



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Tesis Doctoral

PET/TC en el cáncer de ovario:

**Estadificación inicial, valoración de
la resecabilidad primaria y la
respuesta a la quimioterapia
neoadyuvante**

Autor:

Ana Paula Caresia Aróztegui

Directores:

Joan Castell Conesa

Jordi Ponce Sebastià

Tutor académico:

Ignasi Carrió Gasset



Programa de doctorado de Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Año 2017

Tesis Doctoral

PET/TC en el cáncer de ovario:

**Estadificación inicial, valoración de la resecabilidad
primaria y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante**

Autor:

Ana Paula Caresia Aróztegui

Directores:

Joan Castell Conesa

Jordi Ponce Sebastià

Tutor académico:

Ignasi Carrió Gasset

Programa de doctorado de Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Año 2017

Con todo mi amor a mi marido Joan Duch, por ser el mejor compañero del mundo y por animarme a perseguir mis sueños.

A mis queridos hijos, Guillem, Martina y Valèria, lo mejor que he hecho en la vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores Joan Castell y Jordi Ponce, mis grandes maestros, cada uno genial en su área. Gracias por creer en mí y guiarme en este proyecto.

A mis compañeros del Hospital Parc Taulí, en especial a Lluís Bernà, así como a Juan Carlos Martín y Ato Rodríguez, por vuestra gran acogida, vuestro apoyo y sobre todo por dejarme sentir que el Servicio de Medicina Nuclear del Parc Taulí es mi lugar en el mundo.

A la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Parc Taulí, en especial a Jordi Antoni, Laia Ribot, Bibiana Morillas y Yolanda García. Gracias por adoptarme como parte de vuestro equipo. Estoy encantada de trabajar con vosotros.

A los miembros de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario de Bellvitge, por abrirme las puertas al mundo de la Ginecología Oncológica y compartir conmigo tanto. Un pedacito de mi corazón quedará siempre para vosotros.

A mis excompañeros de Bellvitge, los que se sentaban a diario a mi lado, por los grandes momentos compartidos.

Al resto de mi familia, en especial a mis padres, Estela, Daniel y Josep, pero también a mis hermanas Clara e Iris. Por estar siempre presentes, sabiendo que no siempre es fácil estar a mi lado.

A todas mis amigas, en especial a Neus Gudiña, Thaïs Trujillo y Yolanda Peña, por ser estupendas y porque las risas compartidas son parte indispensable de mi vida.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEMP	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
AJCC	American joint committee on cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AP	Anatomía patológica
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESR	European Society of Radiology
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxiglucosa
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GCIg	Gynecologic cancer InterGroup
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET	Tomografía por emisión de positrones
PFI	Intervalo libre de Platino
PFS	Intervalo libre de progresión
QTNA	Quimioterapia neoadyuvante
RM	Resonancia Magnética
SEGO	Sociedad española de Ginecología y Obstetricia
SGO	Society of Gynecologic Oncology
TC	Tomografía computerizada
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3	5.3 PET/TC en valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	63
1.1 Contexto clínico del cáncer de ovario	3	5.3.1 Pacientes	63
1.1.1 Epidemiología	3	5.3.2 Análisis de la imagen PET/TC y definición de las variables	63
1.1.2 FIGO	4	5.3.3 Análisis estadístico	65
1.1.3 Tipos histológicos	5	5.4 Protocolo de adquisición de la PET/TC	65
1.1.4 Diagnóstico	7	6 INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS	69
1.1.5 Tratamiento del cáncer de ovario	13	6.1. Estadificación inicial	69
1.1.5.1 Cirugía de citorreducción primaria	13	6.1.1 Hallazgos de la PET/TC comparado con la TC: tumor primario, adenopatías regionales y metástasis peritoneales	69
1.1.5.2 Quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo	14	6.1.2 Hallazgos de la pet/tc comparado con la tc: metástasis a distancia	71
1.1.5.3 Cirugía de reevaluación. Segunda mirada (second look)	15	6.1.2.1 Localización de las imágenes sospechosas de metástasis por PET/TC	71
1.1.5.4 Citorreducción secundaria	15	6.1.2.2 Comparación entre pacientes con y sin imágenes sospechosas de metástasis por PET/TC	73
1.1.6 Quimioterapia	17	6.1.3 Cambios en la estadificación de la FIGO y cambios en el manejo terapéutico condicionados por la PET/TC	74
1.1.6.1 Estadios I y II	17	6.1.3.1 Cambios en la FIGO de la PET/TC respecto a la TC	74
1.1.6.2 Estadios avanzados III-IV	18	6.1.3.2 Cambios en el tratamiento condicionados por la PET/TC respecto a la TC	75
1.1.6.3 Quimioterapia intraperitoneal	19	6.2 Resecabilidad primaria:TC y PET/TC comparado con la laparoscopia	76
1.1.7 Pronóstico del cáncer de ovario	19	6.2.1 Valoración de resecabilidad por laparoscopia	76
1.1.8 Métodos de valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de ovario localmente avanzado.	21	6.2.2 Valoración de la posibilidad de Resecabilidad primaria: TC abdominal comparado con la laparoscopia	76
1.1.8.1 Criterios de valoración de la respuesta en tumores sólidos RECIST 1.1	22	6.2.3 Valoración de resecabilidad primaria: PET/TC abdominal comparado con la laparoscopia	77
1.1.8.2 Definición de respuesta según Ca125	28	6.3 Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	79
1.1.8.3 Valoración de la respuesta según los criterios del Gynecologic Cancer intergroup: integración RECIST y Ca125	30	6.3.1 Valoración de la respuesta según los criterios del Gynecological Cancer Intergroup (Integración RECIST y Ca125)	80
1.1.9 Medidas de duración de la respuesta al tratamiento	33	6.3.1.1 GCIG tomando como referencia la Sensibilidad/resistencia al platino	80
1.2 PET: Tomografía por emisión de positrones	34	6.3.1.2 GCIG tomando como referencia la resecabilidad en el intervalo	80
1.2.1 Fundamentos físicos y tecnológicos	35	6.3.1.3 GCIG tomando como referencia la respuesta desde el punto de vista anatomopatológico	81
1.2.2 Fundamentos bioquímicos y fisiológicos	37	6.3.2 Valoración de la respuesta mediante marcador tumoral Ca125	81
1.2.3 Aplicaciones clínicas de la ¹⁸ F-FDG PET/TC	38		
1.3 Situación actual de la PET/TC en el cáncer de ovario	40		
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	45		
3. HIPÓTESIS	49		
4. OBJETIVOS	53		
5 MATERIAL Y MÉTODOS	57		
5.1 Estadificación inicial	57		
5.1.1 Pacientes	57		
5.1.2 Análisis de la imagen PET/TC y definición de las variables	58		
5.1.3 Análisis estadístico:	59		
5.2 Valoración de la resecabilidad primaria	60		
5.2.1 Pacientes	60		
5.2.2 Laparoscopia diagnóstica	60		
5.2.3 Análisis de la imagen PET/TC y definición de las variables	61		
5.2.4 Análisis estadístico	62		

6.3.2.1 Decremento porcentual del marcador tumoral Ca125 (Δ MT) respecto a la sensibilidad al platino	81	6.3.4 Valoración de la respuesta mediante PET/TC, tomando como referencia la resecabilidad en el intervalo	88
6.3.2.2 Decremento porcentual del marcador tumoral (Δ MT) respecto a la posibilidad de resecabilidad en el intervalo	82	6.3.5 Valoración de la respuesta mediante PET/TC, tomando como referencia la respuesta anatomopatológica.	89
6.3.2.3 Decremento porcentual del marcador tumoral (Δ MT) respecto a la respuesta AP	83	6.3.6 Variables metabólicas predictoras de la respuesta al platino comparado con el método GCIG	89
6.3.3 Valoración de la respuesta mediante PET/TC, tomando como referencia la sensibilidad/resistencia al platino	84	7 DISCUSIÓN	93
6.3.3.1 Variable disminución porcentual del volumen tumoral metabólico(Δ MTV)	84	7.1 Estadificación inicial en la neoplasia de ovario localmente avanzada: PET/TC comparado con la TC	93
6.3.3.2 Variable porcentaje de disminución del SUV _{máx} de todo el estudio (Δ SUV _{global})	85	7.2 Valoración de la resecabilidad primaria	99
6.3.3.3 Variable porcentaje de disminución del SUV _{máx} del tumor primario (Δ SUV _{primario})	87	7.3 Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	104
		8 CONCLUSIONES	115
		9 BIBLIOGRAFÍA	119

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto clínico del cáncer de ovario

1.1.1 Epidemiología

El cáncer de ovario es el tumor más agresivo dentro de los ginecológicos, siendo el que produce mayor mortalidad. La incidencia de cáncer de ovario se ha mantenido estable en los últimos 20 años, con un riesgo de muerte en la población general del 1.4%. A pesar de su baja incidencia supone la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres en EEUU, falleciendo más mujeres por esta enfermedad que por el resto de neoplasias del tracto genital juntas. (1) Los datos publicados de la población española en 2016 para la población de 2012, son de 3236 casos nuevos por 100000 habitantes, con una incidencia del 1.5%, una mortalidad global del 1.8% y una prevalencia a los 5 años del 1.4%. (2–4)

El pronóstico del cáncer de ovario es malo, diagnosticándose un 60% de los casos en estadios avanzados (estadios III y IV de la FIGO), con tasas de supervivencia a 5 años que no superan el 20%.

Los estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo en la etiología del cáncer de ovario. Existe un descenso del 30-60% del riesgo en pacientes con embarazos a edades tempranas (antes de los 25 años), el uso de contraceptivos orales y la lactancia materna. La nuliparidad y el primer embarazo a edades tardías (mayores de los 35 años) confieren un incremento en el riesgo de padecer cáncer de ovario. El riesgo de tumores de ovario con bajo potencial de malignización aumenta tras la estimulación ovárica para la fertilización in vitro. La obesidad no parece estar asociada a los tipos tumorales más agresivos.

La historia familiar (2 o más familiares de primer grado con cáncer de ovario) incluyendo la asociación de los genotipos BRCA1 y BRCA2 o familias con Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis), se asocia a presentación en edades tempranas de la neoplasia de ovario. En las pacientes de alto riesgo (incluyendo las mutaciones BRCA1 y 2) la salpingo-ooforectomía profiláctica se asocia a reducción del riesgo de cáncer de ovario y trompa. No obstante, existe un riesgo residual para el tumor primario peritoneal a pesar de la salpingo-

ooforectomía profiláctica. En ocasiones en las salpingo-ooforectomías profilácticas se descubren tumores ováricos o tubáricos incidentales desconocidos, por lo que el análisis anatomopatológico debe de ser extremadamente cuidadoso.

Recientemente se ha sugerido que la trompa de Falopio puede ser el origen de algunos de los tumores de ovario o de los primarios peritoneales. En el momento actual aún no se han podido demostrar factores ambientales que predispongan a desarrollar este tumor. (5,6)

1.1.2 FIGO

La clasificación recomendada de forma general por la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) en el momento del diseño del estudio era la 2009. **Tabla 1.**

La FIGO para neoplasia de ovario fue actualizada en enero del 2014. Esta nueva actualización propone algunas modificaciones respecto a la anterior del 2009, reclasificando el estadio III de forma diferente, basándose fundamentalmente en las diferencias en términos de supervivencia entre la afectación ganglionar exclusiva y la diseminación peritoneal. (7–9)

Tabla 1. Cambios de la clasificación de la FIGO 2014 comparado con la FIGO 2009.(7)

STAGE I: Tumor confined to ovaries			
OLD		NEW	
IA	Tumor limited to 1 ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings/ascites.	IA	Tumor limited to 1 ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings.
IB	Tumor involves both ovaries otherwise like IA.	IB	Tumor involves both ovaries otherwise like IA.
IC	Tumor involves 1 or both ovaries with any of the following: capsule rupture, tumor on surface, positive washings/ascites.	IC: Tumor limited to 1 or both ovaries	
		IC1	Surgical spill
		IC2	Capsule rupture before surgery or tumor on ovarian surface.
		IC3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings.

STAGE II: Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension (below the pelvic brim) or primary peritoneal cancer			
OLD		NEW	
IIA	Extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tubes	IIA	Extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tubes
IIIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	IIIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
IIIC	IIA or IIIB with positive washings/ascites.		

Old stage IIC has been eliminated

STAGE III: Tumor involves 1 or both ovaries with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes			
OLD		NEW	
IIIA	Microscopic metastasis beyond the pelvis.	IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes and/or macroscopic metastasis beyond the pelvis
		IIIA1(i)	Metastasis ≤ 10 mm
		IIIA1(ii)	Metastasis > 10 mm
IIIB	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension.	IIIB	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm ± positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen.
IIIC	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis.	IIIC	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm ± positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen.

STAGE IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastasis			
OLD		NEW	
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastasis. Includes hepatic parenchymal metastasis.	IVA	Pleural effusion with positive cytology
		IVB	Hepatic and/or splenic parenchymal metastasis, metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

En la clasificación TNM la neoplasia de ovario comparte capítulo con el tumor primario de trompa uterina y el tumor primario peritoneal. (10)

La carcinomatosis peritoneal en la neoplasia de ovario (igual que en la neoplasia de trompa o el primario peritoneal) se contempla dentro del estadio III, a diferencia del resto de tumores, donde la afectación tumoral del peritoneo se considera dentro del estadio IV.

1.1.3 Tipos histológicos

El cáncer de ovario representa un conjunto diverso de entidades, y el tratamiento depende del tipo histológico.

Más del 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial, y sobre ellos desarrollaremos más adelante el tratamiento. Existen varios subtipos de cáncer epitelial de ovario (**tabla 2**), que se denominan:

- Seroso
- Endometriode
- Células claras
- Mucinoso
- Indiferenciado
- Mixto

A su vez, según el grado de diferenciación, se clasifican en:

- Bien diferenciados o grado 1
- Moderadamente diferenciados o grado 2
- Pobremente diferenciados o grado 3

El grado de diferenciación se determina por la apariencia de las células: aquellas con apariencia más madura con formación de estructuras glandulares corresponden a los tumores bien diferenciados (bajo grado o grado 1), mientras que las células de aspecto más agresivo y menos diferenciado corresponden a los tumores de alto grado o grado 3. (11–13)

Tabla 2. Clasificación de la WHO 2014 de los tumores del ovario (1).

