consecuencia de los procesos físicos implicados en la adquisición de eventos radiactivos o los asociados a la reconstrucción de los datos. Entre los más importantes se encuentran¹⁷³:

- **Fenómeno de dispersión (scatter):**

En su viaje hacia los detectores, los fotones pueden sufrir continuos cambios de dirección por interacción con los núcleos de la materia. Si estos choques son suficientemente importantes podrían modificar la trayectoria original del fotón generando una LOR incorrecta. El cambio de dirección sería mayor cuanto más violento haya sido el choque y por tanto mayor sea la pérdida de energía del fotón. Por ello uno de los métodos que utilizan los tomógrafos PET para evitar esta contribución, es el uso de discriminadores de energía que rechazan los fotones con energía inferior o superior a unos ciertos umbrales. Existen muchos otros métodos para evitar sus efectos y sobre cada uno de ellos numerosas variantes. Algunos se basan en estudiar el comportamiento de fuentes parabólicas o gaussianas. Uno de los más prometedores que se están desarrollando consisten en algoritmos matemáticos capaces de simular este efecto de forma estadística como es el caso del Método Monte-Carlo.

El fenómeno de dispersión se hace especialmente patente en aquellas zonas donde la concentración del trazador es elevada, aportando un ruido no homogéneo que degrada localmente el contraste de la imagen. Su contribución llega a considerarse crítica cuando nos referimos a adquisiciones en modo 3D donde más del 50% de las coincidencias detectadas pueden proceder de este fenómeno.

- **Coincidencias fortuitas o aleatorias (ramdoms):**

Puede ocurrir que detectores opuestos registren la llegada de su correspondiente fotón, de energía apropiada y en la ventana temporal establecida para cada coincidencia (unos 12 ns para los BGO) pero que cada uno de ellos proceda de un proceso de aniquilación distinto. Como para este fenómeno no hay direcciones ni zonas privilegiadas es de esperar que su contribución sea un ruido homogéneo al fondo de la imagen. Existen dos métodos para corregirlo:

- El primero se basa en el uso de una segunda ventana de coincidencia posterior en el tiempo a la que registra las coincidencias reales y aleatorias con cuyos datos se crea la imagen. En esta segunda ventana no aparece la contribución de las coincidencias reales, cuyo pico es anterior en el tiempo al de las coincidencias aleatorias, pero se mantiene constante la tasa de ramdoms. Restando a la primera ventana (trues+ramdoms) la contribución de la segunda (ramdoms) queda corregido este efecto.

- El segundo método de corrección se hace en base a la tasa de singles (fotones cuyos compañeros no impactaron en el campo de visión del tomógrafo) registrados por cada detector y a la ventana de coincidencia.

Existen otros dos fenómenos que de no ser corregidos darían lugar a una distribución final del radiofármaco en la imagen que no sería la real, en especial si se desea realizar una cuantificación exacta de la captación del isótopo en una zona concreta.

- **Pérdidas de tiempo muerto (losses):**

El tiempo muerto de un detector se hace mayor a medida que aumenta la tasa de contaje. Para concentraciones elevadas del trazador, la electrónica de los detectores es incapaz de generar un pulso eléctrico para cada fotón que alcanza el detector, produciéndose una pérdida considerable de cuentas asociadas a ese punto que puede acabar incluso en un fenómeno de saturación del detector por apilamiento de impulsos. De no ser caracterizado este fenómeno, la captación en cuestión presentaría una concentración del trazador inferior a la real.

- **Corrección de atenuación:**

Es la más importante de las correcciones que se realiza en una imagen de PET. El hecho de que entre un 60 y un por ciento de los fotones sufre algún tipo de atenuación en su camino por alcanzar los detectores, es suficientemente clarificador.

Una imagen no corregida por atenuación (imagen de emisión) presentará, entre otros inconvenientes, una pérdida considerable de captación de sus estructuras más mediales frente a un realzamiento de las más periféricas y, además, no podrá ser cuantificada en ningún caso¹⁹¹ (Figura 3.1.7).

Aunque en ciertos casos puede realizarse teóricamente, los tomógrafos comerciales realizan la corrección de atenuación mediante la imagen de transmisión. La idea es obtener una imagen en la que cada punto contiene información sobre su capacidad para atenuar la radiación en cuestión. Más concretamente su coeficiente de atenuación lineal μ . De esta forma cada punto de la imagen de emisión es corregido por un factor que pondera la probabilidad de que los fotones procedentes de una

aniquilación en ese punto alcancen los detectores, en función de su situación y densidad del tejido a atravesar.



Figura 3.1.7. Mismo corte transaxial de un cerebro. La imagen de la izquierda no presenta corrección de atenuación¹⁷³

Para que estos factores de corrección sean precisos, el sistema necesita conocer también, bajo las mismas condiciones en que se realiza el estudio de transmisión, cuáles serían sus valores cuando no hay ningún objeto en el campo de visión. A esta imagen se la conoce como “blank scan”. Como la atenuación es constante para cada LOR dada, del cociente entre las cuentas del blank scan y las del estudio de transmisión se obtienen los coeficientes de corrección de atenuación que se aplicarán al estudio de emisión.

Matemáticamente se puede demostrar que la probabilidad de que una coincidencia sea detectada, esto es, los dos fotones de una aniquilación alcancen sus correspondientes detectores, es independiente del punto de la LOR donde tiene lugar la aniquilación, incluso aunque esta ocurra fuera del paciente. Por esta razón los tomógrafos para PET utilizan para realizar la imagen de transmisión fuentes externas, normalmente de ^{68}Ge , que van alojadas y blindadas en el interior del gantry. Estas fuentes lineales (rods) giran entre los detectores y el paciente durante un tiempo típico de 2-3 minutos por rodaja. Al ser también un emisor de positrones, la imagen de transmisión se genera a partir de la LOR exactamente igual que ocurre con la imagen de emisión con la diferencia que esta vez todas las aniquilaciones se producen fuera del paciente.

La limitación anatómica de la PET supone en algunos casos la necesidad de contar con un estudio morfológico de alta resolución como la TAC o la RM¹⁹². En

determinadas situaciones clínicas donde la anatomía del paciente es compleja o está alterada por cirugía o tratamiento, la correlación de estas imágenes con las de la PET es de vital importancia para el diagnóstico. Para encarar esta situación se han desarrollado numerosas herramientas de imagen multimodal destinadas a fusionar con gran precisión ambas exploraciones. En ocasiones el uso de programas tan especializados requiere la ayuda externa de expertos en este tipo de aplicaciones lo que a menudo resulta difícil compatibilizar con la rutina clínica diaria. A la vista de lo atractivo que despierta esta combinación de imágenes, algunas casas comerciales han desarrollado equipos híbridos PET-TAC que generan la imagen fusionada sin necesidad de correlacionarlas espacialmente¹⁹³. Inicialmente los primeros prototipos no tuvieron gran éxito comercial probablemente porque se basaban en tomógrafos Pet de bajas prestaciones y el resultado final no compensaba el precio. En la actualidad se comercializan modelos híbridos con equipos de PET y de TAC de alta gama que proporcionan excelentes resultados.

3.2 Análisis de las imágenes

Una vez adquiridas y procesadas las imágenes de la biodistribución de la ^{18}F -FDG, éstas pueden ser analizadas fundamentalmente de dos formas:

- Análisis visual. Es la más usada en la práctica clínica. Se identifican normalmente los tumores como zonas de aumento de acúmulo de FDG, es decir, zonas hipermetabólicas respecto al tejido sano circundante.
- Análisis semicuantitativo. Tras el proceso de adquisición y reconstrucción de un estudio PET se obtienen unas imágenes en las que el valor de cada píxel de la matriz imagen es proporcional a la concentración de actividad del radiofármaco en la zona estudiada. Esto es posible si el proceso de adquisición y reconstrucción es adecuado, es decir, incluye correcciones tales como la normalización del equipo detector, el *decay* del radionúclido estudiado, la atenuación del paciente, la radiación dispersa, las coincidencias accidentales, el tiempo muerto... El valor de cada píxel de la imagen puede ser leído o medido en una escala que se corresponde a concentración de actividad (Bq/cm^3). De esta forma la cuantificación puede estar basada en los índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso corporal (*SUV* o *Standardized Uptake Value*, *DAR* o *Dose Uptake Ratio*), o con la actividad en otra zona de referencia, siendo el más usado el cociente tumor/fondo.

El SUV es el índice semicuantitativo más utilizado. Fue descrito por Haberkorn et al¹⁹⁴ y se define como el cociente entre la concentración de ¹⁸F-FDG en el tumor en nCi/g y la dosis inyectada en nCi dividida por el peso corporal en gramos. El resultado, de acuerdo con la ecuación de magnitudes, es adimensional.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Dosis administrada corregida por desintegración/Actividad en el tumor}}{\text{Dosis inyectada al paciente/Peso del paciente}}$$

En la génesis de los valores del SUV intervienen numerosos factores, por lo que cada centro PET suele disponer de los suyos propios. En los SUV patológicos influye la resolución espacial de la cámara PET. Así, en lesiones de pequeño diámetro (<10-15 mm) puede quedar comprometida la detección de las mismas. Biológicamente, el SUV depende, asimismo, de la grasa corporal, pues dicho compartimento no pertenece al volumen de distribución de la FDG.

Otro factor que influye sobre el SUV son los niveles de glucemia. La hiperglucemia reduce la captación de FDG en lesiones malignas, pero no en procesos inflamatorios¹⁹⁵. Finalmente, la actividad tisular de la FDG resulta influida también por el intervalo de tiempo entre la inyección del trazador y la adquisición de las imágenes, de forma tal que en los tejidos normales disminuye la captación conforme se incrementa dicho período de tiempo, mientras que en las lesiones malignas ocurre lo contrario¹⁹⁶.

Por lo tanto, el cálculo del valor del SUV es una medición semicuantitativa de la captación del radiofármaco en un punto de interés. Se utiliza para definir áreas malignas y benignas. El SUV indica si en una lesión ha aumentado o disminuido la captación de FDG, y de esta forma, compara y mide la respuesta tumoral al tratamiento. Los tejidos normales como el hígado, pulmones y médula ósea tienen un SUV entre 0.5 y 2.5. Las neoplasias malignas tienen un SUV de 2.5 a 3.0¹⁹⁷. Por consiguiente, el SUV es una valoración semicuantitativa para determinar:

- La respuesta metabólica a un tratamiento oncológico.
- Los límites de determinación en el diagnóstico diferencial de la presencia de un proceso neoplásico.

No obstante, estos valores, en muchas circunstancias, no se cumplen. Cabe destacar que la ¹⁸F-FDG es captada también por macrófagos, tejidos de granulación y células inflamatorias, lo que puede generar dificultades para distinguir entre tejido

tumoral y tejido reactivo inflamatorio. Este hecho ha conducido a considerar las cifras absolutas de SUV como una herramienta siempre complementaria al análisis visual de las imágenes¹⁹⁶.

En la práctica para ganar especificidad deben de utilizarse algoritmos de procesamiento semicuantitativo y un conocimiento preciso de los patrones de distribución normal y patológica de la ¹⁸F-FDG.

3.3 Distribución fisiológica de la FDG¹⁹⁷

La interpretación precisa de los estudios de PET requiere un conocimiento de la distribución normal fisiológica de FDG y de las variantes normales que pueden reducir la precisión.

La captación de FDG no es específica para malignidad, dado que puede observarse captación aumentada por actividad muscular reciente. Es importante tener a los pacientes relajados y sin hablar o masticar durante la fase de captación, especialmente en la exploración de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Se observa captación aumentada en la grasa parda que se ve más frecuentemente en las regiones paraespinales del tórax y del cuello. Este fenómeno se relaciona con las bajas temperaturas ambientales a las que están expuestos algunos pacientes.

Es evidente la captación en el tejido linfoideo de las amígdalas palatinas y del timo en pacientes jóvenes. La captación elevada en el timo también puede ser observada después de la quimioterapia o radioterapia tiroidea con yodo radiactivo, debido a la hiperplasia tímica de rebote. Hay captación aumentada en tumores benignos como los de Whartin de las glándulas salivales, en los nódulos tiroideos benignos y en los adenomas del colon. Se necesita evaluar los hallazgos de áreas focales de aumento de la captación de FDG para descartar lesiones malignas. Esto se logra con la medición del SUV. Las bronquitis, neumonías, abscesos, vasculitis o cambios inflamatorios posradioterapia producen captaciones de FDG de menor intensidad que las que provocan las lesiones tumorales. En la sarcoidosis, tuberculosis y otras inflamaciones granulomatosas hay captación aumentada de FDG, pero menor a la observada en los tumores malignos.

Posterior a la quimioterapia o al tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, se observa captación aumentada en la médula ósea o en el bazo.

PET identifica algunas neoplasias malignas en sus etapas más tempranas y muestra imágenes de la actividad metabólica de los tejidos corporales. En ocasiones puede mostrar la patología tumoral antes de que los cambios anatómicos o estructurales sean evidentes en los procedimientos convencionales de imagen, que puede indicar cambios morfológicos pero no los caracteriza con certeza como malignos o benignos. Un resultado negativo indica que la lesión es benigna y evita biopsias quirúrgicas innecesarias. Cuando PET es positiva y demuestra cáncer diseminado o metástasis, el tratamiento quirúrgico también puede evitarse. PET/CT proporciona a los cirujanos elementos para diferenciar tumores malignos de benignos, muestra dónde están localizados y permite intervenciones más precisas y de menor duración, lo cual disminuye la morbilidad del paciente.

3.4 Indicaciones de la PET-FDG en oncología

En los procesos malignos, tanto el pronóstico como las opciones terapéuticas dependen del estadio tumoral. En general, la mayoría de protocolos de estadificación de patologías tumorales incluye la realización de sucesivas pruebas diagnósticas, y la información procedente de éstas es fundamental para la planificación del tratamiento. La adecuada caracterización y localización de las lesiones primarias y metastásicas determinará el estadio tumoral, aunque lo fundamental es el impacto que dichas tecnologías puedan tener en el manejo de los pacientes¹⁹⁸.

Las aplicaciones de la PET en oncología han experimentado en estos últimos años un enorme crecimiento y desarrollo que se mantiene en la actualidad. No obstante, no existe un acuerdo general unánime acerca cuáles pueden ser las indicaciones de su uso en términos coste-eficiente. En la actualidad, el esfuerzo realizado en esta dirección, tanto por la comunidad científica en sí misma como por parte de diversas instituciones vinculadas a la toma de decisiones de tipo asistencial es considerable. En Andalucía concretamente, el empleo clínico de la PET-FDG se encuentra bajo la tutela de la *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* dependiente a su vez de la Consejería de Salud.

De acuerdo con Abdel-Dayem et al¹⁹⁹, se considera que existe suficiente evidencia en el uso de la PET en oncología en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico diferencial benignidad-malignidad: cuando se detecta una lesión tumoral, la primera pregunta es si esta lesión es benigna o maligna. Muchas veces la respuesta es fácil de hallar, pero en ocasiones se requieren procedimientos agresivos para obtener una muestra de tejido con la que hacer el diagnóstico. En esta situación, las técnicas de imagen estructural están muy limitadas a la hora de establecer la diferencia y como la captación de FDG es mucho más elevada en las lesiones malignas que en las benignas, se podrían evitar un gran número de maniobras invasivas encaminadas a realizar el diagnóstico diferencial, si se realiza la PET.

- Estadificación y re-estadificación: una vez diagnosticada la existencia de una lesión maligna, se ha de realizar un estudio de extensión, antes de decidir el protocolo terapéutico a aplicar. En este proceso, se han de investigar el alcance de la lesión primaria y todas las posibles localizaciones secundarias.

Las exploraciones de imagen estructural suelen ser poco específicas puesto que los cambios morfológicos detectados (aumento de tamaño ganglionar, lesión osteolítica, área con alterada atenuación de rayos X o con distinta densidad de protones respecto a su entorno) no lo son. Además, salvo algunas técnicas (como la gammagrafía ósea) que son capaces de rastrear todo el cuerpo, las demás solo son capaces de analizar una parcela determinada de la anatomía.

La PET con FDG permite estudiar en una sola exploración la totalidad del organismo, pudiendo ser por ello una alternativa válida a la multiplicidad de exploraciones que ahora se efectúan.

- Detección de recurrencia: la sospecha de recurrencia suele venir originada por un empeoramiento clínico o un dato bioquímico (como la elevación de un marcador tumoral). La confirmación de esta recurrencia y su ubicación no es fácil y habitualmente se suceden exploraciones repetidas y controles clínicos antes de llegar a un diagnóstico definitivo. La PET con FDG puede resolver fácil y rápidamente este problema.

- Diferenciación entre recurrencia y radionecrosis, así como el estudio de la naturaleza de una masa residual: de nuevo, este dilema es insalvable para las técnicas de imagen estructural. Tras la terapia, en el lecho tumoral pueden quedar masas residuales. A veces, se trata de áreas de fibrosis en las que resulta morfológicamente imposible discernir si existe o no tumor residual. La fijación de FDG a las células neoplásicas metabólicamente activas permite en muchas ocasiones realizar esta diferenciación de gran valor clínico²⁰⁰.

- Localización del lugar óptimo para biopsia: ni el tumor primitivo ni sus localizaciones secundarias son biológicamente homogéneos. Con frecuencia existen en las masas tumorales zonas con mayor o menor densidad y vitalidad celular. Junto a estas áreas de tejido viable y en crecimiento, pueden coexistir otras de células hipóxicas, con crecimiento limitado, y otras de necrosis o quísticas. La captación de FDG indica actividad celular. La técnica puede ser útil, por ello, para definir el lugar más idóneo para la toma de biopsia.

- Predicción del grado de malignidad y pronóstico: en algunos tumores, estos datos, decisivos a la hora de seleccionar el tipo de terapia a aplicar son de gran importancia. La captación de FDG en los tumores guarda relación con su grado de malignidad, por lo que su uso en los mismos puede conducir a modular el tratamiento y evitar en algunos casos maniobras diagnósticas y terapéuticas intempestivas.

- Evaluación de la respuesta al tratamiento: la naturaleza y gravedad de la enfermedad oncológica requiere, en ocasiones, de la utilización de tratamientos muy agresivos. Estos tratamientos son, a veces, ineficaces, pero su ineficacia no suele demostrarse hasta meses después de iniciar la terapia. Los métodos utilizados hasta ahora para la evaluación de la respuesta terapéutica son técnicas morfológicas de imagen. Éstas tardan a veces meses en demostrar posibles variaciones de tamaño de las masas tumorales.

En la actualidad, existen suficientes datos para aceptar que la respuesta metabólica de un tumor a la terapia es mucho más precoz que la respuesta morfológica. En este sentido, la PET con FDG puede, en tan solo una semana de tratamiento, ser capaz de predecir la eficacia o ineficacia de un determinado tratamiento. Por el contrario, en determinadas condiciones (irradiación asociada a hipertermia, por ejemplo), la PET encuentra ciertas dificultades para monitorizar la respuesta.

- Planificación y delimitación de los volúmenes de irradiación: con las nuevas tecnologías aplicadas a las exploraciones PET y, concretamente, con la puesta en uso de los nuevos equipos híbridos PET y TAC, se abre un nuevo campo de uso en oncología. Como se ha remarcado antes, la heterogeneidad de las masas tumorales es grande, conviviendo células tumorales viables con células fibróticas y necrosis. Esta heterogeneidad se hace más patente en casos de recidivas y masas previamente tratadas.

Generalmente, la planificación de la radioterapia sobre estas zonas se lleva a cabo tomando como referencia la detección del efecto de masa por técnicas estructurales, situación que conduce al uso de campos de irradiación más grandes que los correspondientes al tumor a irradiar, con el consiguiente aumento de efectos secundarios.

Con la nueva tecnología híbrida PET-TAC se puede dibujar el campo de irradiación con más exactitud.

- Localización de tumor primario desconocido y la detección de segundo tumor primario (especialmente en cánceres de cabeza y cuello)²⁰¹.

3.5 Indicaciones de la PET-FDG en el cáncer de ovario

El empleo de la PET-FDG en el cáncer de ovario, así como en otras patologías tumorales (cáncer de mama, cáncer testicular, cáncer de esófago o cáncer de estómago), no se encuentra bajo el Protocolo de Uso tutelado de la PET-FDG, un procedimiento para determinar la eficacia y efectividad de esta tecnología respecto a los procedimientos diagnósticos habituales (técnicas de imagen morfológicas y/o funcionales), así como para valorar su utilidad e impacto clínicos a través de su contribución e influencia en el manejo clínico y terapéutico de pacientes en determinadas situaciones clínicas²⁰². Y según el cual, todavía no se encuentra protocolizada ni aceptada para su uso rutinario en la detección de la recurrencia del cáncer de ovario. No obstante, se presenta como una prometedora técnica adecuada para detectar de forma precoz la recidiva de los tumores ováricos, sobre todo en los casos de pacientes con elevación de marcadores tumorales y técnicas convencionales de imagen negativas o no concluyente, lo que resulta clave para una terapia eficaz^{203,204}.