<p>Tumores epiteliales</p> <p>Tumores Serosos</p> <p>Benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cistadenoma Seroso • Adenofibroma seroso • Papiloma superficial <p>Borderline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor seroso borderline/Tumor seroso con proliferación atípica • Tumor seroso borderline /Variante micropapilar/Bajo grado no invasivo <p>Malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma seroso de bajo grado • Carcinoma seroso de alto grado <p>Mucinosos</p> <p>Benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cistadenoma mucinoso • Adenofibroma mucinoso <p>Borderline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor mucinoso borderline/tumor mucinoso con proliferación atípica <p>Malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mucinoso <p>Endometrioides</p> <p>Benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quiste endometriode • Cistadenoma endometriode • Adenofibroma endometriode <p>Borderlines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor endometriode borderline/ Tumor endometriode con proliferación atípica <p>Malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma endometroide <p>De células claras</p> <p>Benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cistadenoma de células claras • Adenofibroma de células claras <p>Bordeline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor borderline / Tumor de células claras con proliferación atípica <p>Malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células claras <p>Tumores de Brenner</p> <p>Benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Brenner <p>Borderline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Brenner Borderline / Tumor de Brenner con proliferación atípica <p>Malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Brenner maligno <p>Tumores seromucinosos</p> <p>Carcinoma indiferenciado</p> <p>Tumores mesenquimales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado • Sarcoma del estroma endometrial de alto grado <p>Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenosarcoma • Carcinosarcoma <p>Tumores mesoteliales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesotelioma • Tumor adenomatoide 	<p>Tumor de los cordones sexuales-estroma</p> <p>Tumores estromales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibroma • Fibroma celular • Tecoma • Tecoma luteinizado asociado a peritonitis esclerosante • Fibrosarcoma • Tumor estromal esclerosante • Tumor estromal en anillo de sello • Tumor estromal micro- quístico • Tumor de Leydig • Tumor de células esteroides • Tumor de células esteroides maligno <p>Tumores puros de cordones sexuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de la granulosa del adulto • Tumor de la granulosa juvenil • Tumor de Sertoli • Tumor de cordones sexuales con tubulos anulares <p>Teratoma monodermal y otros tumores somáticos derivados del quiste dermoide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Struma ovarii Benigno • Struma ovarii Maligno • Carcinoide • Tumores neuroectodermicos • Tumores sebaceos • Teratomas monodermales • Carcinomas <p>Tumores mixtos de cordones sexuales y estroma</p> <p>Tumor de Leydig -Sertoli</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien diferenciado • Moderadamente diferenciado con elementos heterologos • Pobremente diferenciado con elementos heterologos • Retiforme con elementos heterologos • Tumor cord-estromal, NOS <p>Tumores malignos de células germinales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disgerminoma • Tumor del saco vitelino • Carcinoma embrionario • Coriocarcinoma no gestacional • Teratoma maduro • Teratoma inmaduro • Tumores germinales mixtos <p>Miscelanea</p> <p>Tumores rete ovarii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma rete ovarii • Adenocarcinoma rete ovarii • Tumor wolffiano • Carcinoma de células pequeñas, con hipercalcemia • Carcinoma de células pequeñas, tipo pulmonar • Tumor de Wilms • Paraganglioma • Neoplasia solida pseudopapilar <p>Tumor de tejidos blandos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mixoma y otros <p>Linfoma, plasmocitoma, tumores mieloides</p> <p>Tumores metastásicos</p>
---	--

1.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de una masa anexial se establece, bien en el contexto de una paciente sintomática o como hallazgo casual en una exploración clínica o ecográfica de una paciente asintomática.

La actitud ante una tumoración ovárica debe enfocarse desde la vertiente oncológica, aunque la mayoría de masas ováricas resulten, finalmente, benignas. Es necesario un estudio prequirúrgico inicial y una valoración quirúrgica exhaustiva. (5, 6, 14,15)

1.1.4.1 Evaluación prequirúrgica:

1-Anamnesis:

Dirigida a la identificación de factores de riesgo de padecer un cáncer de ovario. Se consideran pacientes con un riesgo elevado las postmenopáusicas, las que tengan antecedentes familiares de cáncer de ovario, antecedentes de otras neoplasias (como mama, endometrio o colon), las nuligestas y las que han utilizado inductores de ovulación (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). (12)

2-Exploración

- Valoración del estado general.
- Exploración abdominal para valorar la presencia de ascitis y/o tamaño de la tumoración.
- Exploración pélvica dirigida a detectar tamaño y posibles signos de infiltración (consistencia dura, irregularidad, poca movilidad, nodulaciones en fondo de saco de Douglas...).

3-Ecografía

- Abdominal: de elección para la evaluación de grandes masas.
- Vaginal: la ecografía transvaginal es la técnica de imagen ideal y de primera línea para el diagnóstico de las masas anexiales. La mejor estrategia es la realización de la ecografía por un

ecografista experimentado. Aporta mayor resolución en los demás casos, valora el tamaño y los signos de sospecha como el grosor de los tabiques, la heterogeneidad tumoral, la presencia de papilas y/o de ascitis. **Tabla 3.**

Tabla 3. Signos ecográficos de sospecha de malignidad:	
•	Tamaño > 10 cm
•	Coexistencia de áreas sólidas y líquidas en el interior del tumor
•	Bordes mal definidos
•	Presencia de papilas en el interior del tumor
•	Tabiques mayores de 3 mm
•	Ascitis

Actualmente se recomienda la utilización de los criterios de riesgo que ha desarrollado el grupo de International Ovarian Tumour Analysis (IOTA), estandarizando la descripción de los hallazgos morfológicos. **Tabla 4.**

Tabla 4. Criterios ecográficos de IOTA: Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad (M):	
M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	Mínimo de 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular mayor de 10 mm con áreas sólidas
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido mayor menor de 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular, mayor de 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	Mínimo un criterio de malignidad o ausencia de criterios de benignidad
Benigno	Mínimo un criterio de benignidad o ausencia de criterios de malignidad
No clasificable	Ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

Independientemente del método utilizado, existen alrededor de un 25% de masas anexiales de difícil caracterización. En estos casos, en los que se considera que existe un riesgo de malignidad intermedio (5-25%), se debe realizar una técnica de imagen de segunda línea. En este sentido, la más recomendada es la resonancia magnética (RM). Otra de las ventajas de los criterios IOTA, es que se establecen claramente los criterios para considerar una masa como “difícil”.

Aplicando las reglas IOTA se pudieron clasificar el 76% de tumoraciones bajo la realización de la ecografía en manos expertas. En este mismo sentido, la mayoría de los tumores inclasificables resultaron benignos, con sólo un 16% de cánceres invasivos y un 14% de tumores borderline.

En estos casos la contribución de la RM es básicamente mejorar la especificidad, ya que añade un adecuado diagnóstico diferencial en masas benignas.

4-Estudio Doppler

El estudio Doppler de la masa sospechosa podría complementar y mejorar los resultados de diagnósticos de la ecografía morfológica mediante la detección del aumento de vascularización intra y peritumoral, así como la demostración de índices de resistencia disminuidos ($IR < 0,60$).

5-Marcadores tumorales

Se recomienda solicitar el Cancer Antigen 125 (Ca125) y, en mujeres menores de 30 años, añadir alfafeto-proteína y beta-HCG para descartar tumores germinales. En esa franja de edad la mayoría de los tumores ováricos son benignos y, en caso de malignidad, predominan los tumores de estirpe germinal. El nivel máximo de normalidad más usado para el Ca125 es de 35 UI/ml en la postmenopausia y de 65 UI/ml en la premenopausia.

Se pueden detectar niveles séricos elevados de Ca125 en el 50 % de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 80–90 % de los estadios III–IV. En estadios iniciales la sensibilidad es baja y la especificidad también (75%), puesto que puede resultar elevado en otros cánceres, como endometrio, cérvix o incluso pulmón.

A pesar de esto, un estudio colaborativo inglés sobre el cribado de cáncer de ovario (UKCTOCS) ha evaluado que pacientes premenopáusicas deben remitirse para la práctica de una ecografía transvaginal, mediante una estrategia multimodal, que utiliza la edad y el nivel de Ca125. Los resultados preliminares sugieren que el estudio multimodal es efectivo para la detección de cáncer de ovario inicial. Este estudio presentará sus resultados en cuanto a impacto en mortalidad por cáncer de ovario en 2015. A la espera de estos resultados, por el momento no existe ningún método validado en el screening de la neoplasia de ovario.

Otro marcador que puede ser útil en el diagnóstico es la glicoproteína 4 del epidídimo humano, denominada HE4, así como el algoritmo ROMA (algoritmo del riesgo de malignidad ovárica). El HE4 no se expresa en el epitelio normal del ovario y su elevación sugiere posible malignidad. El HE4 tiene una sensibilidad similar al Ca125 pero una mayor especificidad, especialmente en el diagnóstico diferencial con los tumores ováricos benignos, aunque se puede encontrar elevado en cáncer de endometrio así como en fallo renal.

Para pacientes postmenopáusicas el algoritmo ROMA determina el bajo riesgo de malignidad de una patología ovárica, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 74%.

En pacientes de alto riesgo, la adición de la determinación del HE4 puede ser útil como prueba confirmatoria en una estrategia multimodal en la que se utilice el Ca125 para el cribado primario.

Ninguna de estas determinaciones de forma aislada se ha demostrado que mejore el rendimiento diagnóstico de un ecografista experimentado.

Cuando se ha analizado la eficacia diagnóstica del HE4 y del algoritmo ROMA como test de segundo nivel en masas ováricas de difícil caracterización por ecografía no se ha podido demostrar un valor estadísticamente significativo.

La elevación del Antígeno Carcino-Embrionario (CEA) y/o del CA 19.9 puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa y con ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinoma gastrointestinal.

6-TAC abdomino-pélvico

Resulta especialmente útil en caso de estadio supuestamente avanzado, puesto que permite investigar la posibilidad de diseminación de la enfermedad fuera de la pelvis (implantes peritoneales, nódulos de epiplón), afectación ganglionar del retroperitoneo e incluso puede resultar útil en la evaluación de la resecabilidad quirúrgica primaria.

Ante la presentación de tumores ováricos sólidos bilaterales debe descartarse, dentro del estudio de extensión preoperatorio, la posibilidad de metástasis ováricas. Entre los posibles primarios no ováricos, deben destacarse tumor gastrointestinal, de vía biliar, de mama o de endometrio.(14)

7-RM con difusión abdomino-pélvica

Es una técnica de imagen de reciente introducción y que puede ayudar a identificar implantes metastásicos intraabdominales e incluso evaluar la capacidad de citorreducción completa de una eventual cirugía.

1.1.4.2 Valoración quirúrgica: laparoscopia / laparotomía

El tipo de intervención quirúrgica puede facilitar el diagnóstico mediante la evaluación de las características morfológicas macroscópicas del tumor, identificando los signos de alta sospecha de malignidad. La laparoscopia es útil para descartar posibles falsos positivos de la evaluación prequirúrgica, evitando abordajes laparotómicos más agresivos, a la vez que nos permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la susceptible resecabilidad quirúrgica del tumor.

La vía de abordaje quirúrgica dependerá de las habilidades del cirujano, del equipo, de los recursos y de las características de las pacientes.

Ante cualquier masa sospechosa y, especialmente en la postmenopausia, se recomienda actuar bajo la precaución de un protocolo oncológico. Por ello, se consideran maniobras quirúrgicas básicas la exploración completa de la cavidad abdominal así como la biopsia o citología de cualquier lesión sospechosa.

1.1.4.3 Confirmación histológica: diagnóstico de certeza

El diagnóstico de certeza de malignidad es siempre histopatológico. Para ello se puede practicar la biopsia diferida o intraoperatoria. El abordaje quirúrgico de los aparentes estadios iniciales del cáncer de ovario puede realizarse tanto por laparoscopia como por laparotomía sin que exista un impacto en la supervivencia en función del tipo de abordaje realizado, siempre que se complete la preceptiva estadificación. **Tabla 5.**

Durante la cirugía se debe evitar romper la tumoración y/o su cápsula quística. En este sentido, con el acceso laparoscópico se ha descrito un riesgo de rotura mayor que con el acceso laparotómico.

El abordaje diagnóstico o terapéutico se puede hacer en un único acto quirúrgico, aunque no es imprescindible. Para ello es necesario disponer de un servicio de Anatomía Patológica que pueda realizar biopsias peroperatorias, confirmar la malignidad y su estirpe intraquirúrgicamente mediante congelación. Dicho estudio es de gran importancia ya que dirigirá las acciones

quirúrgicas que se realicen a continuación. El metaanálisis de Covens demostró que con 15 secciones congeladas se obtiene una sensibilidad del 89.2% y una especificidad del 97.9%. (16)

Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos para la correcta estadificación del cáncer de ovario

- Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía (opción preferente) / laparoscopia (opción aceptable)
- Cuidadosa inspección intra-abdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones
- Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferiblemente por compartimentos anatómicos
- Omentectomía
- Apendicectomía (ante sospechosa o confirmación de histología de tumor mucinoso)
- Histerectomía total abdominal
- Anexectomía bilateral
- Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos espacios parietocólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
- Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
- Biopsia de cualquier lesión sospechosa
- Linfadenectomía pélvica y paraaórtica, a lo largo de vasos ilíacos, aorta y cava entre arteria mesentérica inferior y vena renal izquierda

En sentido opuesto y especialmente ante abordajes quirúrgicos de mínima invasión, resulta completamente aceptable un diagnóstico histológico en diferido, que además permita informar a la paciente y programar la técnica de estadificación o citorreducción más adecuada.

Junto al objetivo fundamental de la exéresis adecuada del tumor, la cirugía en el cáncer de ovario posee un papel transcendental en la estadificación de la enfermedad. Las diferencias entre la supervivencia de los estadios iniciales y avanzados es muy significativa. Gracias a la estadificación quirúrgica completa se reclasifican hasta un 20% de los tumores en estadios más avanzados. Actualmente la exploración quirúrgica es el método que se considera más apropiado y de elección, para estadificar la enfermedad. La determinación, establecimiento o la clasificación de los estadios iniciales sólo es posible tras la exclusión de las metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología de esta revisión quirúrgica basada en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario ha sido recomendada por el *Gynecologic Oncology Group (GOG)*, y por la *European Guidelines for staging of Ovarian Cancer* de la *EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)* y debe incluir los procedimientos descritos en la tabla 5 que, tras su consiguiente estudio histológico, permitirá la estadificación final de la enfermedad.

En pacientes con deseo reproductivo, estadio FIGO IA/IB y bajo grado histológico (en particular carcinomas endometrioides G1 y mucinosos borderline o carcinomas G1-II) es aceptable practicar

una estadificación completa preservando útero y/o ovario contralateral con finalidad reproductiva posterior.

La laparoscopia puede ser una técnica quirúrgica válida para la valoración de la extensión de la enfermedad (estadificación quirúrgica completa), posiblemente con los mismos resultados que la clásica laparotomía, aunque una revisión Cochrane no ha podido confirmar estadísticamente esta aseveración.

En el contexto de carcinomatosis la laparoscopia presenta una la sensibilidad y especificidad elevadas en la valoración de irreseabilidad, pudiendo evitar laparotomías innecesarias que no van a conseguir la citorreducción óptima. La aplicación de modelos de predicción para valorar reseabilidad, basados en parámetros clínicos y biológicos, no mejora la sensibilidad e incluso podría aumentar el número de pacientes con cirugía subóptima. **Tabla 6.**

Tabla 6. Criterios de irreseabilidad de cirugía óptima primaria
<ul style="list-style-type: none">• Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis)• Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior• Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto)• Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales• Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax• Pacientes inoperables: Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa

1.1.5 Tratamiento del cáncer de ovario

1.1.5.1 Cirugía de citorreducción primaria

En el tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario, los únicos factores independientes relacionados con la supervivencia que mantienen relevancia estadística son el tamaño del tumor residual tras la cirugía y la quimiosensibilidad a Platino. (17,18)

Se denomina cirugía citorreductora o cirugía de debulking al conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen por objetivo resear la mayor cantidad de tumor con intención curativa. La cirugía citorreductora puede ser **completa**, si no existe evidencia macroscópica de tumor residual tras

cirugía, **óptima** si el implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía es inferior a 1 cm y **subóptima** si el implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía es igual o superior a 1 cm.

Múltiples estudios han confirmado que la citoreducción óptima es el principal factor pronóstico con impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario y han constatado que esfuerzos quirúrgicos con enfermedad residual superior a 2 cm no tienen ningún impacto. (1,19–21)

El consenso actual es que un tratamiento quirúrgico óptimo en el cáncer de ovario avanzado es aquella cirugía en la que el tumor residual es cero (17,18)

1.1.5.2 Quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo

La quimioterapia neoadyuvante es la que se administra tras la verificación histológica de cáncer de ovario, sin intento citorreductor, puesto que se considera que el caso no es operable de inicio, bien sea por criterios de irreseccabilidad o por contraindicación quirúrgica formal. Este protocolo puede resultar una alternativa válida a la citoreducción subóptima que, además de carecer de impacto sobre la supervivencia, se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad. En estudios clínicos randomizados publicados, así como en un metaanálisis de 2013 que incluían artículos de pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV, la estrategia QTNA junto con cirugía de intervalo, comparado con cirugía primaria no mostraba diferencias significativas en términos de PFS y OS. (22–25)

La quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de Platino-Paclitaxel es una alternativa en las pacientes no subsidiarias de cirugía óptima y su validez ha sido soportada con un estudio fase III (*EORTC/NCIC*). Tras 3 ciclos de Platino-Paclitaxel trisemanal las enfermas son sometidas a cirugía, completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En este estudio la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citoreducción óptima pero no encontró diferencias significativas en supervivencia. (18,25–30)

1.1.5.3 Cirugía de reevaluación. Segunda mirada (second look)

Se considera cirugía de reevaluación la que se practica en una paciente correctamente estadiada tras la quimioterapia de primera línea y que presenta remisión completa de la enfermedad (clínica, biológica y/o por exploraciones complementarias).

Actualmente no se recomienda practicarla de manera sistemática, salvo en ensayos clínicos, ya que no está demostrado que aporte ningún beneficio en la supervivencia final de las pacientes.

1.1.5.4 Citorreducción secundaria

Se define como el rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente. A veces se puede plantear una citorreducción secundaria en aquellas pacientes en las que no se les pudo realizar una cirugía de máximo esfuerzo quirúrgico inicial por un beneficio en la supervivencia.

Estas pacientes, que deberían haber sido derivadas inicialmente a un equipo especializado, requieren valoración individualizada, con objeto de determinar si se someten a cirugía primaria con intención de lograr una citorreducción completa o si es preferible iniciar la quimioterapia y realizar cirugía citorreductora secundaria a los 3-6 meses.

Mientras que el papel de la citorreducción primaria está plenamente aceptado en el tratamiento del cáncer de ovario, el lugar de la citorreducción secundaria no está bien establecido y, probablemente, alguno de los beneficios que le son atribuidos se deben a la selección de pacientes de buen pronóstico y a la biología tumoral que permitió realizar una cirugía óptima. La citorreducción secundaria sólo produce beneficios en la supervivencia cuando se consigue cirugía óptima.

Pueden beneficiarse sólo aquellas pacientes en las que no se realizó un esfuerzo quirúrgico inicial máximo.

Cirugía citorreductora secundaria tras persistencia de enfermedad

Aquella que se realiza tras citorreducción primaria subóptima después de 3-6 ciclos de quimioterapia de inducción. Podría estar indicada si los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos son indicativos de respuesta favorable, aunque posiblemente sólo aporta beneficios a las pacientes en las que no se realizó un esfuerzo quirúrgico inicial máximo.

Cirugía de citorreducción secundaria tras recidiva de la enfermedad

Se entiende por cirugía de citorreducción secundaria la realizada en una paciente cuya enfermedad recidiva después de un periodo libre de enfermedad tras el tratamiento primario. El periodo libre de enfermedad mínimo para recomendar la realización de una citorreducción secundaria es de 6 meses desde la finalización de la quimioterapia, si bien los beneficios son mayores cuanto mayor sea este periodo, especialmente si es superior a los 18 meses.

El GOG 213 y el AGO-OVAR DESKTOP III son ensayos multicéntricos e internacionales (a la espera de resultados) que marcaran las indicaciones del rescate en este grupo de pacientes.(31,32)

1.1.6 Quimioterapia

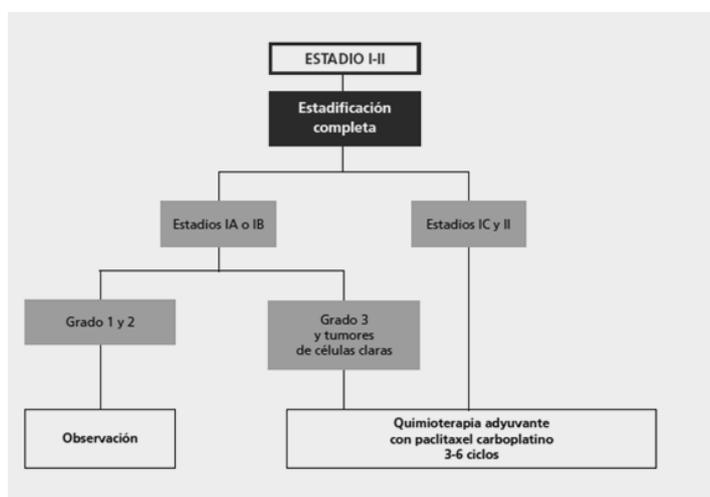
1.1.6.1 Estadios I y II

La mayoría de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios precoces recibirán quimioterapia adyuvante. De los estudios publicados, se desprende que las pacientes de bajo riesgo, estadios IA-IB grado I y una correcta cirugía de estadificación no requieren tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90%.

Sin embargo, existe aún bastante discordancia respecto a estos mismos estadios IA-IB con moderado grado de diferenciación, moderado riesgo, para los que no hay un claro acuerdo sobre la necesidad de tratar. Por consiguiente, se puede recomendar observación o quimioterapia adyuvante.

Para el grupo de alto riesgo, estadio IA-IB mal diferenciados, los estadios IC y II o cualquier estadio con histología de células claras, el riesgo de recidiva entorno al 20-30% y el resultado de algunos estudios randomizados, justifica el tratamiento con quimioterapia adyuvante. Así mismo, los estudios publicados sobre este tipo de pacientes, mantienen que existe diferencia en supervivencia libre de recaída y global a favor del grupo tratado con quimioterapia. Las pautas recomendadas son las mismas que se utilizan en la enfermedad avanzada: la asociación de Platino (preferentemente Carboplatino) y Paclitaxel (3-6 ciclos).

Algoritmo 1. Tratamiento quimioterápico adyuvante en estadios I y II. (6)



1.1.6.2 Estadios avanzados III-IV

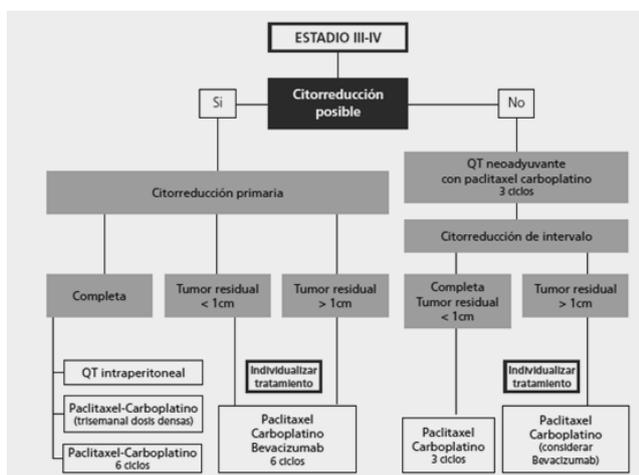
El tratamiento sistémico primario resulta preceptivo en el cáncer de ovario avanzado, recomendándose de primera elección la asociación de Paclitaxel con Carboplatino. Se prefiere esta combinación a la de Paclitaxel-Cisplatino por su menor toxicidad. Datos recientes permiten incluir también la asociación de Carboplatino-Docetaxel como una alternativa en el caso de riesgo de toxicidad a Paclitaxel.

El esquema de tratamiento aceptado y recomendado es Carboplatino (AUC 6) más Paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas). Los regímenes alternativos incluyen: Cisplatino (75 mg/m²) más Paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas) o Carboplatino (AUC 5) y Adriamicina liposomal (40 mg/m²). El tratamiento adyuvante con Paclitaxel-Carboplatino “dosis densas” (Paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15 y Carboplatino AUC 6 día 1, cada 21 días por 6 ciclos) puede considerarse como alternativo al clásico trisemanal. Los resultados positivos en pacientes asiáticas están por confirmar en la raza caucásica.

Recientemente, dos ensayos clínicos fase III (GOG-0218 y el ICON7) han demostrado que el hecho de añadir el Bevacizumab a la combinación Paclitaxel con Carboplatino se aumenta la supervivencia libre de progresión, aunque no se altera la supervivencia global.

Delante de esta evidencia, el Servei Català de la Salut ha aprobado el uso de Bevacizumab para el tratamiento de primera línea del cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o primario peritoneal (FIGO IIIB, IIIC y IV), en combinación con Carboplatino y Paclitaxel. (33–35).

Algoritmo 2. Tratamiento quimioterápico adyuvante en estadios avanzados.



1.1.6.3 Quimioterapia intraperitoneal

Existen estudios aleatorizados que demuestran que el tratamiento con quimioterapia intraperitoneal aumenta la supervivencia en pacientes con cirugía óptima (tumor residual <1 cm) (opción preferente).

Sin embargo, la toxicidad asociada a esta vía de administración dificulta su implantación como tratamiento estándar.

1.1.7 Pronóstico del cáncer de ovario

El estadio es el indicador pronóstico más importante, incluso en enfermedad más avanzada.

Para todos los tipos de cáncer de ovario, la supervivencia relativa a 5 años es de un 44%. Las mujeres menores de 65 años que son diagnosticadas con este cáncer tienen un mejor pronóstico que las mujeres de mayor edad. Si se encuentra el cáncer (y es tratado) antes de que se haya propagado fuera del ovario (etapas IA y IB), la tasa relativa de supervivencia a 5 años es del 92%. Sin embargo, sólo el 15% de todos los casos de cáncer de ovario se detecta en esta etapa temprana.

Las tasas de supervivencia que se presentan a continuación corresponden a los diferentes tipos de cáncer de ovario. Estas tasas provienen de la base de datos SEER (Survival, Epidemiology and End Results Program) del *National Cancer Institute (NCI)*, y se basan en pacientes que fueron diagnosticadas entre 2004 y 2010. El sistema de clasificación por etapas más reciente de FIGO se publicó en enero de 2014. Por lo tanto, las estadísticas de supervivencia basadas en esa clasificación por etapas aún no están disponibles. Estos números se basan en una versión previa del sistema de clasificación por etapas, el cual tenía diferentes y menos subetapas. Tabla 7. (36)

La enfermedad residual tras la cirugía influye en la supervivencia a 5 años: sin enfermedad residual (75%), con enfermedad residual de 1-2cm (76%) o con enfermedad de más de 2cm (56%) ($p < 0.02$).

La presencia de implantes también es un factor de riesgo independiente para recidiva (OR 3,4), aunque el factor pronóstico que parece más importante para establecer la tasa de supervivencia es la existencia de invasividad en los implantes.

La supervivencia global de las pacientes con implantes no invasivos es del 95% y baja a un 33% cuando estos son invasivos.

Otro elemento a considerar como elevador de la tasa de recidiva es la realización de una cirugía conservadora, aunque no presenta impacto finalmente en la supervivencia global.