En el momento actual no hay evidencias científicas que justifiquen el empleo de la PET en: la diferenciación entre benignidad-malignidad de lesiones anexiales; el diagnóstico primario y la estadificación y; la re-estadificación, valor pronóstico y valoración de la respuesta a la terapia, aunque puede aportar información útil y completar los hallazgos de la radiología convencional²⁰².

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Este trabajo se basa en la hipótesis de que, las pacientes con cáncer de ovario ya tratado y que se encuentran en remisión completa podrían beneficiarse del empleo sistemático de la PET-FDG en la detección precoz de recurrencia tumoral así como en la localización correcta de las lesiones, sobre todo en los casos con elevación de marcadores tumorales y pruebas convencionales de imagen negativas o no concluyentes.

2. Objetivos

En este trabajo se plantea un objetivo principal y varios objetivos secundarios:

2.1 Objetivo principal:

Obtener información de utilidad mediante la incorporación de la PET-FDG en el proceso de detección precoz de recurrencia tumoral en pacientes con cáncer de ovario que se encuentran en remisión completa, y analizar la posibilidad de que esta información pueda ser a su vez de utilidad en los objetivos secundarios que planteamos a continuación.

2.2 Objetivos secundarios:

2.2.1 Comparar la validez diagnóstica global de las técnicas convencionales de imagen, los marcadores tumorales y de la PET-FDG, en la detección de recidiva tumoral en pacientes con cáncer de ovario ya tratado.

2.2.2 Determinar el impacto clínico que produciría en el manejo terapéutico de estas pacientes la incorporación de la PET-FDG a los procedimientos de diagnóstico convencionales (marcadores tumorales y técnicas convencionales de imagen).

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Metodología de la Investigación

1.1. *Diseño*

Estudio longitudinal observacional retrospectivo de una serie de casos para análisis de validez de técnicas diagnósticas.

1.2. *Ámbito*

1.2.1 Geográfico

Las pacientes estudiadas proceden del área sanitaria correspondiente a Andalucía Oriental, de la cual es referencia nuestro Servicio de Medicina Nuclear, para la realización de la técnica PET-FDG. Cabe realizar la aclaración de que la indicación de la realización de dicha técnica en pacientes con sospecha de recurrencia de su cáncer de ovario ya tratado (el objeto de nuestro estudio), no está incluida dentro de las guías de Uso Tutelado de la PET-FDG.

1.2.2 Temporal

Se han incluido pacientes desde Enero del año 2004 hasta Enero del año 2008.

1.3. *Población de estudio*

Se considera como población de referencia de nuestro trabajo la constituida por pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de ovario con alta sospecha de recurrencia tumoral. A efectos de definición operacional se considera recurrencia tumoral la *“reaparición de la enfermedad una vez tratado el tumor primario”*, ya sea por la elevación de los marcadores tumorales séricos, lesiones visualizadas mediante técnicas convencionales de imagen o por elevación de los marcadores tumorales séricos y técnicas convencionales de imagen positivas para malignidad. Se han de cumplir los siguientes criterios:

1.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario tratado con cirugía y posterior quimioterapia y/o radioterapia.
- Pacientes en remisión clínico-radiológica mínima de 6 meses.

- Pacientes que se encuentran en control clínico evolutivo.
- Pacientes en tratamiento quimioterápico por recidiva tumoral, evaluación de la respuesta al tratamiento.

1.3.2 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con progresión de la enfermedad durante la terapia y la valoración de la enfermedad residual, sin llegar a una respuesta completa de la enfermedad.
- Existencia de una segunda neoplasia.

1.4 Protocolo de estudio

1.4.1 Flujo de pacientes

El flujo asistencial de las pacientes descritas se ha regulado a través del Comité de Tumores Ginecológicos de nuestro hospital, compuesto por miembros de los servicios de:

- Ginecología y Obstetricia.
- Oncología Médica.
- Oncología Radioterápica.
- Medicina Nuclear.
- Radiodiagnóstico.
- Anatomía Patológica

Habitualmente, las pacientes acuden a las consultas de Onco-Ginecología, para sus revisiones periódicas de rutina, en las que pueden encontrarse con una elevación de los marcadores tumorales y/o con lesiones sospechosas de recurrencia tumoral en las técnicas convencionales de imagen.

1.4.2 Procedimiento diagnóstico convencional de recurrencia

Los procedimientos diagnósticos empleados para el control y seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer de ovario y que se encuentran en remisión clínico-radiológica y serológica completa, según el protocolo establecido por la SEGO² y empleado por el Comité de tumores ginecológicos de nuestro hospital incluyen:

- 1) **Anamnesis** de la paciente junto a la exploración clínica mediante la inspección de la vagina con espéculo, toma de citología y tacto bimanual para detectar si la pelvis está libre u ocupada por alguna tumoración.
- 2) **Analítica** (hemograma y bioquímica). Se incluyen entre otros motivos para la detección de posibles tumores inducidos por la quimioterapia como por ejemplo los casos de leucemia.
- 3) **Técnicas convencionales de imagen**, como la ecografía del abdomen y la pelvis, junto con la exploración clínica, y se le pide la realización, sobre todo de una Tomografía axial computerizada (TAC) abdomino-pélvica, en la que si se aprecian hallazgos se completa con una TAC torácica, en ambos casos con y sin la administración de contraste intravenoso.
- 4) **Determinación sérica de los marcadores tumorales**, fundamentalmente del CA125, que es de gran utilidad en el seguimiento de las pacientes.
- 5) **Realización de una PET-FDG**, que como se comentó en la introducción (epígrafe 3.5 *Indicaciones de la PET-FDG en el cáncer de ovario*) no se encuentra bajo el Protocolo de Uso tutelado. A efectos operacionales se considera la fecha de dicha exploración como momento de inclusión en la cohorte.

Con independencia de la existencia de un protocolo jerarquizado de empleo de procedimientos, dicho protocolo es relativamente variable, sobre todo teniendo en cuenta factores intrínsecos a cada paciente o por la premura que precise cada situación clínica. Hay que considerar:

- Factores de riesgo.
- Variabilidad individual.
- Localización de las lesiones en caso de detectar enfermedad.

1.5 Marcadores Tumorales (MMTT)

A partir de este momento, al mencionar a los marcadores tumorales nos vamos a referir a ellos con la abreviatura MMTT.

Se hizo la determinación sérica de los marcadores tumorales habituales en relación con el cáncer de ovario:

- CA125: es el marcador tumoral más frecuentemente empleado para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de ovario, ya que se encuentra elevado

en una alta proporción de pacientes con cáncer de ovario. A efectos de investigación se consideran como “procedimiento diagnóstico” en sentido estricto y los resultados obtenidos de los mismos han sido comparados con los de la PET-FDG y las técnicas convencionales de imagen. De acuerdo a las cifras ofrecidas por el Laboratorio de Especialidades de nuestro Hospital, se consideran valores dentro de la normalidad el rango de 0-33 U/mL..

- Otros marcadores tumorales como el CA19.9 y el CA15.3: están menos relacionados con el cáncer de ovario, ya que se encuentran elevados en una menor proporción de estas pacientes, así como se encuentran relacionados con otras patologías. Sus valores de normalidad se encuentran entre 0-37 U/mL para el CA19.9, y entre 0-35 U/mL para el CA15.3.

1.6 Técnicas Convencionales de Imagen (TCI). Aspectos generales

Para referirnos a las técnicas convencionales de imagen, vamos a utilizar la abreviatura TCI.

1.6.1 Tomografía Axial Computerizada (TAC)

Al tratarse nuestro servicio de un servicio de referencia para la realización de la PET-FDG, las TCI estaban realizadas proceden en la práctica de varios centros. Pese a ello la totalidad de los mismos parten de una protocolización acorde a las guías estandarizadas al uso para la realización de la TAC²⁰⁵. Se exponen como ejemplo de dicho protocolo el llevado a cabo en nuestro hospital en lo que respecta a la TAC.

A las pacientes procedentes de nuestro propio hospital, se les realizó una TAC multicorte en el Servicio de Radiodiagnóstico (Centro Médico-Quirúrgico). Ésta se llevó a cabo en un equipo de tomografía multicorte VCT Light Speed, General Electric (64 canales).

La exploración se realizó en ayunas (mínimo 6 horas) y previa administración de contraste baritado oral (1000-150mm ml) entre 3 y 6 horas antes de realizar la exploración, para conseguir opacificación de asas intestinales. El estudio se llevó a cabo sin contraste intravenoso y tras la administración del mismo, en aquellas pacientes que no presentan alergia a los derivados yodados.

La exploración sin contraste intravenoso se extendió, en principio, desde las cúpulas diafragmáticas hasta un nivel inferior a la sínfisis del pubis. Se realizó una adquisición helicoidal, con tiempo de rotación de 0.5 segundos, con una cobertura del detector de 40 mm y espesor helicoidal 5 mm, un régimen de 120 kV y automodulación del miliamperaje. El algoritmo de reconstrucción utilizado fue "standard".

El estudio dinámico se realizó tras la administración de contraste yodado intravenoso (concentración de 320 mg/ml), con un ritmo de perfusión de 2 ml/segundo, adquiriendo las imágenes en fase portal (60-90 seg.), desde cúpulas diafragmáticas hasta nivel inferior a la sínfisis del pubis. Los parámetros técnicos de adquisición fueron similares al estudio sin contraste intravenoso.

Se prestó especial interés en la visualización de lesiones a nivel pélvico, a la existencia de implantes peritoneales y/o carcinomatosis peritoneal, y una posible afectación ganglionar retroperitoneal e inguinal. Como regla general, se consideraron sospechosos de infiltración ganglionar tumoral en aquellos ganglios cuyo tamaño era superior a 10-12 mm en su eje menor, junto con cambios estructurales, tales como la morfología redondeada y el realce contrastado tras la administración de contraste intravenoso, mientras que todos aquellos que presentaban un aspecto morfológico normal y un tamaño inferior a 1 cm, se consideraron inespecíficos y de tamaño no significativo²⁰⁶ (ver Tablas 1.6.1.1 y 1.6.1.2).

Tabla 1.6.1.1. Estaciones ganglionares en el abdomen²⁰⁷

Estación ganglionar	Tumor primario/Localización de la recurrencia	Normal
Retrocrurol	Pulmón, mesotelioma , linfoma	≤ 6 mm
Gastrohepática y ligamento hepatoduodenal	Estomago (curvatura menor), esófago distal, linfoma, páncreas, melanoma, colon y mama	≤ 8 mm
Portal	Vesícula, conductos biliares, hígado, estómago, páncreas, colon, pulmón, mama	≤ 7 mm
Pancreatoduodenal	Linfoma, cabeza de páncreas, colon, estómago, pulmón, mama	≤ 10 mm
Hilio esplénico	Linfoma, leucemia, intestino delgado, ovario, colon ascendente, colon transversal	≤ 10 mm
Para-aortocava y retroperitoneal	Linfoma, riñón, ovario, testes, cervix uterino, próstata	≤ 11 mm
Preaórticos y celíacos altos	Todos los tumores abdominales, esófago distal	≤ 10 mm
Mesentérica	Intestino delgado, intestino grueso, linfoma	≤ 10 mm

Tabla 1.6.1.2. Estaciones ganglionares de la pelvis²⁰⁸

Estación ganglionar	Tumor primario	Normal
Ganglios inguinales	Vulva, pene, vagina distal, recto distal, ano	≤ 10 mm
Ganglios ilíacos comunes	Recto, próstata	≤ 9 mm
Ganglios ilíacos externos	Vejiga, próstata, vagina proximal, útero, ovario	≤ 10 mm
Ganglios ilíacos internos	Casi todos los órganos pélvicos	≤ 7 mm
Ganglios obturadores	Próstata, vejiga, cervix	≤ 8 mm
Ganglios para-aórticos y cavos	Ovarios, testes	≤ 11 mm

1.6.2 Resonancia Magnética (RM)

De la misma forma que ocurre con la TAC, en 6 de las 43 pacientes de nuestro estudio en las que se realizó RM, ésta se llevó a cabo acorde a las guías estandarizadas al uso para la realización de la RM²⁰⁹. Se exponen como ejemplo de dicho protocolo el llevado a cabo en nuestro hospital en lo que respecta a la RM.

El estudio de RM abdomino-pélvica dirigido al estudio del carcinoma de ovario se realizó con equipo de RM de 1,5 Tesla, de General Electric, utilizando antena de emisión/recepción “phased arrayed” de 4 elementos, sin y tras la administración de contraste intravenoso.

La exploración sin contraste intravenoso, con FOV centrado en el útero y visualizando aproximadamente desde la cúpula diafragmática hasta por debajo de la sínfisis del pubis. Se realizó mediante secuencias sagital potenciada en T2-FSE, secuencia coronal potenciada en T1-FSE y T2-FSE, secuencias axiales potenciadas en T1-FSE y potenciada en T2-FSE.

El estudio con contraste se realizó mediante estudio axial potenciado en T1-FAME sin y tras la administración de gadolinio intravenoso (gadodiamida 0,5mmol/ml, con una dosis de 0,2 ml/kg, añadiendo 20 ml de suero fisiológico con un ritmo de infusión de 2 ml/seg), obteniendo imágenes a los 20, 60 y 180 segundos.

Los criterios de malignidad en los estudios de RM para los tumores malignos de ovario se han establecido²¹⁰. La administración de constaste es esencial ya que mejora la exactitud diagnóstica en los tumores ováricos. Los criterios primarios son:

masa sólida o con gran componente sólido; engrosamiento de la pared mayor de 3 mm; engrosamiento septal mayor de 3 mm y/o vegetaciones o nodularidad; y necrosis. Los criterios secundarios fueron formulados como: afectación de la pared pélvica o de órganos pélvicos; enfermedad peritoneal, mesentérica u omental; y adenopatías. Cuando se emplean estos criterios la sensibilidad para la clasificación de malignidades es de un 91-100% y la especificidad del 91-92%²¹¹. En lo que respecta a la afectación ganglionar, se cumplen los mismos criterios que los empleados en la TAC.

1.7 Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)

1.7.1 Instrumentación

Las exploraciones PET-FDG se han realizado con un tomógrafo PET dedicado SIEMENS ECAT EXACT 47 (Siemens/CTI Knoxville, TN, USA).

El sistema detector consta de tres anillos detectores con 9.256 cristales detectores de Bisgermanato de Bismuto (BGO) y un campo útil de visión en el plano transaxial de 54 cm. Estos cristales se encuentran incluidos dentro del llamado "gantry", donde además de los cristales detectores encontramos tres fuentes de 68-Germanio (⁶⁸Ge) y un sistema láser para la correcta colocación de las pacientes.

Las fuentes de ⁶⁸Ge, ubicadas en un receptáculo de plomo, giran entre el paciente y los detectores, se despliegan o retraen bajo control informático, permitiendo reducir al máximo la irradiación de las pacientes. Estas fuentes permiten corregir la atenuación que sufre el par de fotones de anticoincidencia desde su lugar de emisión hasta el plano de la detección.

1.7.2 Recogida de información

Para la recogida de los datos y su posterior procesado se utilizó un ordenador SUN conectado con el "gantry" y la unidad de almacenamiento de datos primarios ("raw data") ACS. El ordenador contiene el software adecuado para el procesado y presentación de las imágenes obtenidas.

1.7.3 Protocolo de adquisición

Las pacientes se mantuvieron en ayunas un mínimo de 4-6 horas previas a la inyección del radiofármaco, hidratándose de forma adecuada en las horas previas a la

realización del estudio (1,5-2 litros de agua). Antes de la administración del radiofármaco se midió la glucemia en todos los casos, la cual no debía de estar por encima de 150mg/dl. Ante glucemias superiores a dichos valores se retrasó la realización del estudio administrando suero fisiológico y esperando que descendieran los niveles de glucemia en sangre, si éstos no llegaban a normalizarse se recitaba a la paciente para la realización del estudio PET-FDG en una nueva cita en la que los valores de la glucemia se encontraran en unos rangos inferiores a 150 mg/dl.

Se administró una dosis de ^{18}F Fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG) en función del peso de las pacientes, oscilando en torno a los 10 mCi (370 MBq), por vía intravenosa, tras la canalización de una vía periférica, con objeto de evitar la extravasación de la dosis y proceder a la hidratación de la paciente mediante la infusión de 500 cc de suero fisiológico.

La adquisición de las imágenes se realizó tras 60 minutos de reposo en posición sentada o reclinada de forma confortable, en una habitación en penumbra y silenciosa. Este tiempo es necesario para la correcta metabolización de la ^{18}FDG y la captación por parte de las células tumorales.

Transcurridos los 60 minutos de reposo, las pacientes se colocaron en decúbito supino sobre la camilla, con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo y sujetos por una cinta para evitar sobreesfuerzos musculares que pudieran aumentar la captación de ^{18}FDG a nivel muscular. Así como, se realizó el sondaje de las pacientes, para reducir al máximo la interferencia que produce la vejiga urinaria en la interpretación de la región pélvica, debido a la eliminación fisiológica de la ^{18}FDG a nivel urinario.

La adquisición del estudio se dividió en varios campos, denominados “beds”, que se corresponden con los distintos campos de visión de la cámara PET en los que se divide el total de la superficie corporal a rastrear. El área de exploración se extiende desde la región inguinal hasta la base del cráneo, considerándose un total de 5-7 “beds” en cada paciente dependiendo de la altura de las mismas, con un tiempo de duración por bed de 6-10 minutos dependiendo del peso de las pacientes.

Dentro de cada “bed” se adquieren imágenes de emisión y de transmisión en modo 2D. El estudio de emisión nos proporcionó una imagen de la distribución real de la ^{18}FDG en cada caso. El estudio de transmisión, realizado sin necesidad de movilizar al paciente, se efectuó a partir de la emisión positrónica de las fuentes de ^{68}Ge ,

obteniéndose de este modo una imagen discreta de TAC, resultante de la atenuación de los fotones gamma al atravesar el cuerpo humano. El resultado final fue una imagen de emisión corregida por la atenuación del estudio de transmisión.

1.7.4 Protocolo de análisis

El área de exploración tomográfica se extiende desde la base del cráneo hasta la región inguinal, inclusive.

La reconstrucción de los datos obtenidos se realizó siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa. Concretamente, se empleó la técnica *Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)*, utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets o subconjuntos. Mediante este tipo de reconstrucción se intentó refinar progresivamente la estimación de la distribución del trazador a partir de los datos brutos o sinograma mediante una aproximación estadística de máxima probabilidad.

La presentación de las imágenes, una vez reconstruidas, se hizo en los tres planos (transaxial, coronal y sagital).

1.7.5 Interpretación de los resultados

La información obtenida de las imágenes PET incluyó una valoración visual y semicuantitativa de las imágenes obtenidas. Por regla general, estas imágenes se presentan en escala de grises.

Para la correcta interpretación de las imágenes y la determinación de su significado funcional, procedimos a una estrecha colaboración con el médico clínico responsable de las pacientes. El informe de la PET-FDG se realizó en cada caso en condiciones de enmascaramiento total respecto a los resultados de las TCI, es decir, se analizó el estudio sin conocer el resultado del informe radiológico y sin la visualización de las imágenes radiológicas procedentes de las TCI.

Análisis cualitativo

La evaluación de la existencia o no de actividad metabólica aumentada a nivel abdominal y a distancia no atribuible a actividad fisiológica, constituye la etapa inicial del análisis. Este tipo de análisis visual-subjetivo, se realiza exclusivamente en base a

la imagen obtenida tras la reconstrucción de la misma y su presentación en los distintos cortes anatómicos (coronal, sagital y transaxial).

En primer lugar, se analizó la presencia de actividad metabólica relevante a nivel abdomino-pélvico (afectación ganglionar, lesiones pélvicas, lesiones en órganos abdominales, implantes peritoneales o carcinomatosis peritoneal), comprobando si existía actividad metabólica por encima de la observada de forma fisiológica en el territorio de los grandes vasos, parénquima hepático o bazo, teniendo en cuenta la existencia de un importante aumento de actividad metabólica en las vías urinarias intra y extrarrenales y, en menor medida en el tracto gastrointestinal, secundaria a la eliminación fisiológica de la ^{18}F FDG por vía renal e intestinal.

A continuación, se analizó la actividad metabólica en el resto del organismo explorado, buscando cualquier foco de actividad que mostrara una actividad metabólica por encima de la considerada fisiológica, y clasificando dichos focos de actividad no fisiológicos como lesiones de naturaleza maligna. Mostrando especial interés en los órganos en los que asientan con mayor frecuencia las metástasis del cáncer de ovario: hígado, pulmón pleura, glándulas adrenales, bazo y/o afectación ganglionar a distancia.