Tabla 7. Supervivencia en función del estadio del cáncer de ovario.(36)

Estadio FIGO	Cáncer epitelial de ovario Tasa relativa de supervivencia a 5 años
I	90%
IA	94%
IB	92%
IC	85%
II	70%
IIA	78%
IIB	73%
III	39%
IIIA	59%
IIIB	52%
IIIC	39%
IV	17%

1.1.8 Métodos de valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de ovario localmente avanzado.

En pacientes que cumplen criterios de no resecabilidad de forma primaria, tras los 4 ciclos de QTNA, es posible valorar la respuesta al tratamiento neoadyuvante desde varios puntos de vista:

1. Siguiendo los criterios del *Gynecologic Cancer InterGroup* (GCIg).

Dichos criterios integran la respuesta de marcador tumoral Ca125, conjuntamente con la respuesta radiológica, siguiendo los criterios RECIST, explicados en el apartado 1.1.7.1, 1.1.7.2 y 1.1.7.3. (37,38)

2. Respuesta en función de sensibilidad al Platino.

Se define como pacientes Platino sensibles aquellas que tras finalizar el tratamiento de QT no presentan recidiva/progresión de la enfermedad en los 6 primeros meses. Por el contrario, serán resistente al Platino si recidivan los primeros 6 meses tras finalizar la QT.(39–42)

3. Respuesta al tratamiento en función de la resecabilidad en la cirugía de intervalo.

Aquellas pacientes que aunque eran irresecables de forma primaria, tras 3 ciclos de QT, es posible realizar una resección completa (R0 en el intervalo. Se definen como no resecables si se cumplen los criterios de no resecabilidad descritos, o bien si únicamente se consigue una cirugía subóptima (R1). (43–45)

4. Respuesta anatomopatológica.

Se define que existe respuesta anatomopatológica si una paciente inicialmente irresecable tras 3 ciclos de QT, en la anatomía patológica de la cirugía de intervalo no tiene enfermedad mayor de 2cm en el abdomen superior y/o si se considera se considera estadio menor o igual a FIGO IIIB. (44,46)

Se ha demostrado que la respuesta patológica en el abdomen superior es un factor pronóstico independiente en la supervivencia libre de progresión (PFS)

1.1.8.1 Criterios de valoración de la respuesta en tumores sólidos RECIST 1.1

A finales de la década de los 90, la OMS (Organización Mundial de la Salud) unificó la valoración de la respuesta y de la recidiva, el intervalo libre de enfermedad, y estableció una graduación de la toxicidad del tratamiento. En el año 2000 aparecieron los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) como modificación de los criterios de la OMS, actualizados en 2009 a la versión 1.1 (<http://www.recist.com>), que incluye la resonancia magnética (RM) y la PET con ¹⁸F-FDG como modalidades de imagen aceptadas para valorar la respuesta. **Tabla 8.** (47)

Tabla 8. Resumen comparativo de los parámetros de evaluación de la respuesta por OMS, RECIST y PERCIST.

	OMS	RECIST 1.0	RECIST 1.1	PERCIST	
Enfermedad medible	Como medir	Medida bidimensional: producto de los diámetros perpendiculares máximos	Medida unidimensional: diámetro máximo	Medida unidimensional: diámetro máximo	SUV máximo al menos 1,5 veces el de hígado o > 2 veces un ROI en la aorta torácica descendente Determinada por RECIST 1.1
	Tamaño mínimo	No se especifica tamaño mínimo	≥ 10 mm con TC helicoidal ≥ 20 mm con técnicas convencionales	≥ 10 mm con TC helicoidal o RM (no menor que el doble del espesor de corte) ≥ 20 mm en radiografía de tórax bien definida y rodeada de aire	
	Número total de lesiones	Todas las medibles	Máximo 10 lesiones y hasta 5 por órgano	Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano. Se incluyen metástasis quísticas, lesiones óseas líticas con componente de partes blandas. Normales los ganglios de eje corto < 10 mm Ganglios con eje corto ≥ 15 mm pueden ser lesión diana. No medibles los de 10 a < 15 mm Las lesiones inferiores a 10 mm.	Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano, seleccionando las de máxima captación
	Ganglios linfáticos	No se especifica	No se especifica		
Enfermedad no medible	Linfangitis, masas abdominales palpables no medibles y afectación dérmica	Lesiones óseas, enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural y pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis carcinomatosa de piel o pulmón y las masas u organomegalias abdominales identificadas en la exploración clínica no medibles por métodos de imagen		Adenopatías con eje corto ≥ 10 y ≤ 15 mm. Lesiones blásticas. Quistes simples, indeterminados o complejos. Lesiones previamente tratadas o irradiadas a menos que progresen	

La suma de los diámetros máximos de hasta 5 lesiones diana y solo 2 por órgano (RECIST 1.1) define la carga tumoral del paciente.

Para aplicar los criterios RECIST, primero hay que definir en el estudio inicial las **lesiones diana** representativas y reproducibles durante el seguimiento, teniendo en cuenta que su gran variabilidad (confluencia, fragmentación, mala definición, técnica de imagen, apreciación), y la dificultad para medirlas, como ocurre en los órganos móviles (ovario, tracto gastrointestinal), originan discrepancias intraobservador e interobservador. La valoración de la respuesta se realizará con la misma técnica de imagen empleada en el estudio inicial, constatando la duración de la respuesta. La suma de las lesiones diana del estudio basal se usará para seguir y valorar

objetivamente la respuesta. Cuando una lesión diana se fragmente durante el tratamiento se medirán sus partes, se sumarán, y se considerarán como una única lesión.

Las lesiones diana deben seleccionarse en base a su tamaño (las de mayor diámetro) y deben ser representativas en todos los órganos afectados, pero así mismo permitir mediciones reproducibles. En el caso de que la mayor no permita una medición reproducible, debe escogerse la segunda mayor lesión.

Las adenopatías son estructuras normales, visibles incluso en situaciones en las que pueden no ser de origen tumoral. Únicamente se incluirán como lesiones diana si el diámetro menor de la adenopatía es de como mínimo 15 mm. Las adenopatías habitualmente se miden en dos dimensiones por plano. En la TC habitualmente se escoge el axial, pero puede ser en otro plano. El diámetro menor en todas las medidas es el que se debe tener en cuenta.

Se debe registrar la suma de los diámetros de las lesiones dianas (el mayor para las lesiones no nodales y el menor en las adenopatías). Esta suma basal se utilizará como referencia para caracterizar la regresión del tumor.

Todas las otras lesiones (localizaciones de la enfermedad) no diana, incluyendo adenopatías tumorales no diana, también deben registrarse en el estudio basal, aunque no es necesaria la medición.

RECIST no contempla los cambios de densidad (TC) o de intensidad de señal (RM) durante el seguimiento. Las lesiones localizadas en áreas previamente irradiadas o sometidas a cualquier terapia locoregional deben considerarse lesiones no medibles, a menos que se demuestre su progresión.

Aún con sus limitaciones y excepciones, RECIST es el método radiológico sencillo, rápido y fiable más usado para valorar el tamaño tumoral, aunque en ocasiones no se correlacione bien con la situación clínica del paciente.

Definición de conceptos en RECIST 1.1.

En el estudio basal, las lesiones tumorales/adenopatías pueden ser consideradas medibles o no medibles.

Lesiones medibles:

- Las lesiones tumorales deben ser medidas como mínimo en una dimensión. Se debe registrar el tamaño mayor en el plano que corresponda, con un mínimo de 10 mm en TC (TC con grosor de como máximo 5 mm).
- Las adenopatías tumorales se consideran medibles si su diámetro menor es de 15 mm en el TC (TC con grosor de como máximo 5 mm). En el caso de las adenopatías, en el estudio basal y en el de seguimiento únicamente se considera la medida del diámetro menor.

Lesiones no medibles:

- Se incluyen en este grupo las lesiones subcentrímetras y las adenopatías/ganglios de tamaño inferior a 10-15 mm de diámetro menor.
- También forman parte de este grupo la enfermedad leptomeníngea, la ascitis, la diseminación pleural o pericárdica, la enfermedad inflamatoria mamaria, la afectación linfagítica de la piel o del pulmón, las masas abdominales o la organomegalia por exploración física.

Consideraciones especiales en la posibilidad de medición de las lesiones:

Lesiones óseas:

- La gammagrafía ósea, PET o radiografía simple no son técnicas adecuadas para medir las lesiones óseas, pero pueden ayudar a confirmar la presencia o desaparición de las mismas.
- Las lesiones líticas o mixtas lítico-blásticas, con masa de partes blandas, pueden ser consideradas medibles por TC o RM.
- Las lesiones clásticas son consideradas no medibles.

Lesiones quísticas:

- Las lesiones que cumplen criterios de quistes simples no se consideran malignas (ni las medibles ni las no medibles).
- Las lesiones quísticas metastásicas se pueden considerar medibles. No obstante, si el paciente presenta lesiones no quísticas, son preferibles que las anteriores para considerarlas diana.

Lesiones con tratamiento previo:

- Las lesiones tumorales localizadas en regiones irradiadas o en áreas con tratamiento locorregional se consideran normalmente no medibles, a no ser que esté demostrada la progresión de esa lesión.

Definición de la respuesta basada en las lesiones diana:

- **Respuesta completa (RC):** Desaparición de la enfermedad medible y la evaluable (todas las lesiones), sin que aparezcan nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas. Cualquier adenopatía patológica (diana o no) debe haber disminuido como mínimo a <10 mm en su diámetro menor.
- **Respuesta Parcial (RP):** Disminución de un mínimo de un 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando de referencia la suma basal de los diámetros.
- **Progresión (PD):** Incremento de cómo mínimo el 20% de la suma de los diámetros de las lesiones dianas, un incremento absoluto de cómo mínimo 5mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparecen nuevas lesiones o progresan las lesiones no diana.
- **Enfermedad estable (SD):** Cuando la respuesta no cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión, tomando como referencia el valor menor de la suma de los diámetros.

Se define como respuesta global (RG) a la mejor respuesta después de iniciado el tratamiento antes de que recidive/progrese la enfermedad. **Tabla 9.**

Tabla 9. Criterios de Respuesta según criterios RECIST 1.1, EORTC-PET, PERCIST y Choi.

Tipos	OMS	RECIST 1.1	EORTC-PET	PERCIST 1.0	Choi
RC	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos	Ausencia de captación ¹⁸ F-FDG, indistinguible del tejido circundante	Desaparición completa de captación de ¹⁸ F-FDG en lesiones diana medibles con actividad menor a la hepática e indistinguible del fondo vascular	Desaparición de todas las lesiones. Sin nuevas lesiones
RP	>50% disminución de la suma de las áreas	≥ 30% de la suma de los diámetros máximos	Disminución del 15-25% de SUV después de un ciclo y más del 25% después de más ciclos	Disminución al menos del 30% del SUV máximo de las lesiones diana medibles	Disminución del tamaño ≥10% o disminución de la densidad ≥15% de Unidades Hounsfield. Sin nuevas lesiones. Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable
EE	No respuesta parcial ni progresión	No respuesta parcial ni progresión	Incremento de < 25% o disminución de < 15% del SUV, sin incremento de la extensión de la captación.	Ni respuesta metabólica completa ni respuesta metabólica parcial ni progresión metabólica	No cumple criterios de RC, RP o PE. No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral
PE	≥ 25% de aumento de la suma de las áreas o aparición de una nueva	≥20% incremento de la suma de los diámetros y ≥ 5mm de incremento absoluto en la suma de diámetros	Aumento del SUV > 25%. Aumento > 20% de la extensión de la captación. Nuevas captaciones	Aumento del SUV > 30% en lesiones diana. Aumento de la extensión de la captación del tumor. Nuevas captaciones patológicas no explicables por efecto del tratamiento o infección	Aumento de tamaño ≥10% y sin criterios de RP en la densidad del tumor. Nuevas lesiones. Nódulos nuevos intratumorales o aumento de los nódulos existentes o un aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa.

Lesiones diana "demasiado pequeñas para ser medidas"

En los estudios, todas las lesiones (adenopatías o no) registradas en el estudio basal deben ser medidas para su valoración posterior, incluso si son muy pequeñas (p ej. 2 mm). En ocasiones, las lesiones o las adenopatías registradas en el estudio basal apenas se ven en el TC, y el radiólogo puede no sentirse cómodo con la medida exacta y debe reportar "demasiado pequeña para ser medida". Cuando esto ocurre, y el radiólogo considera que prácticamente ha desaparecido, puede considerar que mide 0 mm.

Si la lesión es visible pero se considera demasiado pequeña para ser medible, se le puede asignar el tamaño de 5 mm. A las medidas de lesiones potencialmente no reproducibles también se les puede asignar esta medida, para evitar falsas respuestas o progresiones.

Las lesiones pueden fusionarse o separarse después del tratamiento. Cuando las adenopatías se fragmentan entre sí, los diámetros mayores de las porciones fragmentadas deben sumarse para obtener la suma de las lesiones diana. De forma similar, si las lesiones se unen pero mantienen un plano de separación, deben medirse por separado (diámetro mayor) y sumarse. En el caso de que no exista plano de separación, se debe medir el vector del diámetro mayor.

Definición de la respuesta en lesiones no diana:

Aunque algunas lesiones diana son potencialmente medibles, no es necesario su medición y deben ser valoradas de forma cualitativa en los momentos pertinentes establecidos en el protocolo.

- **Respuesta completa (CR):** Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del marcador tumoral. Las adenopatías deben ser no patológicas <10 mm de diámetro menor.
- **Non-CR/No-PD:** Persistencia de una o más de una lesión no diana y/o mantenimiento del valor del marcador por encima del valor normal.
- **Progresión (PD):** Progresión inequívoca de lesiones no diana. Se incluye la aparición de una o varias lesiones nuevas.

Puede ocurrir que un paciente con lesiones diana medibles y no medibles presente SD o PR en las lesiones medibles pero que se objetive PD en la enfermedad no diana. Esta PD debe de ser clara: un mínimo o discreto aumento de las lesiones no diana no es suficiente como para otorgar una PD. En cualquier caso esta situación no se presenta de forma frecuente.

En otras ocasiones puede ser que un paciente presente únicamente enfermedad no medible, pero que sea candidato a entrar en ensayos clínicos fase III. Este hecho puede dificultar la valoración de la respuesta, puesto que una PD es difícil de cuantificar y objetivar en lesiones no diana. En cualquier caso, una PD en enfermedad no medible, para ser considerada como tal, debe ser inequívoca.

Nuevas lesiones

La aparición de una nueva lesión maligna debe considerarse progresión de la enfermedad. No existen criterios específicos para identificar nuevas lesiones radiológicas, aunque encontrarlas debe ser inequívoco. Por ejemplo, no se consideran las variaciones en la técnica, el cambio de modalidad o alguna lesión no tumoral. Esto es particularmente importante en pacientes en los que las lesiones iniciales presentan respuesta parcial o completa.

Una lesión que aparece en el estudio de seguimiento pero no estaba en el estudio basal se considera como una nueva lesión e indica progresión.

Si la lesión de nueva aparición es equívoca, debido a su pequeño tamaño, debe continuarse en tratamiento y re-valorarse en un estudio de seguimiento.

Si en el estudio siguiente dicha lesión se confirma como definitivamente nueva tumoral, la fecha de la progresión será la del estudio primero donde se insinúa la lesión por primera vez.