Por lo tanto, con la PET-FDG se valora tanto la naturaleza de la lesión (que en algunas pacientes puede ser incierta), su localización y, la presencia o ausencia de otras lesiones a distancia. Habitualmente el clínico ha solicitado la exploración con PET-FDG por cualquiera de los supuestos siguientes:

- Para confirmar la lesión o lesiones visualizadas con las técnicas convencionales de imagen, así como para determinar si se observan otras lesiones a distancia no vistas por éstas, acompañándose o no de elevación de los marcadores tumorales séricos;
- En los casos de pacientes con marcadores tumorales elevados (MMTT) y técnicas convencionales de imagen negativas, en las que hay una alta sospecha de recurrencia tumoral.

Y en algunos casos marginales, la exploración se ha solicitado para el control postratamiento de recidivas conocidas que se encuentran en tratamiento quimioterápico, para evaluación de una posible respuesta terapéutica o en ocasiones como simple control evolutivo en pacientes con TCI y MMTT negativos.

Análisis semicuantitativo

El grado de captación de las zonas problema, se ha establecido mediante la determinación del Índice SUV (*Standard Uptake Value* o *Valor de captación estándar*) máximo de la región de interés (ROI) en relación a la dosis inyectada y al peso de la paciente, según la fórmula ya comentada en el apartado de la Introducción.

El resultado obtenido es un valor absoluto adimensional, de tal forma que, de conformidad con la literatura afín, las lesiones con un metabolismo aumentado y un SUV > 2,5 se consideraron como lesiones de naturaleza maligna, (para poder realizar los cálculos correspondientes al SUV es imprescindible que se apliquen a las imágenes una corrección de la atenuación corporal).

El criterio fundamental en el análisis será el de la correspondencia SUV-malignidad, es decir, a mayor valor de SUV, mayor probabilidad de malignidad en una región determinada (el valor SUV es de utilidad exclusiva para cada institución determinada y su estimación se basa en una cuidadosa estandarización del procedimiento dentro de dicha institución).

2. Descripción de las variables

La fuente primaria de información ha sido la propia Historia Clínica de las pacientes y los informes realizados por los diferentes especialistas. De la Historia Clínica se ha obtenido información concerniente tanto al diagnóstico del tumor primario (cáncer de ovario), tratamiento recibido, seguimiento clínico y episodios de recurrencia tumoral, presentando especial interés en el periodo de tiempo en el que las pacientes permanecieron libres de enfermedad y los procedimientos diagnósticos empleados en el diagnóstico de recurrencia así como en la confirmación clínica de dicha recurrencia.

2.1 Variables independientes

- Datos sociodemográficos: edad.
- Datos de la enfermedad primaria:
 - .. Fecha del diagnóstico inicial.
 - .. Tratamiento previo realizado: Cirugía, Radioterapia y/o Quimioterapia.
 - .. Tipo histológico: epitelial, germinal o del mesénquima.
 - .. Grado histológico: bien, moderadamente o pobremente diferenciado.

.. Estadios de la FIGO: estadios I, II, III o IV (que se establecieron según la nomenclatura FIGO (Río de Janeiro, 1988)²¹².

.. Tiempo libre de enfermedad: a efectos metodológicos y para una estandarización de los resultados, se ha tomado la fecha de realización de la PET-FDG como punto de inclusión. Es el periodo que transcurre desde que las pacientes presentan una respuesta clínico-radiológica y serológica completa hasta la realización de la PET-FDG.

- Datos de la sospecha de recurrencia:

.. Elevación de marcadores tumorales (CA125, CA19.9, CA15.3) y/o;

.. Técnicas convencionales de imagen (TAC y/o RM).

- Grupos de Impacto clínico: se han definido 4 posibles grupos de impacto, en función de los MMTT y de las TCI:

.. Grupo 1 → con MMTT elevados y TCI negativas.

.. Grupo 2 → con MMTT normales y TCI positivas/sugerentes.

.. Grupo 3 → con MMTT y TCI positivos.

.. Grupo 4 → con MMTT y TCI negativos.

2.2 Variables dependientes

- Resultados de la PET-FDG:

.. Análisis cualitativo: mediante análisis visual.

.. Análisis semicuantitativo: mediante la determinación del valor del SUV máximo.

2.3 Variable resultado: Criterios de certeza

La confirmación diagnóstica (prueba *gold estándar* de referencia), se llevó a cabo mediante:

.. Estudio anatomopatológico, en las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente o a las que se les realizó biopsia de alguna de las lesiones.

.. Seguimiento clínico e iconográfico.

3. Análisis de los datos

El análisis de los datos se ha realizado en la población total de estudio, y cuando los resultados lo han requerido, se ha realizado un análisis de los diferentes subgrupos en función de las principales variables de estudio.

Para dicho análisis se ha empleado un ordenador personal convencional dotado de un programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

3.1 Estadística descriptiva

Para la exposición de las variables de naturaleza cuantitativa se empleó el formato convencional de media \pm desviación típica, mediana, máximos y mínimos. Y para la descripción de las variables de naturaleza cualitativa las proporciones de población.

3.2 Análisis de la validez diagnóstica

El análisis de la validez diagnóstica se ha realizado mediante la confrontación de los resultados procedentes de cada procedimiento diagnóstico con los criterios de certeza. Se ha procedido al cálculo de los porcentajes de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), determinándose el cálculo de la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN) y Exactitud diagnóstica (ED), calculados todos ellos con un intervalo de confianza del 95%.

En términos generales y con fines operacionales, la definición de acierto/error de cada procedimiento se formuló considerando como resultado positivo la presencia de recurrencia tumoral y como resultado negativo la ausencia de enfermedad, confirmándose el resultado mediante un estudio anatomopatológico o mediante seguimiento clínico durante un periodo medio de $29,81 \pm 9,64$ meses (media \pm DE) (mínimo durante 8 meses y máximo durante 47 meses).

3.3 Análisis del impacto clínico

Para analizar el impacto clínico, se ha adoptado lo propuesto por Chao et al²¹³, en base al establecimiento de 3 categorías en función de lo que la PET-FDG podía aportar con sus resultados en el manejo final de estas pacientes.

- Impacto negativo: cuando la PET-FDG condujo a procedimientos invasivos adicionales innecesarios.
- Sin cambios: si la PET-FDG mostró los mismos hallazgos que las TCI; si los FP y los FN no afectaron la cirugía ni el tratamiento; y si fue capaz de detectar una recaída incurable.

- Impacto positivo: dentro del cual se podrían considerar 5 subgrupos:
 - 1) Si la PET-FDG condujo a una modificación del tratamiento, con una correcta estadificación, en comparación a una supra o infraestadificación de las TCI.
 - 2) Si en caso de existir una recurrencia, la PET-FDG confirmó la existencia de una sola localización.
 - 3) Si la PET-FDG condujo a la detección precoz de una recurrencia curable.
 - 4) Si llevó a un aplazamiento de las exploraciones después de los FP de las TCI.
 - 5) Si condujo a un cambio en el tratamiento hacia un tratamiento paliativo, evitando un inútil intento de rescate.

RESULTADOS

1. Aspectos epidemiológicos de la población de estudio

1.1 Edad

La edad media de la población de estudio fue de 49 años y medio (media: 49,5 y DE: 10,8), con un mínimo de 30 años y un máximo de 76 años. En la Figura 1.1.1, se muestra la distribución de la población en decenios, encontrándose entre los 45 y 60 años el 58% de las pacientes estudiadas.

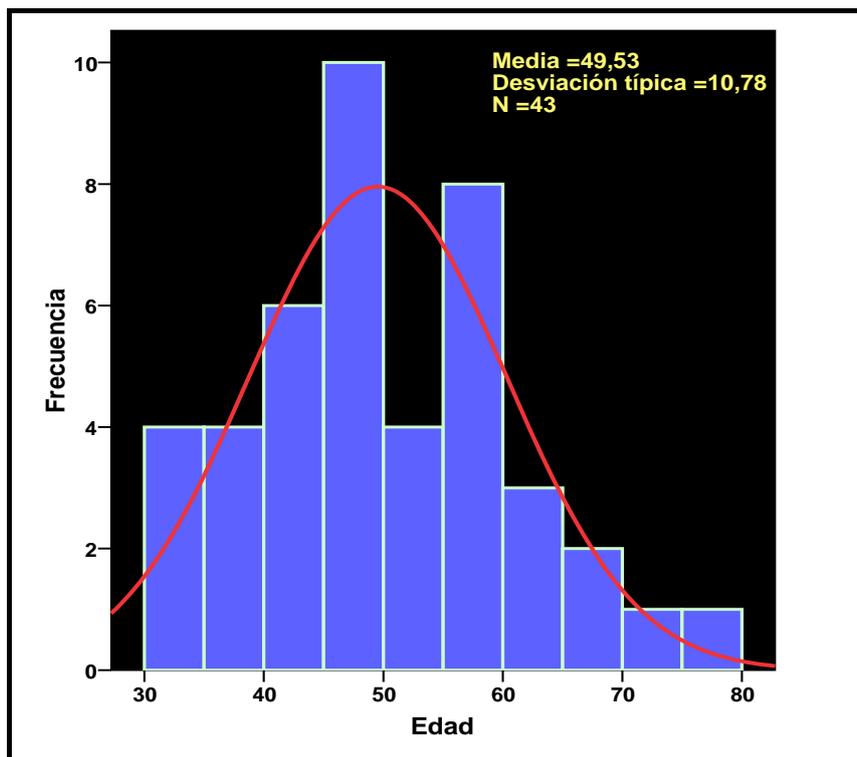


Figura 1.1.1. Distribución de la población por edades

1.2 Tipo histológico y grado histológico

El tipo histológico más frecuente encontrado en las pacientes estudiadas fue el tipo papilar seroso, el cual presentaron 22 paciente de las 43 estudiadas (51% del total). El segundo tipo histológico en frecuencia fue el endometrioide, presente en 11 pacientes de las 43 (25%). El resto de las pacientes presentaron: tumor mucinoso en 3 casos (7%), tumor sólido indiferenciado en otros 3 casos (7%), tumor de células claras en 2 casos (5%) y tumor de células transicionales en 2 casos (5%) (Figura 1.2.1).

Respecto al grado histológico, en 22 pacientes era pobremente diferenciado (51%), en 18 moderadamente diferenciado (42%) y en 3 pacientes bien diferenciado (7%) (Figura 1.2.2).

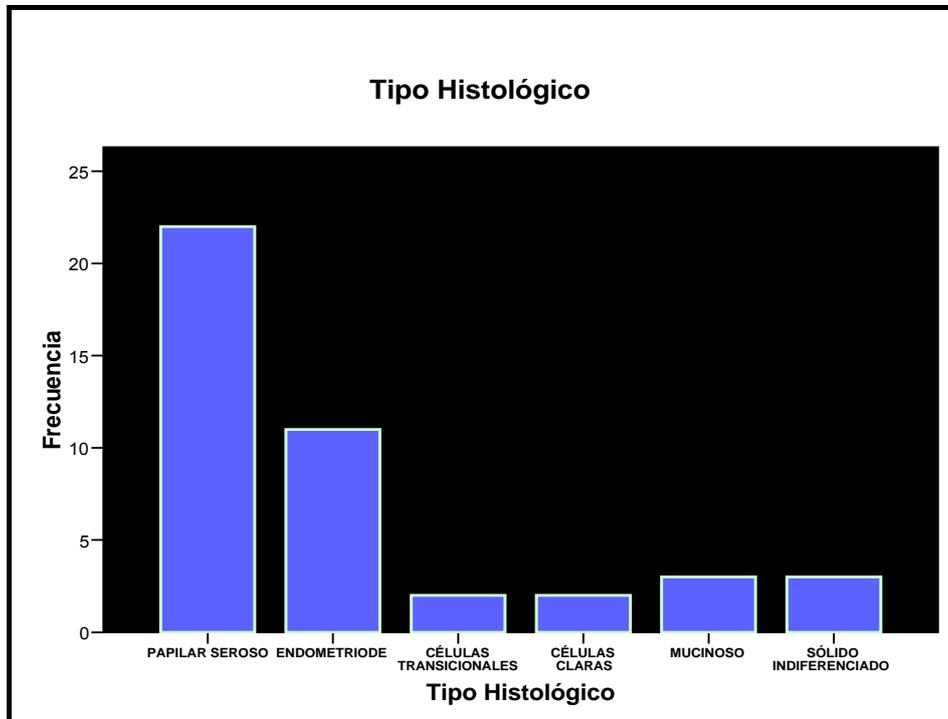


Figura 1.2.1. Tipos histológicos encontrados en las pacientes estudiadas

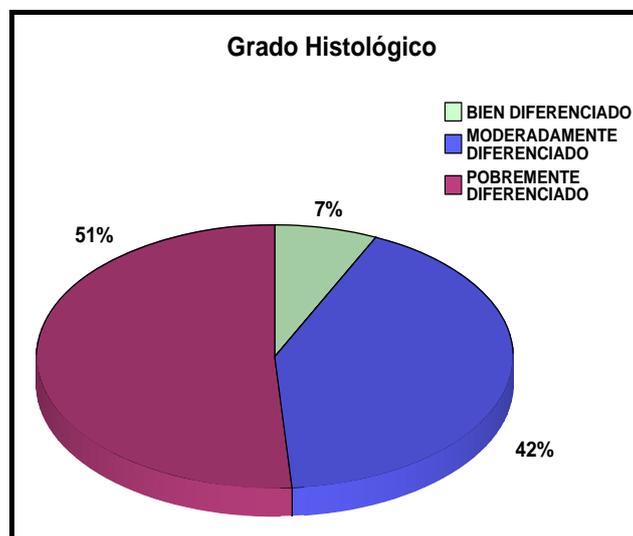


Figura 1.2.2. Grado histológico del tumor ovárico de las pacientes estudiadas

1.3 Estadificación

La estadificación se realizó según la nomenclatura FIGO (Río de Janeiro, 1988), como ha sido comentado en el epígrafe 2.1 *Variables independientes* del apartado Material y Métodos. Nuestros resultados han mostrado que de las 43

pacientes estudiadas, 29 presentaron un cáncer de ovario en estadio III (68%) en el momento del diagnóstico primario, dentro de las cuales 1 caso correspondía con un estadio IIIA (3% del total), 3 casos con un estadio IIIB (7% del total) y 25 con un estadio IIIC (58% del total). Siete pacientes se encontraban en estadio I (16%): 1 caso en un estadio IA (2% del total) y 6 casos en un estadio IC (14% del total). Tres pacientes en estadio II (7%), y las 3 correspondientes al estadio IIC. Y cuatro pacientes se encontraban en estadio IV (9%) (Figura 1.3.1).

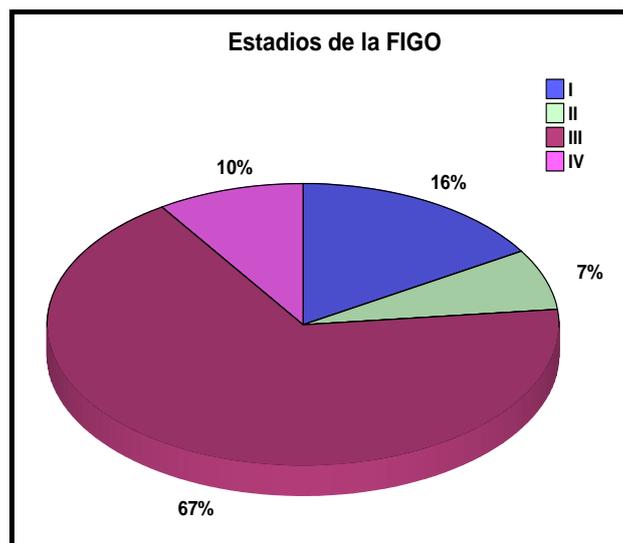


Figura 1.3.1. Estadios de la FIGO

1.4 Tiempo libre de enfermedad

Como se ha comentado en el epígrafe 2.1 *Variables independientes* del apartado Material y Métodos, es el periodo que transcurre desde que las pacientes presentan una respuesta clínico-radiológica y serológica completa hasta la realización de la PET-FDG. En nuestra serie ha sido de aproximadamente 27 meses (media: 26,6 y DE: 36,8) [6-192].

1.5 Indicaciones de la PET-FDG

Los motivos por los cuales fue solicitada la realización de la PET-FDG se pueden resumir en cuatro grupos (Figura 1.5.1):

- Por elevación de los MMTT: en 14 pacientes (33%).
- Por lesiones no concluyentes observadas en las TCI: en 6 pacientes (14%).
- Por elevación de MMTT y TCI positivas: en 17 pacientes (39%)
- De control/seguimiento postratamiento: en 6 pacientes (14%).

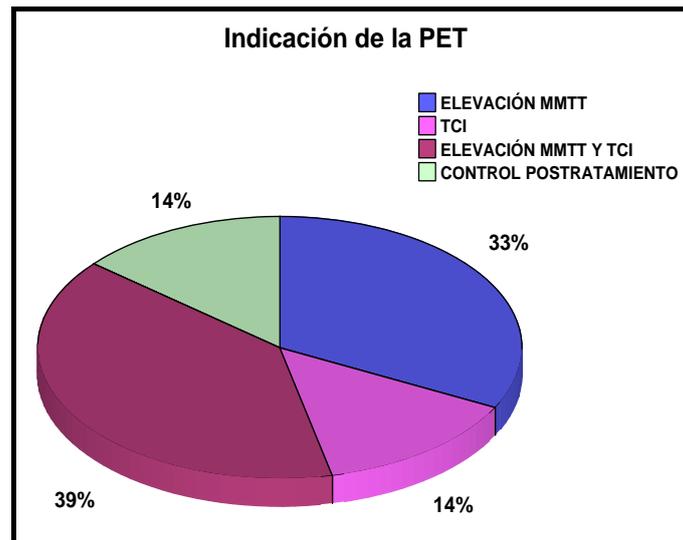


Figura 1.5.1. Indicaciones de la PET-FDG

1.6 Niveles séricos de MMTT (CA125)

Como se ha comentado en el apartado de de Material y Métodos, se consideran patológicos los niveles de CA125 cuando se encuentran por encima de 33 U/mL. Las pacientes estudiadas, se han mostrado las siguientes determinaciones séricas del CA125 (Tabla 1.6.1):

Tabla 1.6.1. Resultado de las determinaciones séricas de CA125 en las pacientes estudiadas

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
< 33 U/mL	18	8,6	6,9	3,5	28
33-500 U/mL	22	152,5	111,6	51,3	456
> 500 U/mL	3	1553,1	701,8	746,7	2026

U/mL: unidades por mililitro

2. Validez diagnóstica

2.1 Confirmación diagnóstica

De las 43 pacientes estudiadas, 32 presentaban recurrencia tumoral y 11 se encontraban libre de enfermedad. El diagnóstico definitivo se obtuvo mediante estudio anatomopatológico en 22 casos (51%) y mediante seguimiento clínico en 21 casos (49%) (ver Figura 2.1.1), con un intervalo medio de seguimiento de aproximadamente 20 meses (media: 19,8 y DE: 9,6) [8-47] (ver Figura 2.1.2).

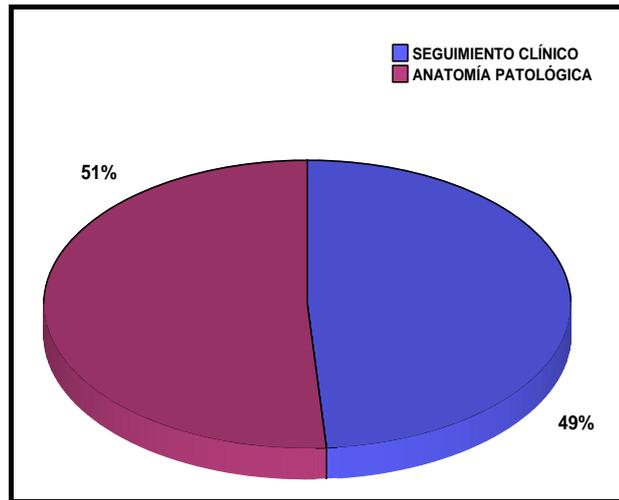


Figura 2.1.1. Proporción de pacientes en los que se realizó estudio anatomopatológico y seguimiento

La histología reveló recidiva tumoral en 21 casos y descartó recurrencia en un caso. El seguimiento clínico confirmó recurrencia en 11 casos y excluyó enfermedad en 10 casos. En las 11 pacientes en las que se descartó recaída tumoral mediante seguimiento clínico, el periodo medio de seguimiento fue de 16 meses, y en las pacientes clínicamente libres de enfermedad, el periodo medio de seguimiento fue de 24 meses.

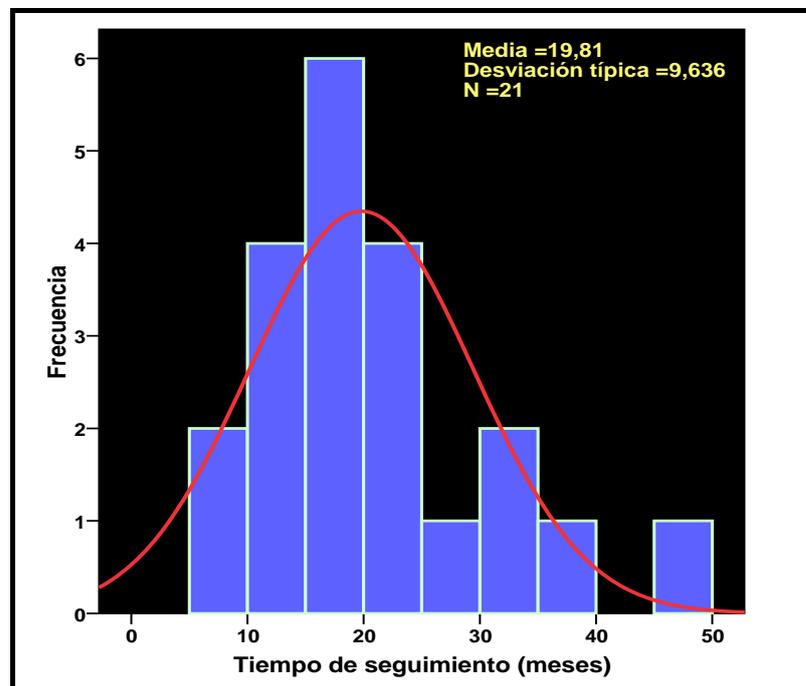


Figura 2.1.2. Distribución del periodo de seguimiento de las pacientes en meses

El periodo medio de tiempo transcurrido entre la realización de las técnicas diagnósticas fue de 17 días (media: 16, y DE: 4,9) [3-23].

En el grupo de la pacientes con recurrencia tumoral (n=32), ésta fue confirmada mediante estudio anatomopatológico en el 66% de las pacientes (21/32) y mediante seguimiento clínico en el 34% restante (11/32). En el grupo de pacientes libres de enfermedad (n=11) se confirmó mediante anatomía patológica la ausencia de enfermedad en una lesión descrita por la PET-FDG (1/11), correspondiente a un falso positivo de la misma, y mediante seguimiento clínico en el 91% de estas pacientes (10/11).

Unificando ambos subgrupos nuestra población de estudio ha mostrado una Prevalencia de recurrencia tumoral del 74.4%.

2.2 Validez diagnóstica global de la PET-FDG, las TCI y los MMTT

Los parámetros de validez diagnóstica global obtenidos se exponen en la Tabla 2.2.1. En las tablas 2.2.2 y 2.2.3 se exponen los resultados específicos para los diferentes subgrupos de pacientes que han sido analizados de modo estratificado. Se exponen a continuación los resultados más relevantes de los mismos.

De las 31 pacientes con incremento de **MMTT** se confirmó recidiva en 29, obteniéndose 2 resultados falsos positivos, y hubo 9 pacientes con MMTT negativos sin enfermedad (9 VN), así como 3 resultados falsos negativos. El empleo de MMTT como procedimiento diagnóstico en nuestra serie ofreció una Sensibilidad del 90,6%, una Especificidad del 81,8%, un VPP del 93,5%, un VPN del 75% y una Exactitud diagnóstica del 88,4%.

Las **TCI** identificaron 19 pacientes con recurrencia, y 7 pacientes libres de enfermedad, dando 4 resultados falsos positivos y 13 resultados falsos negativos obteniendo una Sensibilidad del 59,4%, una Especificidad del 63,6%, un VPP del 82,6%, un VPN del 35% y una Exactitud diagnóstica del 60,5%.

La **PET-FDG** identificó 27 pacientes con enfermedad, y 9 libres de enfermedad, pero obtuvo 2 resultados falsos positivos y 5 resultados falsos negativos sensibilidad mostrando una Sensibilidad del 84,4%, una Especificidad del 81,8%, un VPP del 93,1% un VPN del 64,3% y una Exactitud diagnóstica del 83,7%. En 2 pacientes con MMTT negativo y 11 pacientes con TCI negativas o dudosas, la PET-FDG fue positiva y se confirmó enfermedad.

Tabla 2.2.1. Validez diagnóstica de la PET-FDG, TCI y MMTT en el diagnóstico de recurrencia del cáncer de ovario

	PET-FDG	TCI	MMTT
VP	27	19	29
VN	9	7	9
FP	2	4	2
FN	5	13	3
Sensibilidad (%)	84,4 [68,2-93,1]	59,4 [42,3-74,5]	90,6 [75,8-96,8]
Especificidad (%)	81,8 [52,3-94,9]	63,6 [35,4-84,8]	81,8 [52,3-94,9]
VPP (%)	93,1 [78-98,1]	82,6 [62,9-93]	93,5 [79,3-98,2]
VPN (%)	64,3% [38,8-83,7]	35 [18,1-56,7]	75,0 [46,8-91,1]
Exactitud diagnóstica (%)	83,7 [70-91,9]	60,5 [45,6-73,6]	88,4 [75,5-94,9]

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con FDG, TCI: Técnicas convencionales de imagen, y MMTT: Marcadores tumorales. VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos, FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos, VPP = Valor Predictivo Positivo, VPN = Valor Predictivo Negativo

Entre las pacientes con PET-FDG verdadero positivo (27/43), las TCI ofrecieron 16 resultados verdaderos positivos y 11 resultados falsos negativos, y entre las pacientes con MMTT elevados (29/43), la PET-FDG tuvo un resultado verdadero positivo en 25 pacientes y un resultado falso negativo en 4 pacientes.

La **PET-FDG** detectó correctamente recurrencia tumoral en el 84% de las pacientes con enfermedad (27/32), presentando un 16% de resultados falsos negativos (5/32), y fue negativa en el 82% de las pacientes libres de enfermedad (9/11), obteniendo un 18% de resultados falsos positivos (2/11).

Las **TCI** detectaron recurrencia tumoral en el 59% de las pacientes (19/32), presentando un 41% de resultados falsos negativos (13/32), y fueron negativas en el 64% de las pacientes libres de enfermedad (7/11), obteniendo un 36% de resultados falsos positivos (4/11).

Los **MMTT** fueron positivos en el 91% de las pacientes con recurrencia tumoral (29/32), siendo negativos en el 9% de las pacientes con enfermedad (3/32), y mostró niveles normales en el 82% de las pacientes libres de enfermedad (9/11), así como niveles patológicos en el 18% pacientes sin enfermedad (2/11).

Tabla 2.2.2. Pacientes con recurrencia tumoral

	PET-FDG	TCI	MMTT
VP	27	19	29
FN	5	13	3
N	32	32	32

Tabla.2.2.3 Pacientes libres de enfermedad

	PET-FDG	TCI	MMTT
VN	9	7	9
FP	2	4	2
N	11	11	11

Para el análisis de la validez diagnóstica, hemos dividido a las pacientes en dos subgrupos, toda vez que el manejo clínico de las pacientes difiere en función de la existencia o no de recurrencia tumoral. Por lo tanto, hablamos de:

- Pacientes con recurrencia tumoral, y;
- Pacientes libre de enfermedad.

En este sentido, adquiere especial relevancia el análisis de los resultados discrepantes entre los diferentes procedimientos analizados, así como su carácter de “acierto” (VP, VN) o “error” diagnóstico (FP, FN).

2.2.1 Pacientes con recurrencia tumoral

A modo de resumen se exponen en la Tabla 2.2.1.1 los aspectos más relevantes de los resultados ofrecidos por los diferentes procedimientos diagnósticos, con especial atención a la discrepancia entre los mismos.

En lo concerniente a la **PET-FDG** en este subgrupo de pacientes, se obtuvieron 5 resultados falsos negativos confirmándose la existencia de enfermedad por *seguimiento clínico* (4 meses). Dos casos mostraron TCI negativas y MMTT elevados (manteniéndose elevados durante el seguimiento), apareciendo recurrencia a nivel retroperitoneal (adenopatías interaortocavas) en un caso y una metástasis ósea a nivel sacro en la segunda paciente. El tipo histológico en ambos casos fue tumor papilar-seroso.

Los otros 3 resultados falsos negativos de la PET-FDG, se confirmaron mediante estudio *anatomopatológico*, dos de ellas presentaban PCI positivas y MMTT elevados: una correspondió a una lesión ametabólica en pelvis en una paciente que había recibido RT 3 semanas antes. El segundo falso negativo correspondió a una pequeña lesión paravesical derecha de un tumor primario de tipo mucinoso. El tercer falso negativo confirmado histológicamente presentaba TCI positivas y MMTT dentro

de los límites de la normalidad, se trataba de una lesión de 8 mm adherida a recto evidenciada por imagen de RM de un tumor primario de células transicionales.

Las **TCI** presentaron 13 resultados falsos negativos, dos de los cuales coinciden con 2 FN de la PET-FDG con MMTT positivos, descritos anteriormente. Los 11 restantes falsos negativos de las TCI, se confirmaron mediante anatomía patológica en 5 casos y mediante seguimiento clínico en 6 pacientes. Se correspondieron con: dos casos de pacientes con implantes peritoneales (de uno a dos implantes); un caso de implantes peritoneales y adenopatías infradiafragmáticas; otro caso de carcinomatosis peritoneal; un caso de lesión pélvica e implante; dos casos de adenopatías supra e infradiafragmáticas; un caso de adenopatías infradiafragmáticas, lesión hepática y carcinomatosis; un caso de adenopatías infradiafragmáticas y lesión pélvica; otro caso de adenopatías infradiafragmáticas y afectación pleural, y un último caso de adenopatías infradiafragmáticas.

A modo de resumen, en nuestra serie las TCI no fueron capaces de detectar implantes peritoneales en 3 casos y carcinomatosis peritoneal en un caso, adenopatías supra e infradiafragmáticas en 3 casos, adenopatías infradiafragmáticas en 4 casos, lesión pélvica en 3 casos debido a los cambios postquirúrgicos a dicho nivel y afectación pleural en un caso. Respecto a la diseminación peritoneal son varios los autores^{214,215} que coinciden en mencionar la menor sensibilidad de la TAC para su detección con respecto a la PET-FDG, aumentando la sensibilidad con el uso combinado de ambas técnicas. De estos 11 falsos negativos de las TCI, los MMTT fueron positivos en todos los casos excepto en uno en el que la PET-FDG fue un verdadero positivo (se corresponde con la sexta paciente de la Tabla 2.2.1.1). Este caso presentaba una lesión en flanco derecho, que se correspondió con un implante peritoneal de pequeño tamaño, el tipo histológico de este caso fue un tumor papilar-seroso.

En lo que respecta a la RM, en nuestro grupo de pacientes estudiadas por sospecha de recurrencia tumoral, se realizó RM en sólo 6 de las 43 pacientes, con 2 resultados VN (coincidentes con la PET-FDG y los MMTT, y confirmados mediante seguimiento clínico) y, 4 resultados VP (confirmados mediante cirugía), de los cuales 2 coincidieron con la PET-FDG y los MMTT, uno de ellos fue un FN de la PET-FDG debido a que se trataba de una lesión paravesical izquierda que quedó enmascarada en la PET-FDG por la eliminación fisiológica de la FDG a nivel urinario, y el cuarto resultado fue un FN de la PET-FDG y de los MMTT, se trataba de una lesión de 8 mm

adherida a recto, la cual se encontraba por debajo del límite de resolución espacial de nuestro equipo PET. Por lo que en nuestra serie de pacientes, el rendimiento de la RM fue elevado, sin olvidar que estamos hablando de un reducido número de pacientes a las que se les realiza RM, tan sólo en 6 mujeres.

Tabla 2.2.1.1. Discrepancias entre procedimientos en las pacientes con recurrencia tumoral

Edad	Lesión primaria		Procedimientos diagnósticos			Confirmación	Interpretación
	Histología	FIGO	PET-FDG	TCI	MMTT		
56	Seroso	IIIC	FN	FN	VP	Seguimiento	Progresión
57	Seroso	IC	FN	FN	VP	Seguimiento	Metástasis ósea
48	Seroso	IIIC	FN	VP	VP	AP	Masa pélvica ametabólica
53	Células transicionales	IIIC	FN	VP	FN	AP	Nódulo de 8mm adherido a recto
34	Mucinoso	IIIB	FN	VP	VP	AP	Lesión paravesical
66	Seroso	IIIC	VP	FN	FN	AP	Implante en flanco derecho
35	Endometrioide	IC	VP	FN	VP	AP	Adenopatías supra e infradiafragmáticas
49	Seroso	IIIB	VP	FN	VP	Seguimiento	Adenopatía infradiafragmáticas, carcinomatosis, metástasis hepática
61	Sólido indiferenciado	IIIC	VP	FN	VP	Seguimiento	Adenopatías infradiafragmáticas, lesión pélvica
60	Seroso	IIC	VP	FN	VP	Seguimiento	Adenopatías supra e infradiafragmáticas
52	Seroso	IIIC	VP	FN	VP	Seguimiento	Adenopatía infradiafragmáticas, implante peritoneal
52	Seroso	IV	VP	FN	VP	Seguimiento	Adenopatía infradiafragmáticas, lesión pleural
55	Seroso	IIIC	VP	FN	VP	AP	Carcinomatosis
69	Seroso	IIIC	VP	FN	VP	AP	Lesión pélvica, implantes peritoneales
50	Sólido indiferenciado	IIIC	VP	FN	VP	AP	Adenopatías infradiafragmáticas
48	Endometrioide	IIIC	VP	FN	VP	Seguimiento	Dos implantes peritoneales
40	Endometrioide	IC	VP	VP	FN	AP	Implante peritoneal

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con FDG, TCI: Técnicas convencionales de imagen, y MMTT: Marcadores tumorales. VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos, FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos, AP = Anatomía Patológica

Por último, los **MMTT** en este grupo de pacientes presentaron 3 falsos negativos, todos ellos confirmados por estudio anatomopatológico. El primero de ellos coincide con el último falso negativo descrito anteriormente en las TCI; el segundo se

corresponde con una exploración falsamente negativa de la PET-FDG, en el que la RM informó de una lesión de 8mm adherida a recto. El tercer falso negativo de los MMTT, se corresponde con una lesión en lóbulo hepático izquierdo visto en las imágenes PET-FDG y TAC, y correspondiente a un tumor endometriode.

2.2.2 Pacientes libres de enfermedad

De un modo similar a lo expuesto en el apartado anterior, en la Tabla 2.2.2.1 se exponen los resultados de los diferentes procedimientos diagnósticos.

En este grupo de pacientes la **PET-FDG** presentó 2 resultados FP, en ambos casos con MMTT dentro de los límites de la normalidad. El primer caso mostró las TCI PCI negativas en la que la PET-FDG informó de la existencia de una adenopatía supraclavicular izquierda que mediante exéresis quirúrgica se confirmó que se trataba de una adenopatía inflamatorio-reactiva a algún proceso inflamatorio inespecífico. En el segundo paciente la TCI mencionaban la existencia de una lesión supraclavicular izquierda, mientras que la PET-FDG no evidenciaba hallazgos a dicho nivel pero informaba de una lesión en segmento II hepático. El seguimiento clínico de ambos hallazgos (30 meses) confirmó que ambos resultados consistían en exploraciones falsamente positivas, al tratarse de un FP de ambas pruebas de imagen.

Tabla 2.2.2.1. Discrepancias entre procedimientos en pacientes libres de enfermedad

Edad	Lesión primaria		Procedimientos diagnósticos			Confirmación	Interpretación
	Histología	FIGO	PET-FDG	TCI	MMTT		
49	Células transicionales	IIIC	FP	VN	VN	AP	Adenopatía supraclavicular reactiva
43	Seroso	IC	FP	FP	VN	Seguimiento	Lesión hepática inespecífica
36	Endometriode	IIIC	VN	FP	VN	Seguimiento	Carcinomatosis
30	Seroso	IIIC	VN	FP	VN	Seguimiento	Lesión hepática
61	Endometriode	IIIC	VN	FP	VN	Seguimiento	Adenopatías retroperitoneales
48	Seroso	IIIC	VN	VN	FP	Seguimiento	CA19.9 elevado por cuadro abdominal
34	Mucinoso	IA	VN	VN	FP	Seguimiento	CA15.3 elevado

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con FDG, TCI: Técnicas convencionales de imagen, y MMTT: Marcadores tumorales. VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos, FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos, AP = Anatomía Patológica

Las **TCI** obtuvieron 4 resultados FP, con MMTT negativos en los cuatro casos y PET-FDG negativa en 3 de los cuatro casos, localizándose las lesiones en segmento

VIII hepático, dos adenopatías retroperitoneales y una carcinomatosis peritoneal. El cuarto caso se corresponde con el último FP de la PET-FDG descrito anteriormente, donde la TAC, la Ecografía y la palpación local, informaban de una adenopatía supraclavicular izquierda. Los resultados se confirmaron mediante seguimiento clínico (16, 36, 20 y 30 meses, respectivamente).

Los **MMTT** se mostraron falsamente positivos en 2 casos, en los que la PET-FDG y las PCI fueron negativas, en un caso fue el marcador CA19.9 el que se elevó debido a un cuadro abdominal que presentaba la paciente tras el cual fallece, y en el otro caso es el marcador CA15.3 el que se encuentra elevado, tratándose de un tumor mucinoso. Ambos casos se confirmaron mediante seguimiento clínico.

A continuación se muestra una tabla resumen de los resultados de la PET-FDG y las TCI en las pacientes estudiadas por sospecha de recurrencia tumoral (Tabla 2.2.2.2), así como el resultado de los MMTT.

Tabla 2.2.2.2. Resultados de la PET-FDG y TCI en las pacientes remitidas por sospecha de recurrencia

		PET-FDG			
		VP	FP	FN	VN
TCI	VP	16 MMTT 15VP MMTT 1FN		3 MMTT 2VP MMTT 1FN	
	FP		1 MMTT 1VN		3 MMTT 3VN
	FN	11 MMTT 10VP MMTT 1FN		2 MMTT 2VP	
	VN		1 MMTT 1VN		6 MMTT 4VN MMTT 2FP

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con FDG, TCI: Técnicas convencionales de imagen, y MMTT: Marcadores tumorales. VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos, FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos.

3. Localización de las lesiones en la PET-FDG

Se han clasificado las pacientes en 6 grupos en función de si la PET-FDG y las TCI visualizan las mismas lesiones y en las mismas localizaciones, si una técnica de imagen ve más lesiones que otra, si una visualiza lesiones mientras que la otra no, o si ninguna técnica de imagen visualiza lesiones (ver Tabla 3.1).

En los 27 resultados VP de la PET-FDG, 18 se confirmaron mediante estudio anatomopatológico (18/27) y 9 mediante seguimiento clínico (9/27). En 15 de los 27 casos VP, las TCI y los MMTT también fueron positivos, dentro de los cuales en 7 casos, la PET-FDG y las TCI detectaron el mismo número de lesiones y en la misma localización: adenopatías infradiafragmáticas y masa pélvica en 2 casos; lesión pélvica en 3 casos; implante peritoneal en región pélvica en un caso y; adenopatías infradiafragmáticas, lesión visceral en hígado y carcinomatosis peritoneal en otro caso. Dentro de este primer grupo también se incluyó un caso en el que las TCI fueron positivas en el mismo número y localización que las imágenes PET-FDG con MMTT negativos (FN de los MMTT), se trataba de una lesión localizada en parénquima hepático, que se confirmó mediante estudio anatomopatológico.

Tabla 3.1. Clasificación de las pacientes en función de los hallazgos de la PET-FDG y las TCI

Grupo	Características	N	%
1	Mismo número y localización de las lesiones	8	19,05%
2	La PET-FDG detecta más lesiones que las TCI	6	14,29%
3	Las TCI detectan más lesiones que la PET-FDG	2	4,76%
4	TCI negativas y PET-FDG positiva	12	28,57%
5	PET-FDG negativa y TCI positivas	6	14,29%
6	PET-FDG y TCI negativas	8	19,05%
N		42	100%

En 6 casos de los 27 VP de la PET-FDG, ésta detectó más lesiones que las TCI: a nivel del parénquima hepático en 3 casos, adenopatías supradiafragmáticas en 2 casos e implantes peritoneales en un caso.

En 2 casos, las TCI detectaron más lesiones que la PET-FDG: en un caso no detectó las metástasis pulmonares debido a que estas eran inferiores a un centímetro, y en el otro caso, no detectó la lesión hepática ni la carcinomatosis peritoneal.

En los 11 casos restantes de los 27 VP de la PET-FDG, las TCI fueron negativas (correspondientes con 11 FN de las TCI), localizándose las lesiones en: adenopatías supradiafragmáticas en 2 casos, adenopatías infradiafragmáticas en 7 casos, una lesión hepática, lesión pélvica en 2 casos, implantes peritoneales en 4 casos, carcinomatosis peritoneal en 2 casos y lesión pleural en un caso.

En el grupo de pacientes en el que la PET-FDG fue negativa y las TCI positivas se incluyen 3 FP de las TCI y, 3 FN de la PET-FDG, correspondientes con una lesión de 8 mm adherida a recto que se encontraba por debajo del límite de resolución espacial del sistema, una lesión ametabólica pélvica secundaria al tratamiento radioterápico recibido hacía 3 semanas y a una lesión paravesical izquierda que quedó enmascarada por la vejiga urinaria (las tres lesiones se confirmaron mediante estudio anatomopatológico).