La respuesta por PET necesita mención especial. Es razonable incorporar la PET como complemento de la TC si se sospecha progresión, especialmente en caso de nuevas lesiones. Las lesiones nuevas se consideran:

- Si la PET basal era negativo y el de seguimiento positivo: se considera progresión (PD).
- Si no se dispone de PET basal, pero la PET de seguimiento es positivo:
 - Si la PET es positiva en la nueva lesión confirmada en la TC, se considera PD.
 - Si la PET es positiva en el seguimiento, pero no se confirma como nueva lesión en el TC, son necesarios otros TC de control para confirmar/descartar progresión.
 - Si la PET es positiva en una localización donde existía enfermedad por TC, que no está progresando, no se considera PD.

1.1.8.2 Definición de respuesta según Ca125

Tomando como referencia el marcador tumoral Ca125 se definen tres tipos de respuesta en el cáncer de ovario:

- **Respuesta completa por Ca125:** pacientes con Ca125 elevado antes del tratamiento (valor de Ca125 inicial sea igual o mayor de 2 veces el límite superior de la normalidad medido en 2 ocasiones con al menos 1 semana de diferencia) y normalización posterior.
- **Respuesta parcial por Ca125:** pacientes con Ca125 elevado antes del tratamiento, en las que el valor de Ca125 se reduzca en un 50% (con confirmación posterior a los 28 días).
- **Progresión por Ca125:** pacientes con Ca125 en el margen de la normalidad antes del tratamiento en los que se evidencie que el valor de Ca125 sea igual o mayor de 2 veces del límite superior de la normalidad medido en 2 ocasiones con al menos 1 semana de diferencia; o pacientes con Ca125 elevado antes del tratamiento que no se haya normalizado, en las que el valor de Ca125 sea igual o mayor de 2 veces el valor nadir alcanzado, medido en 2 ocasiones con al menos 1 semana de diferencia.

No son evaluables los valores de Ca125 en pacientes que han recibido anticuerpos murinos, a no ser que el ensayo muestre que no son influenciados los valores del Ca125 o si se ha realizado un procedimiento quirúrgico que interfiera en el peritoneo o la pleura los 28 días previos.

La fecha de progresión coincidirá con la de la primera determinación de CA125 elevado. La fecha de respuesta será la fecha de la primera determinación que pone de manifiesto una reducción del 50% del valor del Ca125.(40,48–50)

Para calcular la respuesta por Ca125 de manera adecuada, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Las muestras intervinientes y las muestras de confirmación realizadas a los 28 días deben ser menor o igual a la muestra anterior (con una variabilidad del 10%).
- Las variaciones de los niveles de Ca125 dentro del rango de la normalidad no interferirán con la definición de respuesta.
- La fecha de la respuesta es el primer momento donde se consigue la reducción del 50% del valor del Ca125.
- Los pacientes que su Ca125 inicial es menor que el doble del límite alto de la normalidad, que tras el tratamiento consiguen niveles normales, no es posible considerarlos en respuesta completa.
- En las pacientes en las que el valor del Ca125 es mayor que el doble del límite superior de la normalidad cuando comienzan el tratamiento de mantenimiento o consolidación, pueden ser evaluadas siguiendo los criterios de GCIg para Ca125. No obstante, debe tenerse en cuenta que no hay datos de validación con el Ca125 respecto a PFS (tiempo libre de progresión) o OS (supervivencia global). Son necesarias dos muestras de pretratamiento que no difieran más de 8 semanas. Si el tratamiento se administra como tratamiento de mantenimiento/consolidación, se considerará respuesta si existe una disminución del 10% del Ca125.

1.1.8.3 Valoración de la respuesta según los criterios del *Gynecologic Cancer intergroup*: integración RECIST y Ca125

A continuación se detallan las definiciones que la GCIIG recomienda en los ensayos clínicos de pacientes con neoplasia de ovario. Son criterios establecidos a partir de analizar datos de pacientes a las que se les han administrado quimioterápicos citotóxicos, pero no se han validado para tratamientos basados en dianas moleculares.

Los criterios de valoración de la respuesta fueron diseñados para recidiva de cáncer de ovario. En el caso de que se trate de la valoración del tratamiento primario en un paciente donde se han realizado QTNA y cirugía, la disminución del Ca125 puede corresponder a la respuesta por parte de ambos tratamientos y no es posible distinguir cuál de los dos tratamientos o qué porcentaje de disminución es atribuible a cada uno.

CRITERIOS INTEGRADOS CA125 Y RECIST 1.1

- **Definición de progresión al tratamiento y recurrencia tras el tratamiento teniendo en cuenta CA125 (37,42)**

La definición de progresión de la enfermedad se define por RECIST 1.1, pero también puede producirse por la elevación del valor sérico de Ca125. La progresión se suele objetivar por cambios en el volumen tumoral antes que la elevación significativa del Ca125. Este hecho es importante de cara a registrar la fecha de la progresión. Debe tomarse como progresión la fecha de la prueba o de la determinación sérica que cumpla primero el criterio.

En el caso de que la enfermedad medible disminuya de tamaño durante el tratamiento pero el Ca125 se encuentre en aumento, el paciente debe continuar el tratamiento.

Si la enfermedad medible es estable pero el Ca125 sugiere progresión, en algunos protocolos se sugiere cambiar el tratamiento, a no ser se justifique por que el tratamiento pueda estar ralentizando el incremento de Ca125.

Dado que las pacientes suelen tener diversas determinaciones de Ca125 durante el seguimiento, la fecha de la progresión puede ser varios meses previa a la aparición de

síntomas. Por este motivo, es necesario que cada protocolo defina qué se considera progresión, qué fecha se tendrá en cuenta y qué método (Ca125 únicamente, Ca125 + síntomas, RECIST).

- **Valoración de la mejor respuesta en pacientes sin enfermedad medible pero con Ca125 evaluable.**

La valoración de la respuesta debe basarse en el Ca125, en el caso de que las pacientes presenten enfermedad visible por TC pero no medible, o no sea posible su correcta valoración.

- **Valoración de la mejor respuesta en pacientes con enfermedad medible y Ca125 evaluable.**

Es necesario combinar la respuesta por Ca125 y por RECIST 1.1. **Tabla 10.**

La respuesta debe registrarse por separado por RECIST y Ca125.

En pacientes en los que la enfermedad es evaluable por ambos criterios, la fecha de la respuesta es la que primero cumpla criterios (TC o Ca125).

Se aplica el siguiente algoritmo:

- Si por RECIST es claramente una PD, incluso antes que la determinación del Ca125 a los 28 días, se asume PD.
- Si se considera PD por RECIST, pero respondedores por Ca125, se asume RP.
- Si por RECIST presenta enfermedad estable y responde por Ca125, se considerará respondedor.

Tabla 10: Integración de los criterios de respuesta RECIST y por Ca125 (37,42)

TABLE 3. Best overall response in patients with measurable disease and who are also evaluable by CA 125

Target Lesion*	Nontarget†	New Lesion	CA 125	Overall Best Response	
CR	CR	No	Normal	CR	Best RECIST 1.1 response for CR and PR also requires it to be confirmed and maintained for at least 28 days if response is primary end point
CR	Non-CR Non-PD	No	Not PD	PR	
CR	CR	No	PR but not normal	PR	
CR	NE	No	PR	PR	
PR	Non-PD or NAE	No	Not PD	PR	
NAE	Non-PD	No	PR	PR	
PD or New >28 days from CA 125 PR‡			PR	PR	
SD§	Non-PD	No	PR	PR	
SD§	Non-PD or NAE	No	Not PR and not PD	SD	
PD or New ≤28 days From CA 125 PR‡			PR	PD	
PD	Any	Yes or No	Any	PD	
Any	PD	Yes or No	Any	PD	
Any	Any	Yes	Any	PD	
Any	Any	Yes or No	PD	PD	

*Target lesions include up to 5 measurable lesions (2 per organ) as defined by RECIST 1.1.

†Nontarget lesions include ascites and peritoneal thickening which are not measurable according to RECIST 1.1.

‡Patients who have a CA 125 response that occurs more than 28 days from PD according to RECIST 1.1 are considered a PR, according to best response, but PD if the RECIST 1.1 PD is within 28 days of CA 125 response.

§The protocol should specify the minimum time interval between 2 measurements for classification as stable disease.

NE, Not evaluated; NAE, not all evaluated.

1.1.9 Medidas de duración de la respuesta al tratamiento

Según la *National Cancer Institute* (NCI) y la Guías de la *Food and Drug Administration* (FDA) se define la duración de la respuesta en diversos términos (51,52)

- **Supervivencia global (OS, overall survival)**: Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente, sin tener en cuenta la causa de la misma.
- **Supervivencia libre de progresión (PFS, Progression Free Survival)**: Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento o la randomización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Incluye el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento de la enfermedad que el paciente vive sin empeorar. En un ensayo clínico es un método válido para valorar la efectividad de un tratamiento.
- **Supervivencia libre de enfermedad (DFS o RFS: disease-free survival o relapse-free survival)**: Es el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento hasta el tratamiento primario hasta la recidiva. En los ensayos clínicos permite evaluar los nuevos tratamientos.
- **Supervivencia libre de Platino (PFI, Platinum-free interval)**: Se define como el tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia del tratamiento primario hasta la fecha de aparición de la recidiva.(53)

1.2 PET: Tomografía por emisión de positrones

La PET es una técnica de imagen de medicina nuclear en la que se utilizan radiofármacos, que permiten obtener imágenes tomográficas de procesos bioquímicos “in vivo”. (54)

Los radiofármacos están formados por un fármaco transportador y un isótopo radiactivo. El isótopo radiactivo nos permite obtener la imagen y el fármaco transportador es la parte de la molécula a estudiar.

Los isótopos emisores de positrones, tienen una vida media corta y los utilizados de forma más frecuente en medicina (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F) se sintetizan en un ciclotrón.

Existe una gran variedad de radiofármacos emisores de positrones, con diferentes aplicaciones clínicas en los campos de Oncología, Neurología y la Cardiología.

En oncología, el radiofármaco más utilizado es la ^{18}F -Fluordesoxiglucosa (FDG), que es un análogo de la glucosa, y nos informa de la actividad metabólica. Actualmente es el radiofármaco más disponible para la práctica clínica.

El primer ciclotrón fue inventado en 1930. A partir de ese momento se estudió la posibilidad de utilizar los isótopos emisores de positrones en la ciencia y la medicina. El primer tomógrafo PET data del 1974 (Phelps and Hoffman). Por último, en 1998 (Pittsburgh) se fabricó el primer prototipo integrado de PET/TC, que permitió en un único equipo y en la misma posición del paciente, obtener imágenes funcionales, morfológicas y la fusión entre ambas. (55)

1.2.1 Fundamentos físicos y tecnológicos

Es necesario tener en cuenta que, previo a la aplicación clínica, la FDG requiere la síntesis del radiofármaco emisor de positrones (^{18}F) que se realiza en el ciclotrón. Posteriormente, en un laboratorio de radiofarmacia próximo al ciclotrón, debe realizarse el marcaje de la desoxi-D-glucosa con ^{18}F y, por último, la adquisición de las imágenes en un tomógrafo PET.

El ciclotrón es un acelerador circular de partículas cargadas. Estas partículas son aceleradas mediante un campo magnético oscilatorio hasta que tienen una energía cinética suficiente como para producir reacciones nucleares al chocar con un material llamado 'blanco'. Así se forman los radionúclidos que requieren ciclotrón, y los más utilizados son: ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F . (56)

Una de las características fundamentales de los radionúclidos emisores de positrones es la vida media ultracorta. **Tabla 11.**

Tabla 11. Radionucleidos emisores de positrones con aplicación en medicina.		
Isótopo	Periodo de semidesintegración	Energía de emisión de positrón
^{11}C	20.4 min	960
^{13}N	9.96 min	1190
^{15}O	2.05 min	1720
^{18}F	109.6 min	635
^{38}K	7,6 min	2680
^{73}Se	7.1 h	1320
^{75}Br	1.6 h	1720
^{76}Br	16.1 h	3900
^{62}Cu	9.7 min	2930
^{68}Ga	35.3 min	1800
^{82}Rb	1.3 min	3320

Los positrones emitidos después de un breve recorrido en la materia se aniquilan con un electrón negativo, lo que genera como consecuencia dos fotones de alta energía (511 keV) de la misma dirección pero en sentido opuesto.

El laboratorio de radiofarmacia debe situarse adyacente al ciclotrón, debido a la corta vida media de los radioisótopos y también por protección radiológica del personal. En el laboratorio de radiofarmacia se realiza el marcaje de radiofármacos.

Como paso previo a la administración de las dosis a los pacientes es necesario realizar el control de calidad del mismo (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc...).