En el último grupo en el que la PET-FDG y las TCI fueron negativas, se incluyen 6 casos VN y 2 FP de ambas técnicas diagnósticas (correspondientes estos dos últimos casos con una metástasis ósea y adenopatías retroperitoneales, confirmadas en ambos casos mediante seguimiento).

Hay una paciente con resultado FP en la PET-FDG y TCI, que no coinciden en la localización de la lesión que describen y no se ha incluido en ningún grupo.

4. Análisis del impacto clínico: grupos de impacto e impacto clínico

Como se ha descrito en el apartado Material y Métodos (epígrafe 2.1. *Variables Independientes*), se han considerado 4 grupos de impacto clínico (ver Figura 4.1) en función de los resultados obtenidos en las TCI y en las determinaciones de los MMTT, y se ha correlacionado con los resultados obtenidos en la PET-FDG, obteniendo los siguientes resultados que se muestra en la Tabla 4.1.

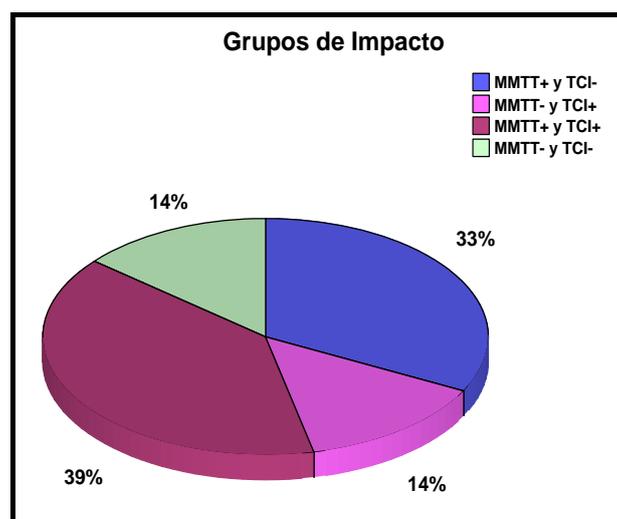


Figura 4.1. Distribución de los grupos de Impacto clínico

De acuerdo con esta subclasificación, se han analizado y correlacionado los resultados de cada procedimiento en los dos subgrupos de pacientes consideradas: las pacientes con recurrencia tumoral y pacientes libres de enfermedad. De este modo se obtienen las tres categorías de impacto clínico descritas en el epígrafe 3.3 *Análisis del Impacto clínico* del apartado Material y Métodos, y que se muestran en la Figura 4.2. Globalmente existe una proporción de hasta el 41% de las pacientes (18/43) en las que se objetiva un impacto clínico positivo, y por tanto, produciéndose modificaciones en el manejo terapéutico de las mismas. En un 56% de las pacientes no existió modificación en el manejo terapéutico inicialmente propuesto (24/43). Hay que considerar también la existencia de un impacto negativo en una de las pacientes (3%; 1/43) al conducir a procedimientos invasivos adicionales innecesarios acorde a los resultados finales obtenidos. Este caso correspondió concretamente a un FP de la PET-FDG, con TCI y MMTT negativos, en el que la PET-FDG hablaba de una adenopatía supraclavicular izquierda sugerente de malignidad y que tras exéresis quirúrgica se confirmó su naturaleza benigna.

Tabla 4.1. Resultados de la PET-FDG en los diferentes grupos de impacto clínico

PET-FDG	MMTT - TCI -	MMTT - TCI +	MMTT + TCI -	MMTT + TCI +
<i>VP</i>	1	1	10	15
<i>VN</i>	4	3	2	0
<i>FP</i>	1	1	0	0
<i>FN</i>	0	1	2	2
<i>N</i>	6	6	14	17

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con FDG, TCI: Técnicas convencionales de imagen, y MMTT: Marcadores tumorales. VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos, FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos, N = número total

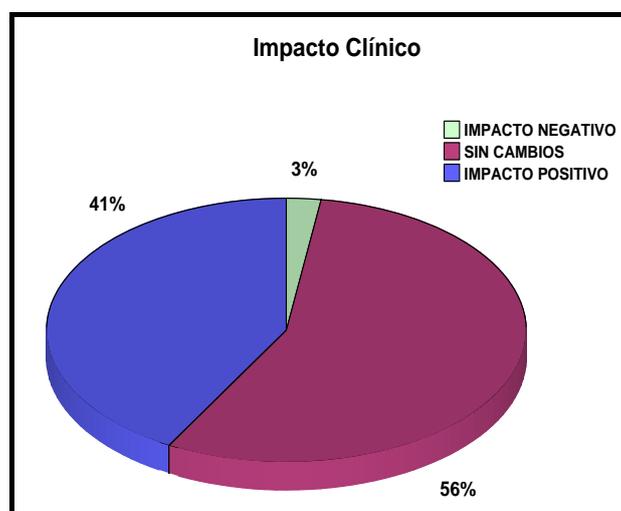


Figura 4.2. Distribución de las tres categorías de Impacto clínico

Respecto a las 18 pacientes en las que la PET-FDG presentó un impacto clínico positivo, éstas se correspondieron con (ver Tabla 4.2):

- El VP del grupo de impacto con MMTT y TCI negativos, que se encontraría en el grupo de pacientes libres de enfermedad.
- Los 3 VN y el VP del grupo de impacto con MMTT negativos y TCI positivas.
- Los 10 VP del grupo de impacto con MMTT positivos y TCI negativas.
- Y tres casos correspondientes con 3 de los 15 VP del grupo de impacto clínico con MMTT y TCI positivas.

Tabla 4.2. Resultados de la PET-FDG en los diferentes grupos de impacto clínico

PET-FDG	MMTT - TCI -	MMTT - TCI +	MMTT + TCI -	MMTT + TCI +
VP	1	1	10	15
VN	4	3	2	0
FP	1	1	0	0
FN	0	1	2	2
N	6	6	14	17

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con FDG, TCI: Técnicas convencionales de imagen, y MMTT: Marcadores tumorales. VP = Verdaderos Positivos, VN = Verdaderos Negativos, FP = Falsos Positivos, FN = Falsos Negativos, N = número total

A continuación se describen con más detalle cada uno de los subgrupos de pacientes:

4.1 Pacientes con recurrencia tumoral:

En las pacientes con recurrencia tumoral, las imágenes de la PET-FDG estuvieron de acuerdo con el diagnóstico definitivo de recaída tumoral en 27 de las 32 pacientes (84%). Las lesiones consideradas compatibles con recurrencia tumoral (n=97) mostraron un valor de SUV máximo relativamente elevado: $4,9 \pm 2,9$ (media \pm DE).

La PET-FDG descartó recaída tumoral en 3 casos con TCI positivas y MMTT negativos. Y en 2 casos con MMTT elevados y TCI negativas. Detectó correctamente recurrencia tumoral en 10 casos con MMTT elevados y TCI negativas. En 15 pacientes la PET-FDG, las TCI y los MMTT fueron positivos. En un caso la PET-FDG detectó enfermedad a nivel hepático, visualizándose también en las TCI y con MMTT en los límites de la normalidad, confirmándose mediante cirugía. Hubo un caso en el que las TCI mostraron una pequeña recidiva tumoral en pelvis, una lesión de 8 mm adherida a recto, que se confirmó por cirugía, y que no fue visualizada por las imágenes de la

PET-FDG y donde los MMTT también fueron negativos. En otro caso las TCI mostraron recidiva tumoral pélvica, con MMTT elevados y no visualizada por la PET-FDG, debido a que había recibido RT hacia 3 semanas. En un caso, las TCI visualizaron una lesión paravesical izquierda, no presente en la PET-FDG ya que pudo quedar oculta por la vejiga urinaria, encontrándose también elevados los MMTT. Estos dos casos clínicos fueron también confirmados mediante cirugía. En 2 casos, la PET-FDG y las TCI no detectaron recurrencia, encontrándose elevados los MMTT y confirmándose mediante seguimiento clínico durante 4 meses.

En este grupo de pacientes, fueron 17 las pacientes en las que la PET-FDG mostró un impacto positivo, el cual puede subdividirse a su vez en las categorías descritas en la sección de Material y Métodos. Acorde a esta subdivisión se ha observado que:

- En 10 pacientes (10/17), la PET-FDG condujo a una modificación del tratamiento, con una correcta estadificación de la enfermedad, en comparación a una infraestadificación de las TCI. Y cambiando el plan terapéutico de las pacientes de seguimiento clínico a cirugía más quimioterapia o directamente a quimioterapia solamente.
- En 4 pacientes (4/17), la PET-FDG confirmó la existencia de una sola localización ya descrita por las TCI, con MMTT elevados, y permitiendo un tratamiento curativo.
- En 3 casos (3/17), llevó a un aplazamiento de las exploraciones después de los FP de las TCI. Descartó enfermedad cuando las TCI informaban de recidiva tumoral y los MMTT eran negativos. Permitiendo el paso de un tratamiento quirúrgico a un seguimiento clínico, durante 16, 36 y 20 meses, periodo durante el cual se confirma la ausencia de enfermedad

4.2 Pacientes libres de enfermedad:

En las pacientes que se encuentran clínicamente libres de enfermedad, la PET-FDG confirmó la ausencia de enfermedad en 4 pacientes con TCI y MMTT negativos, mediante seguimiento clínico durante 14, 16, 47 y 30 meses. En un caso informó de una recidiva tumoral en una adenopatía supraclavicular izquierda, siendo las TCI y los MMTT negativos, e informándose tras la cirugía de un FP de la PET-FDG al tratarse de una adenopatía inflamatorio-reactiva en la que había ausencia de células tumorales. En este caso, podría decirse que la PET-FDG tuvo un impacto clínico

negativo en el manejo de la paciente al conducir a un procedimiento clínico invasivo innecesario.

Hubo un caso en el los MMTT y las TCI fueron negativos, y la PET-FDG detectó recurrencia tumoral en peritoneo (implante peritoneal en flanco derecho), con un SUV máximo de 3,01, y que se confirmó mediante cirugía. Aquí la PET-FDG mostró de nuevo un impacto clínico positivo, conduciendo a la detección precoz de una recurrencia curable, y cambiando el plan terapéutico de la paciente de seguimiento clínico a cirugía más quimioterapia.

Por lo tanto, la PET-FDG permitió un cambio en el plan terapéutico en 18 pacientes de 43 (17 casos del grupo de pacientes con recurrencia tumoral y un caso del grupo de pacientes clínicamente libres de enfermedad), mostrando un impacto clínico del 41%.

DISCUSIÓN

A. Aspectos metodológicos

1. Población

La población objeto de nuestro estudio ha estado condicionada principalmente por los relativamente estrictos criterios de inclusión aplicados. Como se ha mencionado anteriormente no corresponde a pacientes bajo control evolutivo con la intención de la detección precoz de la enfermedad recurrente, sino pacientes en las que existe previamente la sospecha de dicha recidiva. Así pues, se han excluido las pacientes con sospecha de progresión de enfermedad durante el tratamiento sin llegar a una respuesta completa, así como las pacientes con una segunda neoplasia y aquellas exploraciones PET-FDG de seguimiento efectuadas en condiciones clínicas no especificadas.

Esta situación ha condicionado considerablemente dos aspectos metodológicos relevantes con repercusiones inmediatas tanto en la validez interna de nuestro estudio como en su validez externa.

En primer lugar, la población ha mostrado una prevalencia de enfermedad relativamente alta del 74,4%. Este hecho a su vez determina una elevada probabilidad pre-test para cualquiera de los procedimientos, así como una sobrestimación de los parámetros de valor predictivo positivo e intervalo de confianza de la sensibilidad. Significativamente, la prevalencia de nuestra serie no difiere en modo relevante de lo descrito en otros trabajos con un diseño de investigación similar al empleado por nuestro grupo^{147,216,217}. Sin que esta similitud sea determinante sí nos ofrece cierta coherencia con lo esperado en base a lo descrito en la literatura acerca de la proporción de recurrencia de cáncer de ovario⁴ que cabría esperar en un subgrupo de población similar al estudiado.

En segundo lugar, se ha conseguido una muestra relativamente restrictiva pero a su vez homogénea en cuanto a la situación clínica de las pacientes. Esta situación clínica difiere relativamente poco de lo que el especialista encuentra en su quehacer diario, por ejemplo elevación de MMTT con pruebas de imagen negativas o inconcluyentes, ¿qué se puede hacer con esa paciente particular? Si bien el intento de responder a esta pregunta animó en su día a desarrollar el presente trabajo de investigación, nos consta que no es un hecho aislado de nuestro entorno

(relativamente específico y ultraespecializado), sino que es compartido por la mayoría de las unidades de Oncología Ginecológica. La necesidad de avanzar tanto en el diagnóstico de certeza como de localización de la posible recurrencia así como los resultados preliminares recogidos en las primeras series de revisión sistemática de la literatura afín^{147,216-219} han animado en su día a los comités de expertos implicados en la propuesta de incluir la exploración con PET-FDG en este contexto clínico: enfermas que se encuentran en remisión clínico-radiológica completa, con un intervalo libre de enfermedad mínimo de seis meses y con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario tratado con cirugía y posterior quimioterapia y/o radioterapia en cuyo seguimiento existe la sospecha de recurrencia tumoral.

En base a lo anterior, nuestro grupo de investigación considera que la población estudiada puede considerarse representativa de la población diana sin menoscabo de la dificultad para obviar el temido sesgo de inclusión.

2. Metodología

El desarrollo del presente trabajo se ha visto inicialmente dificultado por ciertas particularidades de la selección de las pacientes que se exponen a continuación.

Si bien la proporción de pacientes incluidas proceden de nuestro propio centro, su característica de centro de referencia de tercer nivel para Andalucía Oriental ha condicionado la inclusión de pacientes de otros centros (H. Universitario San Cecilio de Granada, H. Torrecárdenas de Almería). Si bien en la práctica este dato nos hizo recelar de la posible heterogeneidad de la población estudiada la revisión de la información existente nos indicó todo lo contrario. En los centros demandantes de la exploración (al igual que en el nuestro) se emplean para el control evolutivo de estas pacientes protocolos consensuados por las asociaciones científicas afines, que difieren en aspectos marginales de aplicación local de los mismos (tecnología disponible, distribución profesional de cada tarea...) sin haberse constatado la existencia de discrepancias relevantes entre ellos.

El hecho de que se trate de un estudio retrospectivo, presenta todos los inconvenientes de dichos estudios, el principal de ellos la existencia de datos faltantes en las historias clínicas consultadas. En este sentido la heterogeneidad en la inevitable redacción de las Historias Clínicas de las pacientes no ha tenido repercusiones operacionales toda vez que no han existido datos faltantes de las variables

independientes incluidas en el presente análisis (histología de la lesión primaria, calendario del evento primario, tratamiento y control evolutivo seriado, determinaciones MMTT, etc.).

Nuestro modelo de investigación poseía desde su confección un sesgo importante en lo referente al procedimiento de certeza propuesto: se han empleado dos (histología y control evolutivo) y ninguno de los dos puede considerarse como perfecto. Es decir existe “apriorísticamente” un sesgo de verificación patente. De cualquier modo este sesgo de verificación afecta de modo sistemático y en la misma dirección a cualquiera los procedimientos diagnósticos evaluados, razón por la cual consideramos que posee un efecto marginal sobre los resultados obtenidos.

B. Resultados

Desde que en 1993, Karlan et al²²⁰, publicaran el primer trabajo sobre PET-FDG y recurrencia secundaria a cáncer de ovario, se pueden constatar unas series iniciales que sugieren la pertinencia del empleo de la PET-FDG en términos de mejora respecto al empleo de los métodos convencionales de imagen^{147,163,167,221-224}. Fuera de la llamada de atención que dichos trabajos suponen, desafortunadamente estas publicaciones iniciales poseen un valor limitado, ya que incluyen un escaso número de pacientes, con unos criterios de selección poco extrapolables a una población clínica convencional y/o en diferentes fases de la enfermedad.

1. Validez diagnóstica

Aunque la recurrencia del cáncer de ovario casi nunca es curable, su detección precoz, teóricamente puede ofrecer una mejor opción terapéutica, la cual permitiría una remisión prolongada y una mejor calidad de vida. Conocer la localización de la recurrencia podría llevar a un tratamiento de rescate adaptado a cada paciente. Por ejemplo, una paciente con una recurrencia pélvica localizada es candidata a una cirugía citorreductora secundaria, mientras que para una paciente con carcinomatosis peritoneal el mejor tratamiento sería un tratamiento quimioterápico de rescate¹⁶⁰.

De modo general cabe insistir en el hecho de que los estimadores de validez diagnóstica de los procedimientos empleados están fuertemente condicionados por la alta prevalencia de recurrencia tumoral en nuestra población. Si bien esta consideración posee valor desde el punto de vista metodológico, a nuestro juicio es de

moderada relevancia en la extrapolación de nuestros resultados, toda vez que el sesgo inducido por este hecho afecta sistemáticamente a los tres procedimientos fundamentalmente en términos de sobreestimar los valores predictivos positivos de las exploraciones y aumentar la potencia del cálculo de la sensibilidad. Desde el punto de vista de la clínica habitual, consideramos que estas cifras de prevalencia se asemejan no sólo a las descritas por otros autores (74,4%) sino a una realidad asistencial relevante.

1.1 Marcadores Tumorales (MMTT)

Como ya fue comentado en la Introducción, pese a existir cierta profusión en los MMTT propuestos en el contexto del cáncer de ovario, existe cierto consenso en que el marcador tumoral CA125 es el único válido en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario, pese a que su elevación como único dato de enfermedad no es suficiente para el diagnóstico de recidiva. La elevación de las determinaciones séricas de CA125 suele preceder a la aparición de la recidiva de la enfermedad, incluso meses antes de hacerse clínicamente evidente y se estima que puede adelantarse el diagnóstico en 4-6 meses. En la práctica clínica diaria; resulta excepcional que una paciente esté asintomática más de un año con el marcador elevado^{2,13}.

Para poder aumentar la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario, tras el tratamiento inicial, es importante realizar un seguimiento adecuado de modo que sea factible hacer el diagnóstico de la recidiva de forma precoz. Aunque no tiene significado pronóstico la determinación de marcadores tumorales en el momento del diagnóstico inicial, en el seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer de ovario en estadios avanzados se emplea tradicionalmente la monitorización de los marcadores tumorales²²⁵. Fundamentalmente se realiza la determinación del CA125 puesto que hasta un 90 % de los tumores de ovario son epiteliales. La recurrencia de la enfermedad se asocia en el 85% de los casos con un aumento del marcador tumoral^{4,29,30}. Sin embargo, el CA125 está también aumentado en el 1% de individuos sanos y en el 40% con neoplasias intrabdominales no ováricas³⁰, así como en más de la mitad de las pacientes con marcador negativo y exploración clínica negativa tienen enfermedad menor de 2 cm y hasta un tercio de las pacientes pueden tener niveles negativos con enfermedad mayor de 2 cm²²⁶, por lo que una determinación normal de CA125 tiene escaso valor.

Según las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia⁸⁸, y el protocolo de seguimiento llevado a cabo en nuestro hospital, se recomienda realizar determinaciones séricas de MMTT, junto a una exploración física, examen ginecológico general y, eventualmente, pruebas de imagen como la ecografía abdomino-pélvica, con una periodicidad de 3 a 6 meses durante los dos primeros años para posteriormente espaciar a controles semestrales hasta completar los 5 años de seguimiento.

En nuestra serie, tres pacientes presentaron MMTT falsamente negativos, tratándose de lesiones de pequeño tamaño, en torno al centímetro. Así como dos resultados, falsamente positivos debido a MMTT diferentes al CA125, en un caso fue el CA19.9 el que se encontraba elevado debido a un cuadro abdominal que presentó la paciente y en el otro caso fue el marcador tumoral CA15.3, el que se encontraba ligeramente elevado, y que normalizó un mes después continuando en remisión completa durante 22 meses después. La sensibilidad de los MMTT, concretamente del CA125, fue de un 90,6%, ya que detectó 29 de las 32 pacientes con recurrencia tumoral. La especificidad de los MMTT fue de un 81,8%, pero la especificidad, del marcador tumoral CA125, se puede decir que fue del 100% ya que en ningún caso mostró niveles patológicos sin presencia de enfermedad. Estos datos ni difieren mucho de los mencionados por otras series similares a la nuestra¹⁴⁷, aunque hay estudios que sitúan la sensibilidad de los MMTT en torno al 75-80%^{223,227}.

En nuestra serie ha habido dos casos en los que la PET-FDG y las TCI dieron un resultado falsamente negativo, confirmándose la existencia de enfermedad pasados 4 meses desde la realización de los tres procedimientos, determinación sérica de los MMTT, PET-FDG y TCI, correspondientes en un caso a adenopatías retroperitoneales, y en el otro, a una metástasis ósea, coincidiendo con el hecho descrito por algunos autores, de que el incremento de CA125 puede preceder en varios meses a las manifestaciones clínicas y radiológicas de la enfermedad^{2,13}.