En la **tabla 12** se muestran algunos ejemplos de radiofármacos (57)

<i>Radiofármaco</i>	<i>Aplicación</i>
¹⁴ C)acetato	Metabolismo β-oxidativo
¹⁴ C)carfentanil	Receptores opiáceos
¹⁴ C)cocaína y análogos	Transportador de dopamina
¹⁴ C)colina	Síntesis acetilcolina
¹⁴ C)deprenilo	Sustrato MAO-B
¹⁴ C)flumazenil	Receptores benzodiazepínicos
¹⁴ C)harmina	Sustrato MAO-A
¹⁴ C)hidroxiefedrina	Innervación miocárdica
¹⁴ C)MDL-100,907	Receptores serotoninérgicos 5HT _{2A}
¹⁴ C)metilfenidato	Transportador de dopamina
<i>L</i> -(metil- ¹⁴ C)metionina	Metabolismo aminoácidos
¹⁴ C)α-metil-L-triptófano	Síntesis serotonina
¹⁴ C)nicotina	Receptores nicotínicos
N-(¹⁴ C)metilesipiperona	Receptores dopaminérgicos D ₂
¹⁴ C)NMPB	Receptores muscarínicos
¹⁴ C)palmitato	Metabolismo β-oxidativo
¹⁴ C)raclopride	Receptores dopaminérgicos D ₂
R-(¹⁴ C)rolipram	Fosfodiesterasa-4 (PDE4).
¹⁴ C)SCH 23390	Receptores dopaminérgicos D ₁
¹⁴ C)timidina	Proliferación
L-(1- ¹⁴ C)tirosina	Metabolismo aminoácidos
¹⁴ C)WAY 100635	Receptores serotoninérgicos 5HT _{1A}
¹³ N)amoniaco	Flujo sanguíneo
¹⁵ O)agua	Flujo sanguíneo
¹⁵ O)butanol	Flujo sanguíneo
¹⁵ O)CO	Pool vascular
¹⁵ O)CO ₂	Flujo sanguíneo
¹⁵ O)O ₂	Consumo de oxígeno
¹⁸ F)fluroestradiol	Receptores estrogénicos
¹⁸ F)alanserina	Receptores serotoninérgicos 5HT _{2A}
¹⁸ F)epibatidina y análogos	Receptores nicotínicos
¹⁸ F)FDG	Metabolismo glicídico
¹⁸ F)HBBG	Expresión génica
2-(¹⁸ F)fluoro-tirosina	Metabolismo aminoácidos
3-(¹⁸ F)fluoro-α-metilrosina	Metabolismo aminoácidos
N-(¹⁸ F)fluoroetilesipiperona	Receptores D ₂ ; Expresión génica
6-(¹⁸ F)FDOPA	Metabolismo dopaminérgico
6-(¹⁸ F)fluoro-L-m-tirosina	AAAD
¹⁸ F)fluoromisomidazol	Hipoxia tumoral/isquemia
¹⁸ F)fluorouracilo	Evaluación terapia antitumoral
¹⁸ F)fluoruro	Metabolismo óseo
¹⁸ F)Fluoxetina	Recaptación serotonina
¹⁸ F)FP-TZTP	Receptores muscarínicos
¹⁸ F)FTHA	Metabolismo beta oxidativo
¹⁸ F)halotano	Biodistribución anestésico
¹⁸ F)fluorotimidina	Proliferación

Los pacientes, después de esperar el periodo de incorporación del radiotrazador, se colocan en la camilla del tomógrafo PET para adquirir las imágenes. Primero se adquiere el topograma, a continuación las imágenes del TC y más tarde la PET. Estas imágenes mostraran la distribución tisular en el momento de la adquisición de la molécula inyectada. (43)

La base fundamental del **tomógrafo PET** para la detección de los radiofármacos emisores de positrones se basa en que los fotones resultantes de la aniquilación se emiten simultáneamente, en la misma dirección pero en sentido opuesto. Los detectores son de cristales inorgánicos y están ubicados en forma de anillo, de manera que los pares opuestos detectan las coincidencias. Las señales de los detectores se transmiten a circuitos independientes de amplificación y discriminación de energía y si ambos circuitos producen una señal en un intervalo de tiempo muy estrecho se considera un episodio de coincidencia (detección por coincidencia). (58)

Este episodio de coincidencia localiza la aniquilación del positrón en un punto de la línea que une los dos detectores (línea de coincidencia).

1.2.2 Fundamentos bioquímicos y fisiológicos

La FDG:

El metabolismo de la glucosa es esencial para el correcto funcionamiento de las células y está aumentado en el tejido tumoral en relación con el tejido normal sano adyacente. La FDG es el trazador más utilizado de forma general en el mundo. En realidad, la fórmula bioquímica de la FDG es la misma que la glucosa, excepto en que se le sustituye un grupo OH por el ^{18}F .

La FDG se administra por vía endovenosa. Una vez la FDG se incorpora en la célula es fosforilada por la acción de la enzima hexoquinasa y pasa a ^{18}F -FDG-6-fosfato. A partir de aquí queda atapada y no sigue la vía glicolítica. Queda en el interior de la célula un tiempo inversamente proporcional a la concentración glucosa-6-fosfatasa.

La valoración del metabolismo de la ^{18}F -FDG de las imágenes PET/TC se realiza habitualmente de forma visual y semicuantitativa. El análisis semicuantitativo está basado en índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso del paciente.

Entre los índices que relacionan la actividad de la lesión, la dosis inyectada y el peso corporal, el más utilizado es el SUV (Standardized Uptake Value), que fue descrito por Haberkorn y se define como el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor y la dosis inyectada dividida por el peso corporal. Posteriormente, Kim y colaboradores propuso calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez del peso. (59,60)

Existe una relación directa entre el aumento de la tasa glucolítica, la tasa de proliferación o el crecimiento tumoral, la histología y el grado de malignidad. (61,62)

También hay que tener en cuenta la influencia de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina sobre la captación tumoral de ^{18}F -FDG. El aumento de la glicemia se acompaña de una disminución de la captación de ^{18}F -FDG, debido a que la hiperinsulinemia genera competencia entre la glucosa y la ^{18}F -FDG en el transportador de membrana (GLUT). (56)

Existe una necesidad cada vez mayor de valorar la respuesta al tratamiento antineoplásico de forma más precoz y de forma no invasiva, especialmente con la tendencia actual de terapias

adaptadas al riesgo. En este punto se han publicado infinidad de trabajos en los que se plantea la utilidad de la PET en la valoración de la respuesta al tratamiento neoplásico, con el interés de predecir y controlar esta respuesta, y poder optimizar los protocolo de tratamiento.

1.2.3 Aplicaciones clínicas de la ^{18}F -FDG PET/TC

Las principales aplicaciones clínicas de la PET/TC con ^{18}F -FDG son en el campo de la cardiología, la neurología y fundamentalmente en la oncología.(63)

Dentro del campo de la oncología, la PET/TC ha demostrado su utilidad en las siguientes situaciones:

- **Diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad:** la determinación de forma no invasiva de la probable benignidad o malignidad de una lesión es fundamental en algunos pacientes, dado que condiciona la actitud diagnóstica y terapéutica. Frecuentemente, la lesión tumoral es accesible para la biopsia, pero existen pacientes en los que los procedimientos invasivos no están exentos de riesgos importantes.
- **Estadificación inicial:** Debido a que se trata de un estudio de cuerpo entero con elevada sensibilidad para la detección tumoral, es de gran utilidad en la estadificación inicial de numerosos tumores. Tiene especial relevancia la rentabilidad diagnóstica en la detección de metástasis.
- **Localización óptima del punto de biopsia:** Las lesiones tumorales, tanto primarias como metastásicas, no son siempre biológicamente homogéneas. Ante la necesidad de confirmar la naturaleza tumoral de estas lesiones, la PET puede ayudar a definir el lugar preciso de la biopsia o localizar la lesión más accesible
- **Valoración de la respuesta al tratamiento:** La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son los tratamientos habitualmente utilizados en oncología. La respuesta al tratamiento se valora mediante técnicas de imagen morfológicas, que están limitadas a la variación del tamaño y densidad radiológica de las lesiones. En este contexto, la PET/TC puede

aportar información funcional y metabólica. Es posible realizar una valoración de la respuesta durante el tratamiento (precoz) o al final del mismo. La información metabólica es especialmente importante en la valoración de masas residuales post-tratamiento, donde conocer si existe tumor viable es de radical importancia. (64)

- **Sospecha de recidiva:** La detección de la recidiva se fundamenta habitualmente en hallazgos clínicos, bioquímicos o bien por aumento de marcadores tumorales. La PET/TC tiene una elevada rentabilidad en la localización de la recidiva, pero también es importante en pacientes con opción a tratamiento radical.
- **Planificación de la radioterapia:** El principal objetivo de la PET/TC en la planificación de la radioterapia es contribuir a la mejor definición del volumen de tratamiento.

El impacto que la PET/TC produce en la planificación de la radioterapia incide sobre la indicación del tratamiento (curativo o paliativo), la delimitación de los contornos del volumen tumoral, la variabilidad inter-observador en la planificación geométrica y, eventualmente, sobre la eficacia terapéutica. (65)

1.3 Situación actual de la PET/TC en el cáncer de ovario

En la neoplasia de ovario se utiliza la PET/TC fundamentalmente en el caso de sospecha de recidiva. Se han publicado valores de sensibilidad del 72-100%, y de especificidad del 40-90%, con eficiencias diagnósticas hasta del 77-91%. (66–69)

En un metaanálisis con 34 artículos, publicado en 2009, se estableció que la PET/TC tiene una sensibilidad promedio de 91%, siendo mayor que en el caso del TC, RM o PET (sin TC). (70)

Limei y colaboradores, en otro metaanálisis en el 2013 sobre cáncer de ovario en sospecha de recidiva publicaron unos datos de sensibilidad 88.6%, especificidad 90.3%, razón de verosimilitud positiva 6.104 (95% CI, 3.904-9.543) y razón de verosimilitud negativa 0.122 (95% CI, 0.077%-0.192%), OR 57032(IC 95%30764-105.73). Los autores de ambos metaanálisis destacan el elevado VPP/LHR+ y el hecho de que el VPN/LHR- no es tan brillante. (68)

Existen trabajos prospectivos en recidiva de cáncer de ovario donde la PET es capaz de cambiar la estadificación en un 55-59% de las pacientes, y especialmente relevante en pacientes con marcado tumoral elevado pero pruebas de imagen negativas. (67,68)

Se ha publicado recientemente utilidad de la PET/TC en la selección de pacientes candidatas para la cirugía de rescate. (71)

Hasta ahora, las guías de actuación clínica de las principales sociedades no contemplaban la PET/TC en la estadificación inicial de pacientes con neoplasia de ovario. En las guías de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* se cita que la PET/TC podría ser de utilidad en la caracterización de pacientes con lesiones anexiales indeterminadas. (5) A finales del 2016, en las guías de la *NCCN* se ha introducido un pequeño apartado en la estadificación inicial del cáncer de ovario localmente avanzado candidatas a QTNA, donde por primera vez se plantea como opcional la realización de una PET/TC. Como novedad, en octubre del 2016 se ha publicado una Guía de actuación clínica común de la *Society of Gynecologic Oncology* y la *American Society of Clinical Oncology*, en pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado donde se plantea también como opcional el estudio con otras pruebas de imagen, y nombran como ejemplo la PET/TC o la RM con difusión. (23)

En los últimos años existen diversas publicaciones sobre la PET/TC en la estadificación inicial de la neoplasia de ovario. Castellucci mostró que puede haber un incremento en la precisión del estadio pretratamiento del 69-75% mediante PET/TC comparado con el 53-55% obtenido con la TC.(72) Fagotti y colaboradores, en un estudio prospectivo sobre la valoración de la resecabilidad en pacientes con recidiva, combinando la información de la PET/TC y la laparoscopia, consiguió un valor predictivo negativo de 88.9%, especificidad de 59.3%, valor predictivo positivo de 78.8%, sensibilidad de 95.3%, y eficiencia global de 81.4%. (73)

Risum y colaboradores concluyen que la PET/TC en la estadificación puede condicionar la migración del estadio hasta en un 45% de los casos. Los autores constatan que algunos criterios valorables PET (estadio IV por PET, afectación masiva mesentérica y exudado pleural) son variables de mal pronóstico. En este estudio se sugiere que estas variables podrían ser indicación de QTNA, aunque se deberían estudiar en ensayos clínicos. (74)

Existen muy pocos estudios publicados sobre la monitorización del tratamiento en cáncer de ovario mediante PET con ¹⁸F-FDG. La idea fundamental que se plantea es si comparar el resultado de una PET basal y otro tras QTNA podría discriminar entre pacientes respondedoras y no respondedoras, basándose entre las diferencias en el valor de SUV_{máx} y del volumen tumoral metabólico obtenidos entre el estudio basal y posterior a la QT neoadyuvante. En un estudio prospectivo, Avril mostró correlación significativa entre el cambio del SUV del estudio inicial y tras la QTNA, pero no con la respuesta por marcador tumoral Ca125, ni con la respuesta clínica según los criterios establecidos. En el subgrupo de pacientes respondedoras (aquéllas en las que presentaban una diferencia de 20% en la reducción del SUV_{máx} tras el primer ciclo y >50% tras el tercer ciclo) se consiguió un porcentaje del 33% de cirugías de intervalo macroscópicamente completas respecto el 13% en el grupo de no respondedoras, además de presentar una mayor supervivencia global respecto a las no respondedoras. (75)

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El pronóstico del cáncer de ovario localmente avanzado es malo, diagnosticándose un 60% de los casos en estadios avanzados (estadios III y IV de la FIGO), con tasas de supervivencia a 5 años que no superan el 20%.(1)

La determinación del Ca125 y Tomografía Computerizada (TC) hasta ahora han sido consideradas y utilizadas como las técnicas estándar, tanto en el estudio de extensión inicial como en la valoración de la respuesta al tratamiento.(5, 14, 35, 74)

El tratamiento estándar de la neoplasia de ovario es la cirugía de citorreducción seguida de QT basada en Platino con la adición de Taxanos. La citorreducción primaria es agresiva e incluye histerectomía, doble anexectomía, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, así como otras resecciones que se puedan considerar necesarias como la pancreatometomía parcial, resección hepática, esplenectomía o la colecistectomía. (5)

Múltiples estudios han confirmado que la citorreducción óptima es el principal factor pronóstico con impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario y han constatado que esfuerzos quirúrgicos con enfermedad residual superior a 2 cm no tienen ningún impacto. El consenso actual es que un tratamiento quirúrgico óptimo en el cáncer de ovario avanzado es aquella cirugía en la que el tumor residual es cero. (5, 6,18)

Está aceptado que en pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzada, en las que no es posible una citorreducción óptima primaria (Criterios de irreseccabilidad tabla 6), se utilice la QTNA seguida de cirugía de intervalo. El objetivo principal es obtener una reducción tumoral suficiente para conseguir una cirugía óptima, pero también disminuir la morbi-mortalidad derivada de los tratamientos quirúrgicos agresivos y, con ello, reducción de los costes derivados de las largas hospitalizaciones debidas a las complicaciones o secuelas de este tipo de cirugías. (5,23)

Con esta nueva orientación terapéutica se hace prioritario el disponer de técnicas “poco invasivas” que permitan tanto una valoración adecuada de la extensión primaria de la enfermedad, con la consiguiente entrada en protocolo de QT inmediatamente después de

obtenido el diagnóstico, así como la monitorización de la respuesta al tratamiento, a fin de valorar la reducción tumoral, volumen tumoral residual y prever la posibilidad de citorreducción óptima. (22, 41, 42, 74–76)

La laparoscopia como técnica quirúrgica mínimamente invasiva permite obtener el diagnóstico histológico, una evaluación adecuada de la extensión intraperitoneal de la enfermedad y de la posibilidad de reseccabilidad primaria o en intervalo, sin la morbilidad asociada de la laparotomía. Pero en algunas regiones de la cavidad abdominal se encuentra limitada. (79)

La PET/TC con ¹⁸F-FDG es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada en oncología, que tiene un papel fundamental en la estadificación, predicción de respuesta al tratamiento, monitorización y sospecha de recidiva en tumores de gran incidencia como la neoplasia de pulmón, la neoplasia de mama, la neoplasia de esófago o el linfoma. La principal ventaja de la PET/TC es su sensibilidad para detectar metástasis a distancia. (63)

La intención de este estudio es valorar si la PET/TC nos puede ayudar como técnica no invasiva en la estadificación inicial, con una valoración de la extensión de la enfermedad más exacta que las técnicas convencionales, y si permite valorar la posibilidad de reseccabilidad primaria. Por último, interesa evaluar si la PET/TC permite valorar de la respuesta al tratamiento QT adyuvante, así como estudiar si permite predecir la sensibilidad al Platino, la reseccabilidad en el intervalo o bien la respuesta anatomopatológica.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Evaluar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la extensión inicial, en la resecabilidad primaria y en la valoración de respuesta a QTNA en cáncer de ovario.