Por lo tanto, en nuestro trabajo, con los resultados de validez diagnóstica obtenidos en lo referente a la determinación sérica de los MMTT, podemos sugerir que es una herramienta útil en la monitorización del estado de la enfermedad, como ya han comentado algunos autores^{30,119,120}, ya que su elevación es un fuerte predictor de enfermedad residual o recurrencia tumoral. Sin embargo, unos niveles normales de CA125 no excluyen recurrencia tumoral y su elevación, aunque es útil en la detección de recurrencia tumoral, no ayuda en la localización de la enfermedad^{89,160}. En nuestro

grupo de estudio han sido otros marcadores (CA19.9 y el CA15.3) y no el CA125, los que hicieron sospechar existencia de enfermedad cuando no la había.

Algunas series²¹⁶ han descrito la posibilidad de que la PET-FDG puede llegar a ser más sensible que el marcador tumoral CA125. Coincidimos con los autores en que para afianzar esta conclusión es preciso un abordaje metodológico que incluya a un mayor número de pacientes así como que dichos resultados sean refrendados en futuros estudios prospectivos.

1.2 Técnicas Convencionales de Imagen (TCI)

Son necesarias técnicas de imagen no invasivas y precisas para determinar una óptima estrategia terapéutica en las pacientes con carcinoma de ovario recurrente así como para la monitorización del tratamiento de las mismas. Han sido diversas las técnicas de imagen empleadas para este propósito. Entre las técnicas de imagen, la TAC es la que se ha empleado con más frecuencia antes de la operación “second look”. Sin embargo, las TCI tienen un valor limitado en la evaluación precoz de recurrencia tumoral debido a sus pobres resultados de sensibilidad y especificidad. Las TCI presentan considerables limitaciones en la detección de pequeños implantes peritoneales, en ausencia de ascitis, los cuales son la forma más común de presentación de recurrencia en el cáncer epitelial de ovario, y en el diagnóstico diferencial entre recurrencia y cambios tisulares secundarios al tratamiento^{216,228}, donde la PET-FDG presenta una mayor eficacia.

Las cifras de sensibilidad descritas para la TAC oscilan en un intervalo relativamente amplio que la mayoría de los grupos considera en torno al 40-61%^{143, 229-234}. Un breve resumen de los trabajos más relevantes a este respecto se expone en la Tabla 1.2.1.

Para algunos autores, la sensibilidad global de la TAC abdomino-pélvica para la detección de persistencia de enfermedad se encuentra entre el 32% y 84%, y depende fundamentalmente del tamaño tumoral y de su localización^{142-145,228,235,236}. Cho et al²²⁸ encontraron unos bajos valores de sensibilidad, así como elevados valores de especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) globales de la TAC, cuando realizan el análisis en base a cada lesión individual (no por pacientes) agrupadas en 15 localizaciones específicas.

Tabla 1.2.1. Validez diagnóstica de la TAC en la detección de recurrencia tumoral en pacientes con cáncer epitelial de ovario

Autor	Año	Pacientes	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Clarke-Pearson et al ¹⁴²	1986	46	32	77	79	30
Silverman et al ¹⁴³	1988	48	40	99	96	87
Reuter et al ¹⁴⁴	1989	35	84	88	89	83
De Rosa et al ¹⁴⁵	1995	58	47	87	84	53
Topuz et al ²³⁵	2000	52	50	100	100	76
Cho et al ²²⁸	2002	21	54	99	97	91
Picchio et al ²³⁶	2003	25	70	83	89	59

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valora predictivo negativo.

El grupo de De Rosa et al¹⁴⁵ clasifica la sensibilidad de la TAC en términos de muy buena para las metástasis intrahepáticas y esplénicas, buena para la afectación linfática y masa abdominales, y pobre para los implantes en omento, mesenterio y peritoneo, así como par la infiltración intestinal.

Un trabajo especialmente relevante en este sentido es el desarrollado por el grupo de Silverman et al¹⁴³, en el que se correlacionan los hallazgos de la TAC con los hallazgos quirúrgicos. En general, la sensibilidad fue baja, en torno al 40%, mientras que los valores de especificidad, VPP y VPN fueron elevados. Sin embargo, la TAC fue capaz de revelar carcinomatosis peritoneal en 2 de los 24 casos (8%). Por otro lado Clarke-Pearson et al¹⁴² han descrito que la TAC presenta una sensibilidad del 7% para nódulos tumorales menores a 1 cm de diámetro frente a un 37% para lesiones mayores.

La mayor parte de los autores coinciden en que debido a la alta tasa de falsos negativos, una TAC normal no puede reemplazar a la operación “second-look” para una evaluación precisa del estado de la enfermedad después de la primera línea de quimioterapia¹⁴²⁻¹⁴⁵.

Resultados similares se han encontrado en la literatura, los cuales muestran una insatisfactoria validez diagnóstica de la TAC en la detección de recurrencia tumoral en pacientes sensibles al tratamiento primario, con una sensibilidad del 40-63%, una especificidad del 50-94%, un VPP del 67-83% y un VPN del 25-83%^{46,146,147}.

Sin embargo, son pocos los estudios que describen la utilidad de la TAC helicoidal y de la RM en la evaluación de recurrencia de cáncer de ovario. En un estudio longitudinal que comparaba la RM con el CA125 y la exploración física, la sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica y valor predictivo positivo fueron elevados para la RM con contraste (gadolinio), y muy bajos para el CA125. Los resultados para el examen físico fueron también bajos²³⁷.

Como ya se comentó en la Introducción, la RM es útil en la descripción de lesiones peritoneales y carcinomatosis ya que un realce marcado de las pequeñas lesiones peritoneales en las imágenes tardías tras la administración de contraste (gadolinio) mejora la detección de metástasis en la superficie peritoneal y en la serosa intestinal^{157,238-240}. En la experiencia de Forstner et al¹⁵⁷, la exactitud de la RM fue del 35% para lesiones menores de 2 cm y del 82% para lesiones mayores ($p < 0,01$). Algunos autores afirman que la RM es más fiable que la TAC^{46,241}, pero hay otros autores que hablan de una fiabilidad muy similar^{146,233} (ver Tabla 1.2.2).

Tabla 1.2.2. Fiabilidad diagnóstica de la RM en la detección de recurrencia tumoral en pacientes con cáncer epitelial de ovario

Autor	Año	Pacientes	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Low et al ²⁴²	1999	69	91	87	96	72
Kubik-Huch et al ⁴⁶	2000	9	86	100	100	67

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valora predictivo negativo.

En lo referente a la RM, como se comentó en el apartado de los Resultados, su rendimiento fue elevado, y con las reservas propias de tratarse de un muy reducido número de casos que imposibilita obtener conclusiones definitivas, en nuestro grupo de estudio la RM se mostró muy fiable en sus resultados ya que no falló en la detección de recurrencia, visualizando una lesión inferior al centímetro, así como dio un resultado negativo cuando había ausencia de la misma.

En el resto de pacientes estudiadas (37/43) se realizó TAC, presentando 13 resultados falsamente negativos y 3 resultados falsamente positivos. La TAC no detectó en 7 casos adenopatías infradiaphragmáticas, en 4 casos implantes peritoneales y en 2 casos carcinomatosis peritoneal, así como una lesión hepática, una lesión pleural y 2 lesiones pélvicas. Por lo que coincidimos con lo descrito en la literatura en cuanto a la dificultad que presenta la TAC en la detección de pequeños implantes peritoneales, en ausencia de ascitis, y en el diagnóstico diferencial entre recurrencia y

cambios titulares secundarios al tratamiento al pasar desapercibidas 2 lesiones pélvicas, próximas al área quirúrgica^{216,228}.

Por lo que, las TCI a menudo ofrecen resultados inespecíficos y son subóptimas para la detección precisa de recurrencia peritoneal en el cáncer de ovario^{158,231}. La sensibilidad de las TCI obtenida en nuestro estudio, fue del 59,4%, detectó 19 de las 32 pacientes con recurrencia tumoral, y la especificidad obtenida fue del 63,6%, estos valores se encuentran dentro de los rangos mencionados por los diferentes autores comentados anteriormente.

Cabe indicar que las exploraciones falsamente negativas de la TAC se encontraban por encima del límite de resolución espacial de este procedimiento, si bien no fueron consideradas como tumorales. Por el contrario, estas mismas lesiones sí mostraron un incremento metabólico significativo en la PET-FDG (a pesar de su pequeño tamaño), es decir, fue el carácter metabólico de las mismas el determinante de su correcto diagnóstico.

1.3 Tomografía por Emisión de Positrones con FDG (PET-FDG)

El diagnóstico oncológico se ha basado clásicamente en el análisis de la información suministrada por las técnicas de imagen anatómica y en los datos de laboratorio. Sin embargo, los procesos bioquímicos se alteran prácticamente en todos los estados de enfermedad, y estas alteraciones generalmente preceden a los cambios anatómicos visibles. Con la era de la medicina basada en la biología molecular las técnicas de diagnóstico pueden dar un paso para incorporar información basada en las alteraciones metabólicas²⁴³. La PET-FDG es una técnica no invasiva que puede proporcionar esta información, ya que representa un notable avance en las técnicas de diagnóstico por imagen dedicadas al estudio “in vivo” de los procesos metabólicos y aporta una dimensión nueva en la caracterización de la enfermedad y una información clínica de gran utilidad²⁴⁴.

La PET-FDG es una técnica de imagen diagnóstica altamente precisa, que en pacientes con neoplasias de otros orígenes ha demostrado ser capaz de detectar enfermedad neoplásica subclínica²⁴⁵. El empleo de criterios metabólicos supone una ventaja clínica frente a las técnicas de diagnóstico por imagen radiológica, cuyos criterios son morfológicos²¹⁸, especialmente tras la finalización del tratamiento de la lesión primaria en la que la distorsión estructural inducida por el propio tratamiento

puede dificultar la interpretación de la imagen morfológica. Los tumores de ovario presentan en general elevada actividad glicolítica, mostrando elevación de la captación de FDG. Sin embargo, recientemente se ha descrito el valor y las limitaciones de la PET-FDG en el diagnóstico de cáncer de ovario primario sospechado^{47,246}. La baja actividad metabólica de los tumores borderline o de los estadios tempranos del cáncer de ovario junto a una alta captación de FDG de la patología inflamatoria disminuye la sensibilidad y especificidad de la PET-FDG para el diagnóstico del tumor primario^{246,167}. En general la mayor parte los estudios (especialmente las series iniciales) se han centrado en el papel de la PET-FDG en pacientes con recurrencia de cáncer de ovario, y desafortunadamente su diseño es meramente descriptivo y basados en pequeñas serie de pacientes.

Los primeros estudios sobre el papel de la PET-FDG en el diagnóstico de recurrencia de cáncer de ovario, se llevaron a cabo a principios de los años 90, donde Karlan et al²²⁰, en 1993, evaluaron la PET-FDG en el diagnóstico de recurrencia en 12 pacientes previa a la laparotomía “second look”. La PET-FDG detectó recurrencia tumoral en 6 de las 6 pacientes con sospecha de recurrencia pero sólo en 1 de las 5 pacientes clínicamente libres de enfermedad, en las que la laparotomía mostró afectación microscópica aunque no enfermedad macroscópica. En la corta serie de Yuan et al²²¹, realizado en 5 pacientes, la PET-FDG demostró un aumento de actividad metabólica en todas, pero en este estudio sólo se incluyeron pacientes con sospecha de recurrencia. Con una selección similar de pacientes, Kubik-Huch et al⁴⁶, no encontraron ningún falso negativo de la PET-FDG y sólo un hallazgo falso positivo en el estudio de 11 pacientes.

Nuestro trabajo muestra unos altos valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la PET-FDG en la detección de recurrencia en pacientes con sospecha de la misma, y son muchos los estudios, cuyos resultados coinciden en este aspecto de la PET-FDG, los cuales se resumen en la Tabla 1.3.1. Es el caso de Torizuka et al²²³, estudiaron 25 pacientes tratadas con cirugía y quimioterapia y a las que se les realizó una PET-FDG entre 1 mes a 10 años después de haber terminado la quimioterapia, en 15 de ellas se encontraba elevado el CA125 y en las 10 restantes la PET-FDG se llevó a cabo por hallazgos en las TCI y exploración física, por la elevación de otros MMTT o por la presencia de síntomas, obteniéndose una elevada fiabilidad de la PET-FDG en el diagnóstico de recurrencia de cáncer de ovario, aportando información adicional y clínicamente relevante, especialmente cuando las TCI son negativas o inconcluyentes y las pacientes presentan elevación del CA125.

Tabla 1.3.1. Resultados de la PET-FDG en el diagnóstico de recurrencia de cáncer de ovario en la literatura

Autores	Año	Pacientes	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)
Karlan et al ²²⁰	1993	13	50	100			53,8
Kubik-Huch et al ⁴⁶	2000	10	100	50	89	100	90
Jiménez-Bonilla et al ²⁴⁷	2000	20	100	50			93
Yen et al ²²²	2001	24	91	92,3			91,7
Zimny et al ¹⁶⁷	2001	54	83	83	96	50	83
Nakamoto et al ¹⁶³	2001	24	77	81,8			79,2
Chang et al ²²⁴	2002	28	95	87,5			93
Torizuka et al ²²³	2002	25	80	100	100	55	84
García-Velloso et al ¹⁴⁷	2003	19	100	NA	90		90
Takekuma et al ²²⁷	2005	29	84,6	100	100	42,9	86,2
Ruiz-Hernández et al ²¹⁷	2005	43	83,7	100	100	50	86

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; ED: Exactitud diagnóstica

Zimny et al¹⁶⁷, quienes estudiaron 54 pacientes y un total de 106 estudios PET-FDG, de pacientes en seguimiento tras el tratamiento primario con cirugía y quimioterapia, obteniendo unos valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica entre el 80-85%, valores que aumentan en las pacientes con CA125 sérico elevado y TCI negativas o inconcluyentes, resultado similar obtenido en el estudio de Chang et al²²⁴. Jiménez-Bonilla et al²⁴⁷, llegaron a la misma conclusión después de evaluar un total de 20 pacientes en remisión clínica completa, con sospecha de recurrencia por elevación de MMTT con TCI negativas o no concluyentes. Resultados similares han sido ampliados por otros tres estudios pertenecientes a este grupo de trabajo^{248,249}.

Abordaje y resultados similares son los expuestos por el grupo de Nakamoto et al¹⁶³, estudiando 24 pacientes con cáncer de ovario ya tratado. En ellos la PET-FDG proporcionó información adicional en 10 pacientes con las mismas características clínicas. García-Velloso et al¹⁴⁷, valoraron 19 pacientes en remisión completa durante un periodo mayor a 6 meses, concluyendo que la PET-FDG puede detectar recurrencia tumoral con mayor precisión que las TCI, e incluso con mayor sensibilidad que los MMTT, permitiendo localizar la enfermedad cuando está es positiva, resultados que se corroboraron con una población de estudio mayor realizado por este grupo de trabajo²¹⁶. Yen et al²²², investigaron la utilidad de la PET-FDG, las TCI y el CA125 en 24 pacientes en los que se sospechaba recurrencia del cáncer de ovario,

siendo muy elevados los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica, valores muy similares a los obtenidos por el trabajo de Takekuma et al²²⁷ en el que se estudiaron 29 pacientes en remisión clínica tras el tratamiento inicial, concluyendo que la PET-FDG puede ser muy útil en el diagnóstico de recurrencia con valores más elevados que los obtenidos por las TCI o los niveles de CA125. Así como en el meta-análisis del grupo de trabajo de Ruiz-Hernández²¹⁹, donde la PET-FDG mostró una elevada sensibilidad y una especificidad intermedia, con pocos resultados falsos negativos, sugiriendo sus resultados preliminares que la PET-FDG puede representar un medio efectivo para identificar la recurrencia en pacientes con cáncer de ovario. Y un análisis combinado de seis estudios mostró que la PET-FDG tiene una sensibilidad global del 90% y una especificidad global del 86% para la detección de recurrencia tumoral en el cáncer de ovario¹⁶⁰. En nuestro trabajo, hubo 14 pacientes a las que se les solicitó la PET-FDG ante la elevación del CA125 en sangre junto a TCI negativas o inconcluyentes, con 2 resultados FP de los MMTT, 2 FN de la PET-FDG y las TCI y, 10 resultados VP en los detectó existencia de enfermedad, que se confirmó posteriormente, siendo su especificidad en este pequeño subgrupo de pacientes del 100%.

Dos estudios que emplearon la histología o el seguimiento clínico como prueba de referencia, demostraron que la PET-FDG tiene una sensibilidad variable para la detección de recurrencia cuando la sospecha clínica es baja^{163,167}. Otros estudios retrospectivos^{44,163,167} demostraron que la PET-FDG tiene una buena sensibilidad y especificidad en la detección de recurrencia tumoral cuando hay sospecha clínica de recurrencia. Los intervalos de confianza son amplios debido al bajo número de pacientes.

En contraposición, hay algunos artículos que cuestionan la utilidad de la PET-FDG en la detección de recurrencia en el cáncer de ovario. Cho et al²²⁸, expusieron que la sensibilidad de la PET-FDG fue sólo de un 45% y que ésta no mejoraba la exactitud diagnóstica global en la detección de recurrencia en comparación con las TCI tras confirmar el diagnóstico mediante “second look”. Similares resultados tan pobres en sensibilidad de la PET-FDG para lesiones de pequeño tamaño obtuvieron otros estudios, como el de Drieskens et al¹⁶⁶ y Rose et al²⁵⁰. Rose et al²⁵⁰ correlacionaron los hallazgos de la PET-FDG con la laparotomía “second look” en 22 pacientes con carcinoma de ovario y afectación peritoneal quienes habían alcanzado una remisión clínico-radiológica completa después de la quimioterapia. Informaron que en 13 pacientes con persistencia de enfermedad, la PET-FDG detectó con exactitud

sólo una de nueve localizaciones con enfermedad macroscópica y ninguna de cuatro localizaciones con enfermedad microscópica.

Por lo que, en lo que respecta a lo encontrado en la literatura sobre la enfermedad recurrente del cáncer de ovario y la PET-FDG, nuestros resultados en cuanto a validez diagnóstica de la PET-FDG en esta patología no difieren de forma significativa de los recogidos en la literatura consultada. De alguna manera, nuestros resultados apoyan la opinión de los autores que afirman que la PET-FDG es una herramienta útil en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario, con una sensibilidad muy próxima a la de los MMTT, especialmente observándose una muy elevada especificidad en los casos con MMTT aumentados y TCI negativas, donde la especificidad puede llegar a ser de un 100% como se comentó anteriormente.

Un aspecto importante que hay que tener en cuenta como limitación de la PET-FDG, tanto en ésta como en cualquier otra patología, es su resolución espacial, es una técnica inexacta para la detección de lesiones menores 1 cm, como ocurre en nuestra serie de casos, donde partimos de una resolución espacial de nuestro sistema en torno a 1 cm¹⁶³⁻¹⁶⁵. Son varios trabajos los que coinciden en el mismo aspecto^{220,228,247,250}. Uno de nuestros falsos negativos fue debido al tamaño tumoral, se trataba de una lesión de 8 mm adherida a recto que fue detectada mediante RM y hubo un caso de otra paciente con metástasis pulmonares inferiores al centímetro no visualizadas por la PET-FDG. Sin embargo, hay dos estudios de carcinoma de ovario y afectación peritoneal que sugieren que la PET-FDG es efectiva en la detección de pequeño volumen tumoral^{221,251}.

Nuestros resultados están de acuerdo a lo descrito en lo referente a que la TCI presentan una mayor dificultad para la detección de afectación ganglionar y peritoneal (implantes peritoneales). A este respecto la PET-FDG se mostró sensible para su detección. Autores como Rose et al²⁵⁰ comentan la dificultad que se plantea en el diagnóstico de la afectación peritoneal microscópica tanto mediante el empleo de la PET-FDG como con otras modalidades de imagen. En el trabajo de Jiménez-Bonilla²⁴⁷ los lugares más frecuentes de recurrencia fueron los ganglios linfáticos y la cavidad peritoneal, regiones donde la TAC y la RM tienen mayores dificultades en el diagnóstico de enfermedad tumoral, y aunque sólo la cirugía permita la detección de enfermedad microscópica, tumores con un diámetro mayor de 1 cm pueden ser detectados con exactitud por las PET-FDG, a diferencia de la TAC y la RM quienes muestran una menor sensibilidad en esta región anatómica. Y es que, aunque han

mejorado las TCI en el campo de la oncología ginecológica con el empleo de contraste, la exactitud diagnóstica en la detección de la afectación peritoneal a menudo es difícil empleando sólo técnicas morfológicas¹⁶³. Schröder et al⁴⁷, demostraron que la PET-FDG fue exacta en la detección de metástasis ganglionares y carcinomatosis peritoneal, con una exactitud de aproximadamente del 85% en el cáncer de ovario, pero los resultados de la PET-FDG no se compararon con los hallazgos en las TCI.