1. La PET/TC es superior a la TC abdomino-pélvica en la estadificación inicial de pacientes con cáncer de ovario:
 - 1.1. En la detección metástasis a distancia.
 - 1.2. En los cambios de estadios FIGO e implicaciones terapéuticas.
2. La PET/TC es mejor que la TC abdomino-pélvica en la evaluación de la resecabilidad primaria, respecto a la laparoscopia diagnóstica (gold standard).
3. Es posible realizar la valoración de la respuesta a la QTNA mediante PET/TC en pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzada (no resecables de forma primaria):
 - 3.1. Existe una variable delta (Δ) de la PET/TC que es predictora de la sensibilidad al Platino, de la resecabilidad en el intervalo y/o de la respuesta AP.
 - 3.2. La PET/TC es mejor que el método *Gynecologic Cancer InterGroup* en cuanto a predicción de la sensibilidad al Platino, de la resecabilidad en el intervalo y/o de la respuesta AP.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Establecer el rendimiento diagnóstico de la PET/TC en la extensión inicial, en la resecabilidad primaria y en la valoración de respuesta a QTNA en el cáncer de ovario.

1. Comparar la estadificación inicial obtenida mediante PET/TC con la TC:
 - 1.1. Porcentaje de pacientes con metástasis detectadas.
 - 1.2. Estadios FIGO e implicaciones terapéuticas.
2. Comparar la evaluación de la resecabilidad primaria mediante PET/TC y de la TC abdomino-pélvica, ambas respecto a la laparoscopia diagnóstica (gold standard)
3. Determinar la valoración de la respuesta a QTNA mediante PET/TC, en pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzada (no resecables de forma primaria):
 - 3.1. Mediante la disminución del SUV_{máx} (Δ SUV) como predictor de la sensibilidad al Platino, de la resecabilidad en el intervalo y/o de la respuesta AP.
 - 3.2. Comparado con el método *Gynecologic Cancer InterGroup*, y encontrar la variable mejor predictora de la sensibilidad al Platino, de la resecabilidad en el intervalo y/o de la respuesta AP.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Estadificación inicial

5.1.1 Pacientes

Entre enero del 2011 y marzo del 2013 se incluyeron 27 pacientes (edad media 62.5 años, rango 46-82) derivadas desde diferentes instituciones al Hospital Universitario de Bellvitge. Todas las pacientes disponían de TC con contraste yodado endovenoso en el que era evidente una masa sólido-quística de probable origen anexial (19 pacientes TC abdomino-pélvico, 8 pacientes TC tóraco-abdominal). A todas las pacientes se les realizó una PET/TC como estudio de extensión inicial previa a la laparoscopia diagnóstica. La adquisición de la PET/TC se realizó según el protocolo descrito en el apartado 5.4. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado específico.

Las principales características de las pacientes se recogen en la **tabla 13**.

Tabla 13. Características de los pacientes Grupo número 1		
		Media (Rango)
Edad		62.5(46-82) años
Ca125		587(15-2280) UI
		Nº de Pacientes
FIGO inicial	II	3
	III	17
	IV	7
Histología	Seroso	25
	Endometriode	1
	Mixto (serosos+células claras)	1
Origen del tumor	Anexial	25
	Peritoneal	2
Tratamiento primario	Cirugía primaria	10
	Quimioterapia neoadyuvante	17

Clasificación de la FIGO del 2009 (7)

5.1.2 Análisis de la imagen PET/TC y definición de las variables

La laparoscopia diagnóstica y el análisis anatomopatológico de confirmación fueron considerados el “gold standard” para determinar la diseminación intraabdominal y extraabdominal.

En las imágenes de la PET se calcularon de forma semiautomática los valores del SUV_{máx} del tumor primario (SUV_{primario}) y la lesión más activa de todo el estudio (SUV_{Global}), así como el MTV (volumen metabólico tumoral) de cada paciente. Se utilizó la fórmula habitual de SUV_{máx}:

$$SUV = \frac{r}{(a'/w)}$$

Donde r es la concentración del trazador [kBq/ml] medida en la región de interés (ROI), a' es la dosis inyectada de trazador corregida por decaimiento [kBq], y w el peso del paciente [g].(80)

Se consideraron positivas en la PET/TC las lesiones y/o adenopatías que presentaban un grado de actividad metabólica de SUV_{máx} igual o superior a 2.5 g/ml.

De cada paciente se registraron los datos de cada una de las imágenes patológicas (localización, diámetro máximo y SUV_{máx}) del tumor primario, de las adenopatías regionales, y de las metástasis peritoneales y a distancia. Así mismo se registraron los hallazgos descritos en los informes de TC.

El volumen metabólico tumoral (MTV) se obtuvo como la suma de vóxeles resultante de la delimitación automática de contornos volumétricos para cada lesión, tomando como referencia el 42% del valor de intensidad de actividad metabólica máxima. (81)

También se registró el número de áreas del peritoneo con metástasis peritoneales (un punto por área con metástasis. Puntuación del 0 al 7: pelvis, gotiera paracólica derecha, gotiera paracólica izquierda, región perihepática, subfrénica izquierda, mesenterio y omento). Así mismo, también se registró el valor de Ca125 previo al tratamiento.

Se registraron los cambios de la FIGO inicial, la intención terapéutica antes y después de la PET/TC, así como un seguimiento mínimo de 8 meses de las pacientes (excepto en el caso de muerte).

5.1.3 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS statistics versión 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU).

Se calcularon los parámetros estadísticos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, exactitud diagnóstica para la detección de adenopatías regionales y metástasis peritoneales y metástasis a distancia de la TC y la PET/TC.

Las características de las pacientes (Ca125, MTV, SUVmáx, número de metástasis peritoneales, PFS y PFI) con y sin metástasis a distancia detectadas por la PET/TC se compararon mediante el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para las variables continuas.

Se calculó el porcentaje de cambio de la FIGO y de la intención terapéutica atribuibles a la PET/TC (respecto a la TC inicial).

5.2 Valoración de la resecabilidad primaria

5.2.1 Pacientes

Se incluyeron en este estudio las mismas pacientes del apartado 5.1, un grupo de 27 mujeres con sospecha de cáncer de ovario (edad media 62.5 años, rango 46-82) derivadas desde diferentes instituciones al Hospital Universitario del Bellvitge. Todas las pacientes disponían de TC con contraste yodado endovenoso en el que era evidente una masa sólido-quística de probable origen anexial (19 pacientes TC abdomino-pélvico, 8 pacientes TC tóraco-abdominal). A todas las pacientes se les realizó una PET/TC como estudio de extensión inicial previo a la laparoscopia diagnóstica (1-3 semanas de diferencia entre ambas pruebas diagnósticas) siguiendo el protocolo descrito en el apartado 5.4. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado específico.

5.2.2 Laparoscopia diagnóstica

Para la estadificación inicial laparoscópica se utilizaron 2 o 3 accesos suprapúbicos. Se consiguió el neumoperitoneo insuflando CO₂. Durante la laparoscopia se evaluaron todas las áreas abdominales posibles y se valoró la posibilidad de resecabilidad primaria, siguiendo los criterios de irresecabilidad de la **tabla 6**. También se tomaron muestras de las ascitis y de las lesiones peritoneales para el posterior análisis anatomopatológico.

5.2.3 Análisis de la imagen PET/TC y definición de las variables

Para el análisis de la valoración de la resecabilidad se creó un registro especial para los hallazgos abdominales de la TC y la PET/TC, así como de la confirmación histopatológica resultante de la laparoscopia diagnóstica. El campo de estudio escogido de la PET/TC y de la TC comprendía desde la cúpula hepática hasta el suelo pélvico. Se incluyeron así mismo los posibles hallazgos en la pleura diafragmática tanto en la TC como en la PET/TC.

La laparoscopia diagnóstica y el análisis anatomopatológico de confirmación fueron considerados el “gold standard” para determinar la diseminación intraabdominal (adenopatías regionales y metástasis peritoneales).

La enfermedad de cada paciente fue considerada como resecable o no resecable en función de los hallazgos de la laparoscopia diagnóstica, teniendo en cuenta los criterios de no resecabilidad descritos en la **tabla 6**. La presencia de un único criterio de la lista ya fue considerada enfermedad no resecable.

Los hallazgos concordantes entre la TC y la PET/TC y la laparoscopia diagnóstica fueron considerados verdaderos positivos y negativos respectivamente. Se realizó un seguimiento mínimo de 8 meses en cada paciente (excepto en caso de exitus).

En caso de adenopatías hipermetabólicas patológicas extraabdominales o metástasis a distancia, se realizó biopsia cuando fue posible. En los casos en los que no fue posible la confirmación histopatológica (p ej. metástasis a distancia subcentrímetricas, imposibilidad de realización de linfadenectomía paraaórtica durante el intervalo...) se consideraron como tumorales las lesiones y /o adenopatías que en ausencia de signos clínicos y analíticos de proceso inflamatorio/infeccioso, tras la QT (ya fuera tras 4 ciclos de tratamiento neoadyuvante o final del tratamiento), hubiesen desaparecido o reducido su tamaño y/o metabolismo.

El tratamiento se escogió en función fundamentalmente de la laparoscopia diagnóstica y la situación clínica de las pacientes. En ocasiones los hallazgos de la PET/TC contribuyeron también en la decisión terapéutica. En los casos en los que la laparoscopia no encontraba criterios de irresecabilidad (tabla 6), a las pacientes se les realizaba cirugía completa primaria. En las pacientes consideradas no resecables, únicamente se tomaron biopsias múltiples del peritoneo y se trataron con QTNA (3 o 4 ciclos) seguidos de cirugía de intervalo.

5.2.4 Análisis estadístico

El grado de acuerdo entre las técnicas de imagen que estudiamos (TC abdomino-pélvico y los hallazgos abdominales de la PET/TC respecto a la laparoscopia diagnóstica) fue analizado con el coeficiente de Kappa de Cohen. Se tomó como referencia la **tabla 14** donde aparece el valor del coeficiente Kappa de Cohen que expresa la fuerza de concordancia entre dos pruebas: (82)

Tabla 14. Valoración del Índice Kappa	
Valor de k	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

5.3 PET/TC en valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

5.3.1 Pacientes

Se han seleccionado 26 pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado, consideradas no resecables de forma primaria. En la **tabla 15** se describen las características más importantes de este segundo grupo. A todas estas pacientes se les realizó una PET/TC inicial pretratamiento (PET1) y una PET/TC de control tras 4 ciclos de QTNA (PET2). Se realizó un seguimiento mínimo de 8 meses en cada paciente (excepto en caso de exitus). El protocolo de adquisición de la PET/TC es el descrito en el apartado 5.4.

		Media (rango) años
Edad		60.44 (45-81)
		Nº de Pacientes
FIGO inicial por PET/TC	III	9
	IV	17
Histología	Seroso	24
	Células claras	1
	Endometriode	1
Tratamiento primario	Quimioterapia neoadyuvante	26

5.3.2 Análisis de la imagen PET/TC y definición de las variables

Mediante la estación de trabajo PET/TC dedicada AW workstation (GE Healthcare) se han obtenido los valores del volumen metabólico tumoral (MTV), SUV_{máx} del tumor primario (SUV_{Primario}) y el mayor valor de SUV_{máx} tumoral del estudio (SUV_{Global}), tanto en la PET1 y como en la PET2. También se ha determinado el valor del marcador tumoral Ca125 en los días previos al PET1 y se ha repetido la operación en los días cercanos al PET2. Se ha calculado el valor porcentual de la diferencia de todas las variables: Δ MT, Δ MTV, Δ SUV_{global} y Δ SUV_{primario} siguiendo la siguiente fórmula:

$$\Delta = \frac{\text{PET2} - \text{PET1}}{\text{PET1}}$$

Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado específico y disponen de cómo mínimo 8 meses de seguimiento tras la finalización del tratamiento. Se calcularon los valores de PFS y PFI de cada paciente.

Se utilizaron los criterios del GCIg que integran el marcador tumoral Ca125 y los criterios RECIST 1.1, descritos en el apartado 1.1.7. Se definieron según los criterios del GCIg como respondedoras (las que presentaban respuesta completa o parcial) y no respondedoras (en el caso de estabilidad o progresión tumoral).

Así mismo, se consideraron sensibles al Platino aquellas pacientes que no presentaban recidiva los 6 primeros meses en el registro seguimiento clínico. Por otro lado, se consideraron resistentes al Platino aquellas pacientes que presentaron recidiva durante los 6 primeros meses documentada clínicamente, tras la finalización del tratamiento.

Se definieron como resecables en el intervalo aquellas pacientes irresecables de forma primaria, que tras 3 ciclos de QT fue posible realizar la cirugía de intervalo, alcanzando resección completa (R0). Se consideraron no resecables las pacientes que cumplían los criterios de resecabilidad descritos en la **tabla 6**, o bien en las que únicamente se consiguió una cirugía subóptima (R1). (43,44)

Se consideraron que presentaban respuesta anatomopatológica aquellas pacientes inicialmente irresecables que, tras 3-4 ciclos de QT, en la anatomía patológica de la cirugía de intervalo no presentaban enfermedad mayor de 2cm en el abdomen superior y/o bien el resultado definitivo de anatomía patológica fue un estadio yp inferior o igual a IIIB. (44,46)

5.3.3 Análisis estadístico

Se ha construido un modelo de regresión logística de cada variable por separado (GCIG, Δ MT, Δ MTV, Δ SUVGlobal y Δ SUVprimario) para analizar su capacidad de predecir de la sensibilidad al Platino, la respuesta anatomopatológica y la resecabilidad en el intervalo. Cada variable se ha analizado construyendo una curva ROC. En aquellas variables que han resultado ser predictoras ($p < 0.05$) se ha calculado el punto de corte óptimo, siguiendo la fórmula del Índice de Youden:

$$J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$$

Se compararon los valores de PFS y PFI entre los pacientes considerados sensibles al Platino (recidiva ≥ 6 meses) con los resistentes al Platino (recidiva < 6 meses) mediante el test U de Mann-Whitney.