En la interpretación de las imágenes PET-FDG, un incremento de actividad metabólica de la FDG con respecto a los tejidos de alrededor en un análisis visual y un valor de SUV (*Standardized Uptake Value*) por encima de 2,5, se emplearon como criterios de malignidad.

Son pocos los estudios que hacen referencia a este parámetro en la recurrencia del cáncer de ovario²⁵²⁻²⁵⁵. En los trabajos de García-Velloso et al¹⁴⁷ y Torizuka et al²²³, se estableció como punto de corte para la interpretación de las lesiones como sugerentes de malignidad en 3. En el estudio de Ruiz-Hernández²¹⁷, se establece como punto de corte un SUV máximo de 2,5, el mismo valor que hemos tomado en nuestro estudio, ya que el 94% de las lesiones presentaban un SUV máximo > 2,5.

Acorde a lo anteriormente expuesto y a modo de resumen cabe indicar que nuestros resultados apoyan la opinión de que la PET-FDG puede ser una herramienta útil en la detección de recurrencia en pacientes ya tratadas de cáncer de ovario y en remisión clínico-radiológica completa durante un periodo mínimo de 6 meses, sobre todo en aquel grupo de pacientes con MMTT elevados y TCI negativas o no concluyentes, con una sensibilidad muy próxima a la de los MMTT. Mostrando una mayor sensibilidad que las TCI en la detección de afectación ganglionar retroperitoneal así como de afectación peritoneal, sin olvidar sus limitaciones en cuanto al tamaño tumoral.

2. Impacto clínico

Son pocos los trabajos que analizan el posible impacto clínico que pudiera tener la PET-FDG en el manejo de las pacientes con recurrencia de cáncer de ovario. En el trabajo de Jiménez-Bonilla et al²⁴⁷ se comenta que la PET-FDG tuvo un impacto en el manejo clínico de las pacientes con sospecha de recurrencia tumoral por

elevación de MMTT. En 10 de 14 pacientes con recurrencia se confirmó ésta, y el comportamiento terapéutico adoptado se cambió en base a los resultados de la PET-FDG en un 71,4% de las pacientes. En el trabajo de García-Velloso et al²¹⁶, en el grupo de pacientes con sospecha de recurrencia tumoral hubo 27 pacientes cuyo plan terapéutico cambió, en 4 pacientes el cambio fue de cirugía a seguimiento y en 23 pacientes de seguimiento a tratamiento, lo que supuso un 33,7% de impacto clínico. En el grupo de pacientes consideradas libres de enfermedad, se confirmó recurrencia en 11 casos, cambiando su plan terapéutico de seguimiento a tratamiento, un 24% de impacto clínico.

Siguiendo el esquema del grupo de trabajo de García-Velloso et al²¹⁶ y de acuerdo a las tres categorías de impacto definidas en el apartado de Material y Métodos (*3.3 Análisis del Impacto clínico*), propuestas por el grupo de trabajo de Chao et al²¹³, se produjo un cambio en el manejo clínico de 18 pacientes, un 41% de impacto clínico, de las cuales hay que destacar dos grupos de pacientes en las que las aportaciones de la PET-FDG en la clínica diaria, son de importante consideración: por un lado un grupo de 10 pacientes con MMTT positivos y TCI negativas, en la que la PET-FDG detectó enfermedad permitiendo pasar de seguimiento clínico a tratamiento; y por otro, un grupo de 4 pacientes en las que los MMTT eran positivos con TCI positivas en una localización y donde la PET-FDG confirmó una única localización, sin enfermedad a distancia, permitiendo un tratamiento curativo, lo que correspondería a un 32,6% de impacto clínico.

Con las reservas fruto de una excesiva selección del grupo de estudio, la modificación en la conducta médica pre-test tras la realización de la PET-FDG parecen significativas tanto en su proporción numérica como en la calidad de las mismas. En este punto pudiera asimilarse la valoración que en términos similares a los nuestros realiza el grupo de trabajo de García-Velloso et al²¹⁶, así como el grupo de trabajo de Chao et al²¹³.

3. Propuesta de algoritmo de seguimiento

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio y tras el análisis de los trabajos disponibles en la literatura sobre el seguimiento del cáncer de ovario, parece razonable pensar que la incorporación de la PET-FDG puede ser de utilidad en el algoritmo de control evolutivo de este tipo de pacientes. Con independencia de las aplicaciones particulares a nuestro entorno, nos parece bastante adecuado en líneas

generales el protocolo de control evolutivo propuesto por el grupo de trabajo de Gadducci et al⁸⁹, y que brevemente se expone en la Figura 3.1.

La historia clínica, el examen físico, la ecografía abdomino-pélvica y las determinaciones séricas de CA125 se realizan en las revisiones médicas rutinarias según la periodicidad ya comentada. La TAC y RM abdomino-pélvica se emplean en caso de niveles elevados de CA125, síntomas sospechosos de malignidad, exploración física anormal o presencia de hallazgos en la ecografía, mientras que la radiografía o TAC torácico se reserva para los casos de pacientes con niveles elevados de CA125 sin evidencia de enfermedad abdomino-pélvica, así como aquellos con síntomas o signos específicos. La PET-FDG o, cuando esté disponible la PET-TAC estaría indicada cuando los niveles de CA125 se encuentran elevados y las TCI son negativas o inconcluyentes. La PET-TAC puede ser especialmente útil en la selección de pacientes con enfermedad recurrente tardía, quienes se pueden beneficiar de una cirugía citorrreductora secundaria. Para las pacientes con actividad metabólica en áreas como el tronco celíaco, mesenterio, parénquima hepático o adenopatías supradiaphragmáticas sería mejor un tratamiento directo con quimioterapia de segunda línea²⁵⁶.

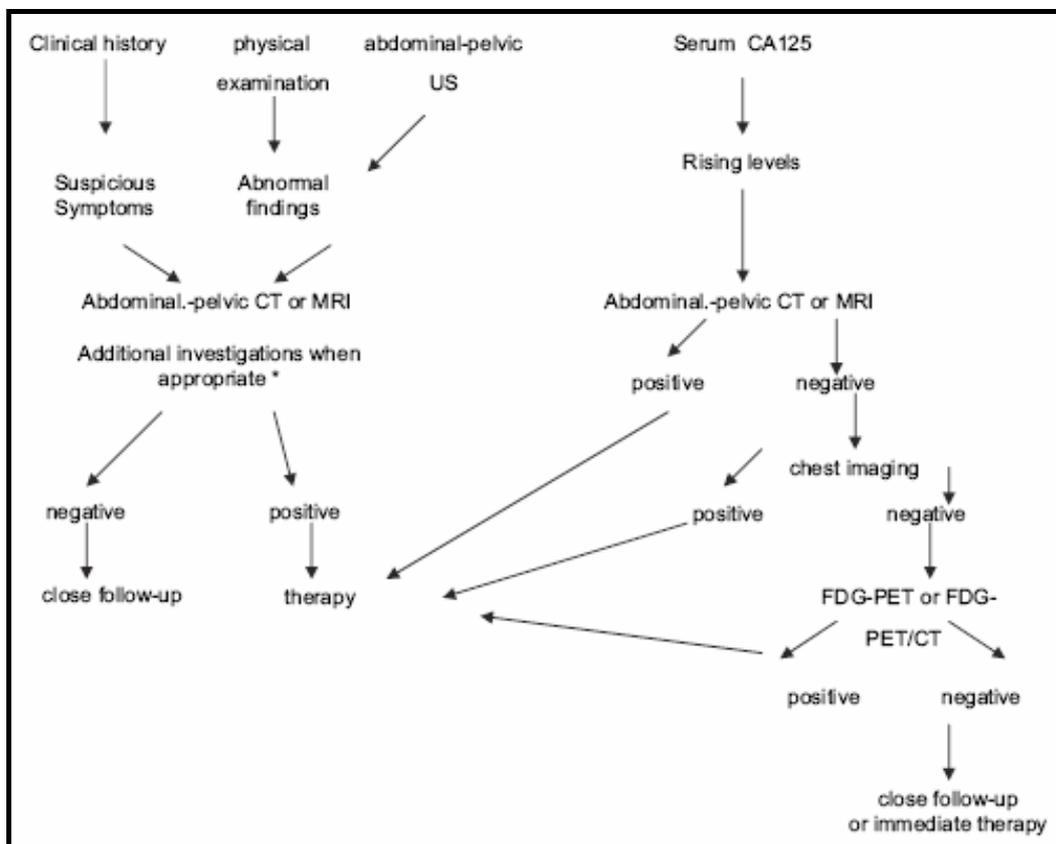


Figura 3.1. Guía de seguimiento para el cáncer epitelial de ovario: propuesta de Cancer Task Force (CTF)⁸⁹

Aunque la mayoría de los estudios anteriormente comentados coinciden en la utilidad clínica del empleo de la PET-FDG en el seguimiento de las pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de ovario ya tratado, cabe insistir en la moderada calidad de los mismos en base a pequeñas poblaciones de estudio y la heterogeneidad entre ellas. Este hecho subraya la necesidad de estudios ulteriores para clarificar el papel de la PET-FDG en el algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad recurrente en el cáncer de ovario, aunque el único aspecto en el que parecen coincidir un mayor número de autores es la efectividad diagnóstica de la PET-FDG en aquellos casos de pacientes con MMTT elevados y TCI negativas o inconcluyentes. Se hace relativamente fundamental la elaboración de un protocolo estandarizado y la realización de estudios adecuadamente diseñados para valorar la técnica y el impacto real que su incorporación pueda tener tanto en el estado de salud como en la supervivencia de los pacientes.

La mayor parte de las guías propuestas para el seguimiento de las neoplasias ginecológicas basan sus recomendaciones en los escasos estudios habitualmente de series reducidas, no aleatorizadas y con una limitada evidencia de efectividad o del posible coste-beneficio que puede suponer el empleo de procedimientos diagnósticos relativamente sofisticados para la detección de recurrencia de enfermedad. Estas guías proponen reducir el número de exámenes y procedimientos incluidos en las políticas de seguimiento, así como espaciar los el tiempo de los controles, sin olvidar que el objetivo principal de la terapia de rescate debe ser el de maximizar la supervivencia libre de sintomatología y mejorar la calidad de vida⁷⁸.

4. Ventajas que aportan las nuevas modalidades de imagen (PET-TAC)

Otro aspecto a tener en cuenta en la mejora de estos resultados, es la introducción de los nuevos equipos híbridos PET-TAC, que ofrecen los beneficios de la imagen anatómica y funcional en un solo estudio. Sus principales ventajas son la localización anatómica de las lesiones y la diferenciación entre enfermedad y actividad fisiológica^{214,257}.

Son varios los estudios hasta ahora realizados, los cuales apuntan hacia una elevada sensibilidad y VPP en la detección de recurrencia tumoral macroscópica y potencialmente resecable, en pacientes con alto riesgo de recurrencia, con elevación sérica del CA125 y/o TCI negativas o no concluyentes^{214,257,258}. Sin embargo casi todos coinciden en la dificultad de la PET-TAC como de la PET en la detección de pequeños

volúmenes de enfermedad, ya que unos resultados negativos en la PET-TAC no excluyen micrometástasis de recurrencia de cáncer de ovario²⁵⁷⁻²⁵⁹.

Autores como Pannu et al²⁵⁹, estudiaron 45 pacientes en los cuales predominaba enfermedad de pequeño volumen por lo que obtuvieron una moderada sensibilidad y exactitud diagnóstica en la detección de recurrencia tumoral en el cáncer de ovario, debido a la limitación que presenta la PET en las lesiones menores a 1 cm. Por lo que los resultados de este estudio fueron similares a los obtenidos en la literatura con la PET exclusivamente. Sugiriendo que son necesarios ensayos con mayor número de pacientes y mayor espectro de volumen tumoral para determinar mejor su utilidad en la práctica clínica y su impacto en el manejo de las pacientes. También afirmaron, que es más probable un resultado positivo de la PET en pacientes con sospecha de recurrencia y que puede preceder al diagnóstico clínico de recurrencia en 6 meses^{167,220}.

La mayor parte de los autores (y procede de la propia filosofía de los equipos híbridos) es que gracias a que con esta nueva tecnología mejora la resolución anatómica de aquellas áreas con aumento de actividad metabólica, pudiendo ser localizadas con mayor precisión. Este hecho repercute inmediatamente en que ello permite llevar a cabo un abordaje quirúrgico con mayor precisión. Sin embargo, a causa de su limitación en la detección de enfermedad subcentimétrica, aún no puede ser considerada un sustituto de la laparotomía “second look”^{214,258}.

Por lo tanto, la mayoría de los trabajos coinciden en la superioridad de la PET y PET-TAC sobre la TAC en la detección y caracterización de enfermedad recurrente en tejidos que parecen no sospechosos morfológicamente en las imágenes de la TAC, y en aquellas pacientes con CA125 elevado y TCI negativas o no concluyentes, y la recomiendan en el manejo de las pacientes con sospecha de recurrencia^{214,257,258}, pero como ocurre en los trabajos anteriormente comentados en los que se valora la PET-FDG sola, los estudios son realizados en pequeños grupos de pacientes, por lo que serían necesarios más estudios para poder determinar de forma más precisa su utilidad en la práctica clínica y su impacto en el manejo de las pacientes con sospecha de recurrencia de su cáncer de ovario.

A continuación se expone un breve resumen de los trabajos más relevantes a este respecto (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Fiabilidad diagnóstica de la PET-TAC en la detección de recurrencia de cáncer de ovario

Autores	Año	Pacientes	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)
Bristol et al ²⁵⁶	2003	22	83,3	75	93,8	50	81,8
Pannu et al ²⁵⁹	2004	16	72,7	40	73	40	62,5
Nanni et al ²¹⁴	2005	41	88,2	71,4	93	55	85,4

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; ED: Exactitud diagnóstica

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. La PET-FDG muestra una validez diagnóstica elevada en el seguimiento de las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario ya tratado, que se encuentran en remisión clínico-radiológica y serológica completa, con un intervalo libre de enfermedad mínimo de seis meses y, en cuyo seguimiento existe la sospecha de recurrencia tumoral:

1a. Los estudios PET-FDG muestran una mayor exactitud diagnóstica que las técnicas convencionales de imagen (TAC y/o RM).

1b. Los estudios PET-FDG presentan una sensibilidad similar a las determinaciones de los marcadores tumorales séricos, como el CA125, proporcionando además información sobre la localización de las mismas.

2. En el ámbito terapéutico de estas pacientes, el empleo de la PET-FDG, puede llevar a un cambio en la planificación del tratamiento, en más de un tercio de las pacientes con sospecha de recurrencia tumoral.

3. La PET-FDG ha demostrado un mayor impacto clínico en dos subgrupos de pacientes:

3a. En aquellas pacientes con CA125 sérico elevado y técnicas convencionales de imágenes negativas o no concluyentes.

3b. Y en las pacientes en las que la PET-FDG confirma una única lesión, permitiendo llevar a cabo un tratamiento curativo.

4. Una de las grandes limitaciones de la PET-FDG la encontramos en la detección de lesiones con un tamaño por debajo de su límite de resolución espacial, es decir, con lesiones inferiores al centímetro. Así como con las lesiones localizadas a nivel perivesical, debido al enmascaramiento producido por la vejiga urinaria a causa de la eliminación fisiológica de la FDG a dicho nivel.

5. La PET-FDG se presenta como una modalidad diagnóstica por imagen funcional con un alto rendimiento en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados al aportar información adicional y clínicamente relevante, pudiendo permitir una detección precoz de la recurrencia tumoral, lo que podría mejorar el pronóstico de estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aslam Sohaib SA, Husband JE, Reznek RH. Ovarian cancer. En: Husband JE, Reznek RH, editors. *Imaging in Oncology*. London: Editorial Taylor and Francis, 2004: 429-66.
2. SEGO [sede web]. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2007 [acceded 26 Enero 2008]. Cáncer de ovario. Disponible en: <http://www.sego.es>
3. SEGO [sede web]. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2008 [acceded 26 Diciembre 2007]. Disponible en: <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=403&Itemid=42>
4. Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ. Chapter 32: Gynecologic Cancers: Section 4: Ovarian Cancer, Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tube Carcinoma. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 1364-88.
5. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 519–23.
6. Guppy AE, Nathan PD, Rustin GJ. Epithelial ovarian cancer: a review of current management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 399–411.
7. Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7919–26.
8. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin M. *GLOBOCAM 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Versión 1.0*. IARC CancerBase N°5. Lyon: IARC Press; 2001 [en línea] [fecha de acceso 19 noviembre 2003]. URL disponible en <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>
10. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Centro Nacional de Epidemiología; 2000 [en línea] [fecha de acceso 19 noviembre 2003]. URL disponible en <http://193.146.50.130/mortal/mortal2000/web00.htm>
11. La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de sanidad y Consumo 2005.
12. Wiltshaw E. Ovarian trials at the Royal Mariden. *Cancer Treat Rev* 1985; 12 Suppl A: 67-71.
13. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 149-66.

14. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 363-73.
15. Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 493-9.
16. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 456-66.
17. Wagner BJ, Buck JL, Seidman JD, McCabe KM. From the archives of the AFIP. Ovarian epithelial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 1351-74; quiz 1375-6.
18. Claus EB, Schwartz PE. Familial ovarian cancer. Update and clinical applications. *Cancer* 1995; 76(10 Suppl): 1998-2003.
19. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 629-38.
20. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-24.
21. Bertone ER, Rosner BA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, et al. Dietary fat intake and ovarian cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 22-31.
22. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. En: Young RH, Clement PB, eds. *Atlas of tumor pathology*, 3rd series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996. p. 27.
23. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, Humphrey PA, Pence JC, Dodge RK, et al. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2979-84.
24. Estapé Rodríguez J, Grau de Castro JJ, Viñolas Segarra N y Mestres MD. Sección 8: Oncología Médica. Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica de diversos tumores sólidos. Cáncer de ovario. En: Farreras-Rozman, editores. *Medicina Interna*. Barcelona: Doyma; 1995. p. 1165-6.
25. Wu TT, Coakley FV, Qayyum A, Yeh BM, Joe BN, Chen LM. Magnetic resonance imaging of ovarian cancer arising in endometriomas. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 836-8.
26. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer* 2000; 89: 2068.

27. Coppleson M *Gynecologic Oncology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981.
28. Lambert J. The value of CA 125 serum assay in the management of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 193-5.
29. Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992; 80(3 Pt 1): 396-9.
30. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1-12.
31. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1748-51.
32. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65: 243-9.
33. Sobin LH, Wittekind CH (eds). *UICC TNM Classification of malignant tumors*, 6th edn. New York: Wiley Liss, 2002.
34. *Cancer in South East England 1992*. Thames Cancer Registry, 1995.
35. *Cancer Facts and Figures*. American Cancer Society, 1997.
36. Fayers PM, Rustin G, Wood R, Nelstrop A, Leonard RC, Wilkinson P, et al. The prognostic value of serum CA125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on gynaecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 285.
37. Markman M, Lewis JL Jr, Saigo P, Hakes T, Rubin S, Jones W, et al. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 236.
38. Granberg S. Relationship of macroscopic appearance to the histologic diagnosis of ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 363-74.
39. Conte M, Guariglia L, Benedetti Panici PL, Scambia G, Cento R, Laurelli G, et al. Ovarian carcinoma: an ultrasound study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11: 33-6.
40. Karlan BY. The status of ultrasound and color Doppler imaging for the early detection of ovarian carcinoma. *Cancer Invest* 1997; 15: 265.
41. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215: 761-7.

42. Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003; 13: 943-9.
43. Rieber A, Nüssle K, Stöhr I, Grab D, Fenchel S, Kreienberg R, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 123-9.
44. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[¹⁸F]deoxyglucose (2-[¹⁸F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993; 51:197-204.
45. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 227-33.
46. Kubik-Huch RA, Dörffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Köchli OR, Seifert B, et al. Value of (¹⁸F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10: 761-7.
47. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 117-22.
48. Hand R, Fremgen A, Chmiel JS, Recant W, Berk R, Sylvester J, et al. Staging procedures, clinical management, and survival outcome for ovarian carcinoma. *JAMA* 1993; 269: 1119-22.
49. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelda P. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 967-71.
50. Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berchuck A, Hunter VJ. Ovarian cancer. En: Moossa AR, Schimpff SC, Robson MC (eds). *Comprehensive textbook of oncology*, 2nd edn. Williams & Wilkins; 1991. p. 1006-20.
51. Fleischer AC. Transabdominal and transvaginal sonography of ovarian masses. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 433-42.
52. Sanders RC, McNeil BJ, Finberg HJ, Hessel SJ, Siegelman SS, Adams DF, et al. A prospective study of computed tomography and ultrasound in the detection and staging of pelvic masses. *Radiology* 1983; 146: 439-42.

53. Shiels RA, Peel KR, McDonald HN, Thorogood J, Robinson PJ. A prospective trial of computed tomography in the staging of ovarian malignancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 407-12.
54. Voest EE Van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 711-20.
55. Randall TC, Rubin SC. *Oncología Ginecológica. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica* 2001; 4: 899-912.
56. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021.
57. International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON1) Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125.
58. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113.
59. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105.
60. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 504-11.
61. Potter ME, Partridge EE, Hatch KD, Soong SJ, Austin JM, Shingleton HM. Primary surgical therapy of ovarian cancer: how much and when. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 195-200.
62. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich LJ. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 983-9.

63. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-20.
64. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE, Muto MG, Brooks S, Steller M, et al. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 367-71.
65. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 235-40.
66. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159.
67. Omura GA, Brody MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinomas: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138
68. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995 9; 332: 629-34.
69. Bristow RE, Montz FJ, La Gasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278.
70. Curtin JP, Mauk R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 9.
71. Harries M, Gore M. Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; 3: 529-36.
72. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, Hummel SJ, Barrett RJ. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1748.
73. Piccart MJ, Gore M, ten Bokkel Huinink W, Van Oosterom A, Verweij J, Wanders J, et al. Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 676.

74. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654.
75. Stewart LA, for the Advanced Ovarian Cancer Trialists Group (AOCTG). Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991; 303: 884.
76. Markman M. Consolidation therapy revisited: intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (suppl2): 204-7.
77. Hoskins PJ, Swenerton KD, Wong F, Manji MF, McMurtrie EM, Le N, et al. Platinum plus cyclophosphamide plus radiotherapy is superior to platinum alone in "high-risk" epithelial ovarian cancer (residual negative and either stage I or II, grade III, or stage III, any grade). *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 134.
78. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Follow-up strategies in gynecological oncology: searching appropriateness. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1186-93.
79. Grunfeld E, Mant D, Vessey MP, Yudkin P. Evaluating primary care follow-up of breast cancer: methods and preliminary results of three studies. *Ann Oncol*. 1995; 6 Suppl 2: 47-52.
80. Richert-Boe KE. Heterogeneity of cancer surveillance practices among medical oncologists in Washington and Oregon. *Cancer* 1995; 15; 75: 2605-12.
81. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, Saylor G. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer* 1991; 67: 55-60.
82. Vernava AM, Longo WE, Virgo KS, Coplin MA, Wade TP, Johnson FE. Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 573-83.
83. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 223-230.
84. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. PET scan imaging in oncology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1525-34.
85. Ibañez E, Rodríguez-Escudero F. Clínica Diagnóstico y tratamiento de los tumores ováricos malignos. En: Cabero LI (Coor). *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción SEGO*. Madrid, Médica Panamericana; 2003. p. 1632-40.

86. Bast RC, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13(4): 179–87.
87. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9338–43.
88. SEGO [sede web]. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2008 [acceded 26 Febrero 2008]. Disponible en: <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=381&Itemid=42&limit=1&limitstart=1>
89. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 21-31.
90. Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1996; 78: 2049.
91. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 189.
92. Segna RA, Dottino P, Mandeli P, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 434.
93. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer (2003). *Clinical Practise Guidelines in Oncology-v.1.2005*.
94. Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 2000; 5: 26.
95. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 963.
96. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099.
97. Bookman MA, Malmström H, Bolis G, Gordon A, Lissoni A, Krebs JB, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3345.

98. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 405.
99. Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530.
100. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 987.
101. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, Mariani L, Cappuzzo F, Di Bartolomeo M, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2546.
102. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. *Cancer* 1991; 68: 269.
103. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 356.
104. Friedman JB, Weiss NS. Second thoughts about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1079-82.
105. Miller DS, Spirtos NM, Ballon SC, Cox RS, Soriero OM, Teng NN. Critical reassessment of second-look exploratory laparotomy for epithelial ovarian carcinoma. Minimal diagnostic and therapeutic value in patients with persistent cancer. *Cancer* 1992; 69: 502-10.
106. Creasman WT. Second-look laparotomy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S122-7.
107. Copeland LJ, Vaccarello L, Lewandowski GS. Second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 155-66.
108. Nicklin JL, Copeland LJ, Luesley D, Kehoe S. Second-look surgery. En: Gershenson DM, McGuire WP, eds. *Ovarian cancer: Controversies in management*. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 85-100.
109. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *NIH Consens Statement* 1994; 12: 1-30.
110. Podratz KC, Schray MF, Wieand HS, Edmonson JH, Jefferies JA, Long HJ, et al. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 9-24.
111. Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, Jones HW III, Wolff SN, Greco FA. Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive

- cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med* 1988; 108: 165–70.
112. Chambers SK, Chambers JT, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE. Evaluation of the role of second-look surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1988, 72: 404–8.
113. Luesley D, Lawton F, Blackledge G, Hilton C, Kelly K, Rollason T, et al. Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1988; 2: 599–603.
114. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 365–71.
115. Rahaman J, Dottino P, Jennings TS, Holland J, Cohen CJ. The second-look operation improves survival in suboptimally debulked stage III ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 19–25.
116. Escobar PF, Michener CM, Rose PG. Second-look operation improves survival in suboptimal, debulked, stage III ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1258.
117. Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 401–12.
118. Von Georgi R, Schubert K, Grant P, Munstedt K. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 228–33.
119. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 24–38.
120. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Malagnino G, Facchini V, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 155–60.
121. Rustin GJS, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7: 361–4.
122. Bast RC, Klug TL, Schaetzl E, Lavin P, Niloff JM, Greber TF, et al. Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 553–9.

123. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 147–54.
124. Gadducci A, Cosio S, Zanca G, Genazzani AR. Evolving role of serum biomarkers in the management of ovarian cancer. *Women Health* 2006; 2: 141–58.
125. Diamandis EP, Yousef GM, Soosaipillai AR, Bunting P. Human kallikrein 6 (zyme/protease M/neurosin): a new serum biomarker of ovarian carcinoma. *Clin Biochem* 2000; 33: 579–83.
126. Diamandis EP, Scorilas A, Fracchioli S, Van Gramberen M, De Bruijn H, Henrik A, et al. Human kallikrein 6 (hK6): a new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1035–43.
127. Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, Fracchioli S, Bellino R, van Gramberen M, et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003; 63: 807–11.
128. Diamandis EP, Okui A, Mitsui S, Luo LY, Soosaipillai A, Grass L, et al. Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 295–300.
129. Gadducci A, Sartori E, Zola P et al. Serum CA125 assay in the early diagnosis of recurrent epithelial ovarian cancer: a CTF study. *Oncol Rep* 1996; 3: 301–3.
130. Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh- Moghadam A. CA125 based diagnosis and therapy in recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 3019–20.
131. Sharma A, Bernacki RJ. Ovarian cancer patients with high CA-125 but no symptoms—should antiangiogenic treatments be considered? *Oncol Res* 1997; 9: 53–4.
132. Gadducci A, Conte P, Cianci C, Negri S, Genazzani AR. Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3557–64.
133. Fleming LW. Playing the waiting game. the asymptomatic patient with recurrent ovarian cancer detected only by rising Ca125 levels. *Scott Med J* 2001; 46: 81–3.
134. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002; 7(Suppl. 5): 20–8.

135. Testa AC, Ciampelli M, Mastromarino C, Lopez R, Zannoni GF, Mancuso S, et al. Detection of central pelvic recurrent disease with transvaginal color doppler ultrasound in women treated for gynecological malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 490–5.
136. Wu XF, Chen HZ, Han DF. Diagnosis and treatment of recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38: 664–6.
137. Fehm T, Heller F, Kramer S, Jager W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2005; 25: 1551–4.
138. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 63–6.
139. Murolo C, Costantini S, Foglia G, Guido T, Odicino F, Pace M, et al. Ultrasound examination in ovarian cancer patients. A comparison with second look laparotomy. *J Ultrasound Med* 1989; 8:441-3.
140. Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Feldt-Rasmussen K. Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second- or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 279-83.
141. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 817-30.
142. Clarke-Pearson DL, Bandy LC, Dudzinski M, Heaston D, Creasman WT. Computed tomography in evaluation of patients with ovarian carcinoma in complete clinical remission. Correlation with surgical-pathologic findings. *JAMA* 1986; 255: 627–30.
143. Silverman PM, Osborne M, Dunnick NR, Bandy LC. CT prior to second-look operation in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 829–32.
144. Reuter KL, Griffin T, Hunter RE. Comparison of abdominopelvic computed tomography results and findings at second-look laparotomy in ovarian carcinoma patients. *Cancer* 1989; 63: 1123–8.
145. De Rosa V, Mangoni di Stefano ML, Brunetti A, Caraco C, Graziano R, Gallo MS, et al. Computed tomography and second-look surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role and limitations of CT scan. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 123–9.
146. Kainz C, Prayer L, Gitsch G, Stiglbauer R, Kramer J, Reinthaller A, et al. The diagnostic value of magnetic resonance imaging for the detection of tumor

147. García Velloso MJ, Boán García JF, Villar Luque LM, Aramendia Beitia JM, López García G, Richter Echeverría JA. F-18-FDG positron emission tomography in the diagnosis of ovarian recurrence. Comparison with CT scan and CA 125. *Rev Esp Med Nucl.* 2003; 22: 217-23.
148. Funt SA, Hricak H, Abu-Rustum N, Mazumdar M, Felderman H, Chi DS. Role of CT in the management of recurrent ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 393–8.
149. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92: 1026–32.
150. Vergote I. Role of surgery in ovarian cancer: an update. *Acta Chir Belg* 2004;104:246–56.
151. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 67–73.
152. Pfisterer J, Harter P, Canzler U, Richter B, Jackisch C, Hahmann M, et al. The role of surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(Suppl. 3): 195–8.
153. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 49–56.
154. Kerr VE, Cadman E. Pulmonary metastases in ovarian cancer. *Cancer* 1985; 56: 1209–13.
155. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Rose TP, Sagae S. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1561–6.
156. Sella T, Rosenbaum E, Edelmann DZ, Agid R, Bloom AI, Libson E. Value of chest CT scans in routine ovarian carcinoma follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 857–9.
157. Forstner R, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Frankel SB, Stern JL. Ovarian cancer recurrence: value of MR imaging. *Radiology* 1995; 196: 715-20.
158. Prayer L, Kainz C, Kramer J, Stiglbauer R, Schurawitzki H, Baldt M, et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 626-32.
159. Tammela J, Lele S. New modalities in detection of recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 5–9.

160. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 183–91.
161. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 560–74.
162. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 93–104.
163. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Mamede M, Togashi K, Higuchi T, et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176: 1449-54.
164. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG-PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1005–8.
165. Bristow RE, Simpkins F, Pannu HK, Fishman EK, Montz FJ. Positron emission tomography for detecting clinically occult surgically resectable metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 196–200.
166. Drieskens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 130–4.
167. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, Nowak B, Biemann S, Rath W, et al. 2-(Fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 83: 310-5.
168. Martinez-Roman S, Ramirez PT, Oh J, Vicedo MG, MacApinlac HA. Combined positron emission tomography and computed tomography for the detection of recurrent ovarian mucinous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 888–91.
169. Ruiz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovas Oromendía A, Kostvintseva O. PET tomographies. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20: 561-74.
170. Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, editors. *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice. Part IV: Oncology*. London: Springer; 2003. p. 481-688.
171. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 306-14.

172. Townsend DW. Basic science of PET and PET/CT. En: Valk PE, Belbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, editors. Positron Emission Tomography. Clinical practice. London: Springer; 2006. p. 1-16.
173. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la Tomografía por Emisión de Positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en Oncología. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002. p. 7-31.
174. Phelps M, Hoffman E, Mullani N, et al. Design considerations for a positron emisión transaxial tomography (PET III). IEEE Trans Biomed Eng 1976; 516-522.
175. Chatziioannou AF, Cherry SR, Shao Y, Silverman RW, Meadors K, Farquhar TH, et al. Performance evaluation of microPET: a high-resolution lutetium oxyorthosilicate PET scanner for animal imaging. J Nucl Med 1999; 40: 1164-75.
176. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. J Nucl Med 2000; 41: 1051-5.
177. Peñuelas Sánchez I. PET radiopharmaceuticals. Rev Esp Med Nucl 2001; 20: 477-98; quiz 499-501.
178. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. Semin Oncol 1993; 20: 244-50.
179. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman E, Phelps ME. A tabulated Summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; 42: 1S-93S.
180. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. Nucl Med Biol 1994; 21: 827-34.
181. Zierler K. Whole body glucose metabolism. Am J Physiol 1999; 276: E409-26.
182. Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro- 2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture Cancer Res 1999; 59: 4709-14.
183. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to herapy: a review. Nucl Med Commun 1998; 19: 97-105.
184. Hamacher K, Caenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. J Nucl Med 1986; 27: 235.
185. Brodack JW, Dence CS, Kilbourn MR, Welch MJ. Robotic production of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: a routine method of synthesis using tetrabutylammonium [18F]fluoride. Appl Radiat Isot 1988; 39: 699-703.

186. Hamacher K, Nebeling B, Blessing G. Computer aided synthesis of no-carrier-added 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: an efficient automated system for the aminopolyether-supported nucleophilic fluorination. *Appl Radiat Isot* 1990; 41: 49-55.
187. Richter JA, Martí JM. PET. Tomografía molecular: fundamentos y aplicaciones. Ediciones ESEU-VE 1994.
188. Pelphs M, Cherry S. The changing design of positron imaging systems. *Clinical Positron Imaging* 1998; 1: 31-45.
189. Links JM. Advances in nuclear medicine instrumentation: considerations in the design and selection of an imaging system. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1453-66.
190. Hudson H, Larkin R. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*; 1994. p.13.
191. Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, Buchert R, Klutmann S, Mester J, et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer. *J Nucl Med* 1999; 40: 2021-4.
192. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41: 661-81.
193. Shreve PD. Adding structure to function. *J Nucl Med* 2000; 41: 1380-2.
194. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991; 32: 1485-90.
195. Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martínez-Lázaro R, et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1123-8.
196. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 696-703.
197. Martínez-Villaseñor D, Gerson-Cwilich R. La tomografía por emisión de positrones (PET/CT). Utilidad en oncología. *Cir Ciruj* 2006; 74: 295-304.
198. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004.

199. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 57-81.
200. Kim EE, Chung SK, Haynie TP, Kim CG, Cho BJ, Podoloff DA, et al. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET. *Radiographics* 1992; 12: 269-79.
201. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. «Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Noviembre de 2005.
202. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Alcázar Alcázar R. «Uso de la FDG-PET en situaciones clínicas no contempladas en el protocolo de Uso Tutelado» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Junio de 2006
203. Lamy PJ, Comte F, Eberle MC. Combined role of tumor markers and 18-fluorodeoxyglucose- positron emission tomography (18FDG-PET) in follow-up of cancer patients. *Bull Cancer* 2005; 92: 858-864.
204. Nakamoto Y, Saga T, Fujii S. Positron emission tomography application for gynecologic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 701-709.
205. Siddall KA, Rubens DJ. Multidetector CT of the female pelvis. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 1097-118,ix.
206. Van der Molen AJ, Schaefer-Prokop C, Leppert A. Chapter 22: Lymphatic system. En Prokop M, Galanski M. *Spiral and Multislice computed tomography of the body*. Georg Thieme Verlag. Germany; 2003. p. 746-8.
207. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991; 180: 319-22.
208. Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995; 194: 349-55.
209. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, et al. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics* 2006; 26: 1431-48.
210. Stevens SK, Hricak H, Stern JL. Ovarian lesions: detection and characterization with gadoliniumenhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1991; 181: 481-8.

211. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging—multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214: 39–46.
212. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S161-92.
213. Chao A, Chang TC, Ng KK, Hsueh S, Huang HJ, Chou HH, et al. 18F-FDG PET in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 36-44.
214. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M, Erba P, et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 792-7.
215. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 1407-12.
216. García-Velloso MJ, Jurado M, Ceamanos C, Aramendía JM, Garrastachu MP, López-García G, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET in the follow-up of platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1396-405.
217. Ruiz-Hernández G, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Lapeña L, Jiménez-Vicioso A, Pérez-Castejón MJ, et al. Impact of positron emission tomography with FDG-PET in treatment of patients with suspected recurrent ovarian cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24: 113-26.
218. Jiménez Bonilla J, Moya García F, Zomeño Rodríguez M, Ordovás Oromendía A, Konsvintseva O, Martín Jorge R, et al. Detection of relapse in ovarian cancer by PET-FDG. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20: 128-9.
219. Ruiz-Hernández G, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Lapeña-Gutiérrez L, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24: 161-73.
220. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P, et al. Whole-body positron emission tomography with 2-18F-fluoro- 2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 175-81.
221. Yuan CC, Liu RS, Wang PH, Ng HT, Yeh SH. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting ovarian carcinoma. Initial report. *J Reprod Med.* 1999; 44: 775-8.

222. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3691-4.
223. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Ovarian cancer recurrence: role of wholebody positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro- 2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 797-803.
224. Chang WC, Hung YC, Kao CH, Yen RF, Shen YY, Lin CC. Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. *Neoplasma* 2002; 49: 329-33.
225. Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1733-9.
226. Geary M, Foley M, Lenehan P. Recurrent ovarian carcinoma diagnosis and second-line therapy. *Ir-Med-J* 1995;88: 698-70.
227. Takekuma M, Maeda M, Ozawa T, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 177-81.
228. Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, et al. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 391-5.
229. Goldhirsch A, Triller JK, Greiner R, Dreher E, Davis BW. Computed tomography prior to secondlook operation in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983 ; 62: 630-4
230. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR* 1995; 165: 875-8.
231. Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, Sciote C, Malbec L, Vadrot D, et al. Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. *Radiology* 1988 ; 169: 691-4
232. Megibow AJ, Bosniak MA, Ho AG, Beller U, Hulnick DH, Beckman EM. Accuracy of CT in detection of persistent or recurrent ovarian carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Radiology* 1988 ; 166: 341-5.
233. Buist MR, Golding RP, Burger CW, Vermorken JB, Kenemans P, Schutter EM, et al. Comparative evaluation of diagnostic methods in ovarian carcinoma with emphasis on CT and MRI. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52: 191-8

-
234. Forstner R, Chen M, Hricak, H. Imaging of ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 606–13.
235. Topuz E, Aydiner A, Saip P, Eralp Y, Taş F, Salihoğlu Y, et al. Correlations of serum CA125 level and computerized tomography (CT) imaging with laparotomic findings following intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 599-602.
236. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L, et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 77-84.
237. Low RN, Duggan B, Barone RM, Saleh F, Song SY. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy reassessment, and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year. *Radiology* 2005; 235: 918-26.
238. Low RN, Carter WD, Saleh F, Sigeti JS. Ovarian cancer: comparison of findings with perfluorocarbon-enhanced MR imaging, In-111-CYT-103 immunoscintigraphy, and CT. *Radiology* 1995; 195: 391–400.
239. Semelka RC, Lawrence PH, Shoenut JP, Heywood M, Kroeker MA, Lotocki R. Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast- enhanced CT and pre- and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 99–106.
240. Outwater EK, Siegelman ES, Wilson KM, Mitchell DG. Benign and malignant gynecologic disease: clinical importance of fluid and peritoneal enhancement in the pelvis at MR imaging. *Radiology* 1996; 200: 483–8.
241. Low RN, Barone RM, Lacey C, Sigeti JS, Alzate GD, Sebrechts CP. Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT. *Radiology* 1997; 204: 513–20.
242. Low RN, Saleh F, Song SY, Shiftan TA, Barone RM, Lacey CG, et al. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination—a longitudinal study. *Radiology* 1999; 211: 519–28.
243. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1641-74.
244. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991; 32: 623-48.
245. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary

- head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992; 102: 281-8.
246. Grab D, Flock F, Stöhr I, Nüssle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000; 77(3): 454-9.
247. Jiménez-Bonilla J, Maldonado A, Morales S, Salud A, Zomeño M, Román J, et al. Clinical Impact of 18F-FDG-PET in the Suspicion of Recurrent Ovarian Carcinoma Based on Elevated Tumor Marker Serum Levels. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 231-236.
248. Maldonado A, Sancho F, Perez-Carrión R, Señor C, Moya F, Trampal C, et al. Value of FDG-PET in the Therapeutic Management of Recurrent Ovarian Cancer. Experience in 31 Patients. *Clin Positron Imaging* 1999; 2:321.
249. Trampal C, Maldonado A, Sancho Cuesta F, Morales S, Señor de Uría C, Panadés G, et al. Role of the positron emission tomography (PET) in suspected tumor recurrence when there is increased serum tumor markers. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19: 279-87.
250. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 17-21.
251. Wang PH, Liu RS, Li YF, Ng HT, Yuan CC. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent primary serous peritoneal carcinoma: An initial report. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 44-7.
252. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 53-8.
253. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1848-57.
254. Ho CL, Dehdashti F, Griffeth LK, Buse PE, Balfe DM, Siegel BA. FDG-PET evaluation of indeterminate pancreatic masses. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 363-9.
255. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 130-9.

256. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 519-28.
257. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A, et al. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005; 56: 263-8.
258. Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 294-300.
259. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom Imaging* 2004; 29: 398-403.