5.4 Protocolo de adquisición de la PET/TC

Los estudios PET/TC se realizaron con un equipo Discovery ST (GE Healthcare, Waukesha, WI). A todas las pacientes se les indicó ayunas de como mínimo 6 horas. Los niveles de glucosa fueron en todos los casos menores de 150 mg/dL en el momento de la inyección de la FDG (3.7 MBq/kg). El periodo de incorporación fue entre 90 y 120 minutos. Se realizó la administración endovenosa de furosemida (10-20 mg) una hora antes de la adquisición del estudio, para reducir la concentración de FDG en el tracto urinario.

El protocolo de adquisición diseñado se componía de un estudio TC de cuerpo entero sin contraste yodado oral ni endovenoso (140 kV y 80 mA) y posteriormente la adquisición de PET de cuerpo entero (modo 3D, AQ 2-3 minutos FOV en función del peso). En algunas ocasiones se realizaron también adquisiciones tardías abdomino-pélvicas.

Las imágenes de TC se utilizaron para la corrección por atenuación de las imágenes PET de emisión, mediante método iterativo (OSEM). El análisis de las imágenes, incluyendo el cálculo del SUV de las lesiones, se realizó en la estación de trabajo con software dedicado AW workstation (GE Healthcare).

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

6. INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

6.1. Estadificación inicial

6.1.1 Hallazgos de la PET/TC comparado con la TC: tumor primario, adenopatías regionales y metástasis peritoneales

En el grupo de pacientes número 1, las masas anexiales fueron todas FDG-positivas en la PET/TC (el componente sólido); La mayoría resultaron adenocarcinomas serosos de alto grado de malignidad, con un SUV_{máx} promedio = 12.34 g/ml (3.7-26); Diámetro Máximo promedio=82.18mm, Rango 34-200.

La PET/TC detectó adenopatías hipermetabólicas metastásicas regionales según la FIGO 2009 (paraaórticas, pélvicas o inguinales) en 13 pacientes (una de ellas falso positivo), mientras que la TC únicamente en 8 pacientes (también con una paciente falso positivo). Esta diferencia en la detección de adenopatías tumorales en la mayoría de casos (4 pacientes) fue debido a que la PET/TC detectó enfermedad tumoral en ganglios subcentrímetros con hipermetabolismo patológico (no considerados patológicos en la TC).

La PET/TC detectó nódulos peritoneales hipermetabólicos metastásicos en 26 pacientes, y la TC en 25 pacientes (incluyendo la TC un falso positivo). Los resultados de la anatomía patológica confirmaron carcinomatosis en las 26 pacientes detectadas en la PET/TC. **Tabla 16.**

Tabla 16. Hallazgos de la PET/TC y la TC. Número de pacientes.	TC diagnóstico inicial	PET/TC	Confirmación		
			AP	Seguimiento	Total
Masa Primaria	27	27	27	-	27
Adenopatías regionales	8(1FP)	13(1FP)	15	-	15
Metástasis peritoneales	25(1FP)	26	26	-	26
Metástasis a distancia	7(4FP)	12(1FP)	3	8	11

FP: Falso positivo, AP:Anatomía patológica.

En la **tabla 17** se presentan los datos del análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, de verosimilitud y exactitud diagnóstica para la PET/TC y la TC para la detección de adenopatías regionales, metástasis peritoneales y a distancia.

Tabla 17. Parámetros estadísticos de la TC y la PET/TC.

Tabla 17	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa	Exactitud diagnóstica
Adenopatías regionales							
TC	46.66%	91.66%	87.5%	57.89%	5.59	0.58	66.66%
PET/TC	80%	91.66%	92.3%	78.57%	9.59	0.21	85.18%
Metástasis peritoneales							
TC	92.30%	0	96%	0	0.92	No calculable	88.88%
PET/TC	100%	100%	100%	100%	No calculable	0	100%
Metástasis a distancia							
TC	27.27%	75%	42.8%	60%	1.09	0.96	55%
PET/TC	100%	93.75%	91.6%	100%	16	1.06	96.29%

6.1.2 Hallazgos de la PET/TC comparado con la TC: metástasis a distancia

6.1.2.1 Localización de las imágenes sospechosas de metástasis por PET/TC

La PET/TC detectó correctamente lesiones (y/o adenopatías extraabdominales) hipermetabólicas sospechosas de metástasis a distancia en 11/27 pacientes (40.74%), generalmente en forma de adenopatías supradiaphragmáticas (9/11 pacientes). La localización más frecuente de las adenopatías supradiaphragmáticas fue el mediastino, seguido de la región supraclavicular y la región de la cadena mamaria interna. **Tabla 18.**

La afectación metastásica más frecuente (fuera de las adenopatías supradiaphragmáticas) fue pleural (7 pacientes), y con menor incidencia (una paciente en cada ocasión) hepática, pericárdica y ósea.

La afectación metastásica a distancia fue posible confirmarla histopatológicamente en 3 de 11 pacientes. En las 8 pacientes restantes, no fue posible realizar la biopsia debido fundamentalmente a su tamaño subcentrímetro y/o bien a su difícil acceso para la punción. No obstante, tras la quimioterapia se observó desaparición o bien disminución de tamaño y metabolismo en todas estas lesiones, interpretándolo como respuesta al tratamiento.

La PET/TC presentó un único paciente falso positivo en forma de múltiples adenopatías mediastínicas hipermetabólicas bilaterales, de origen reactivo en relación con una bronquitis reciente. Estas adenopatías se mantuvieron sin cambios en el control PET/TC realizado tras la quimioterapia (persistiendo hipermetabólicas y de tamaño similar, con marcador tumoral negativo).

La TC detectó correctamente 3 pacientes con metástasis a distancia:

- Una paciente con metástasis óseas, adenopatías supraclaviculares y mediastínicas.
- Una paciente con metástasis en el pericardio, en la pleura y múltiples adenopatías en la mamaria interna, región supraclavicular y el mediastino.
- Una paciente con una única lesión hepática.

La TC mostró 4 falsos positivos para metástasis localizadas en una glándula suprarrenal, una adenopatía subcarinal y dos lesiones en el parénquima hepático. Estas 4 imágenes fueron FDG negativas, mientras que el tumor primario era positivo. Se concluyó, tras el seguimiento y los estudios con pruebas complementarias, que correspondían a un adenoma suprarrenal, una adenopatía subcarinal inflamatoria y dos hemangiomas hepáticos respectivamente.

Tabla 18. Localización de imágenes sospechosa de metástasis y número de pacientes en cada una de ellas.				
M0/M1	Total pacientes	Núm. de pacientes por localización		
M0	16	1 Falso positivo (adenopatías mediastínicas hipermetabólicas en relación a un proceso infamatorio pulmonar y que no se modificaron tras el tratamiento)		
M1	11	9	2 Adenopatías supradiafragmáticas exclusivamente	Localizaciones de las adenopatías supradiafragmáticas (9 pacientes): <ul style="list-style-type: none"> • Mediastino • Supraclavicular • Mamaria interna • Axila
			1 Hueso con adenopatías supradiafragmáticas	
			5 Pleura con adenopatías supradiafragmáticas	
			1 Pleura, pericardio y adenopatías supradiafragmáticas	
		2	1 Pleura exclusivamente	
	1 Hígado exclusivamente			
Total	27			

M1: Con imágenes hipermetabólicas sugestivas de metástasis a distancia por PET/TC. M0: Sin M1.

6.1.2.2 Comparación entre pacientes con y sin imágenes sospechosas de metástasis por PET/TC

En el análisis comparativo realizado entre las pacientes con y sin metástasis a distancia detectadas con la PET/TC, no existían diferencias estadísticamente significativas entre SUV_{máx} del primario, MTV o el valor de Ca125. No obstante, si existían diferencias significativas en el número de áreas con metástasis peritoneales, presentando mayor extensión de la infiltración peritoneal tumoral las pacientes con metástasis a distancia. Los datos se resumen en la **tabla 19**.

Tabla 19. Comparación de variables cuantitativas basadas en los hallazgos de la PET/TC de pacientes con metástasis a distancia (M1) y sin metástasis a distancia (M0).

Tabla 19. Variables analizadas entre las pacientes M1 y M0 por PET/TC	M0 (n=14 pacientes)		M1(n=12 pacientes)		Significación (Valor de p)
	Mediana	DE	Mediana	DE	
Ca125 (UI)	290	628.49	815	638.67	0.05 ns
MTV (mm ³)	83.42	73.95	93.40	143.44	0.41 ns
SUV _{máx} (g/ml)	14.75	11.83	10.96	6.11	0.34 ns
Nº de áreas con metástasis peritoneales	4.5	2.63	5.5	2.35	0.04

DE: Desviación estándar

Cabe destacar que existe un porcentaje mayor de pacientes con adenopatías supradiaphragmáticas en el grupo de pacientes no resecables (50%, 8/16) respecto al grupo de pacientes resecables (27.27%, 3/11).

Las pacientes que presentaban adenopatías supradiaphragmáticas o lesiones hipermetabólicas sospechosas de metástasis a distancia presentaron un PFS y un PFI menores que las pacientes sin estos hallazgos patológicos en la PET/TC, aunque sin alcanzar valores significativos. **Tabla 20**.

Tabla 20. Valores de PFS y PFI en función de las pacientes presentaban metástasis o no en la PET/TC					
		Nº pacientes	Media(rango)meses	Desviación estándar	Significación Valor de p
PFS	M0 por PET/TC	16	18.33(6-45)	10.87	0.09 ns
	M1 por PET/TC	11	12.50(7-24)	4.70	
PFI	M0 por PET/TC	16	13.78(2-37)	10.43	0.06 ns
	M1 por PET/TC	11	7.25(1-18)	5.52	

6.1.3 Cambios en la estadificación de la FIGO y cambios en el manejo terapéutico condicionados por la PET/TC.

6.1.3.1 Cambios en la FIGO de la PET/TC respecto a la TC

En la **tabla 21** se recogen los cambios en la estadificación de la FIGO y en el tratamiento que resultaron de la PET/TC.

La PET/TC respecto a la TC de estadificación inicial cambió la FIGO en 16/27 (59.25%) de las pacientes. En 11/16 pacientes la PET/TC aumentó el estadio por metástasis peritoneales no sospechadas (3 pacientes) o por metástasis a distancia (8 pacientes). En 5/16 pacientes la PET/TC disminuyó el estadio, debido a que presentaban lesiones sospechosas de metástasis en la TC con PET/TC negativa (2 lesiones hepáticas, 1 adenopatía mediastínica, una lesión suprarrenal y metástasis peritoneales). En 11 pacientes la TC y la PET/TC presentaron resultados idénticos.

FIGO inicial por TC	FIGO con PET/TC	Nº Pacientes	Cambio de la FIGO		Cambio en la intención del tratamiento	
					No	SI
II	IIIC	3	Aumento del estadio	11	2	1
IIIC	IV	8			4	4
IIIC	IIIC	8	Sin cambios	11	8	0
IV	IV	3			2	1
IIIC	II	1	Disminución del estadio	5	1	0
IV	IIIC	4			3	1
		27		27	20	7

Clasificación de la FIGO del 2009.

6.1.3.2 Cambios en el tratamiento condicionados por la PET/TC respecto a la TC

Diez pacientes se trataron con cirugía primaria de citorreducción. Las restantes 17 pacientes se trataron inicialmente con QTNA (en dos de ellas la cirugía de intervalo no fue posible). **Tabla 13.**

Globalmente, la implementación de la FDG-PET/TC modificó la intención terapéutica respecto a la intención inicial según la TC, en 7/27 (25.9%): En 1 paciente con una lesión sospechosa de metástasis por TC, como la PET/TC fue negativa, se consideró no metastásica y se trató con cirugía primaria; las 6 pacientes restantes recibieron QTNA (5 pacientes por metástasis a distancia detectadas por PET y 1 paciente por enfermedad peritoneal no resecable).

La biopsia de confirmación de las lesiones hipermetabólicas sospechosas de metástasis en la PET/TC fue posible únicamente en 3 de 11 pacientes. A pesar de ello, la mayoría de las pacientes con metástasis extraabdominales en la PET tenían enfermedad abdominal no resecable por laparoscopia (9/11), por lo que no condicionaba un cambio en la actitud terapéutica (todas tratadas con QTNA). Únicamente en dos pacientes se dio la situación de presentar en la PET/TC adenopatías hipermetabólicas extraabdominales (prepericárdicas o en la cadena mamaria interna), de tamaño subcentrímetro y no accesibles a biopsia. En estos dos casos las pacientes fueron tratadas con cirugía primaria, con resección completa de la enfermedad abdominal.

6.2 Resecabilidad primaria: TC y PET/TC comparado con la laparoscopia

6.2.1 Valoración de resecabilidad por laparoscopia

En el estudio de resecabilidad realizado en el grupo de pacientes número 1, 11 pacientes se consideraron resecables por el análisis laparoscópico, mientras que 16 se consideraron no resecables de forma inicial. Una de las pacientes consideradas resecables por laparoscopia presentaba diseminación a distancia detectada en la TC y la PET/TC, en forma de adenopatías supradiaphragmáticas (mamaria interna, mediastino y supraclavicular), implantes metastásicos en la pleura y el pericardio. Se definió cómo paciente discordante entre la imagen y la laparoscopia. Dado que se consiguió confirmación de la afectación extraabdominal por punción de líquido pericárdico (positivo para adenocarcinoma) se eligió QTNA como primer tratamiento. El resto de pacientes resecables por laparoscopia se trataron con cirugía primaria. Todas las pacientes consideradas como no resecables por laparoscopia se trataron con QTNA. Posteriormente se pudo realizar cirugía de intervalo completa en 15 pacientes. En dos pacientes no fue posible la cirugía por progresión durante la QTNA.

6.2.2 Valoración de la posibilidad de Resecabilidad primaria: TC abdominal comparado con la laparoscopia

La TC abdominal fue concordante con el estadio quirúrgico en el 70.4% de los pacientes (19/27). La TC no encontró criterios de irresecabilidad en 15 de los 27 pacientes. Nueve de estas 15 pacientes resultaron verdaderamente resecables por laparoscopia. Seis pacientes se consideraron no resecables por laparoscopia debido a la evidencia de afectación peritoneal masiva, no descrita como tan extensa en la TC.

Dos pacientes fueron clasificadas como no resecables por TC, por encontrar lesiones sospechosas de metástasis a distancia: La primera paciente presentaba una lesión hepática, que resultó un adenoma y por tanto se consideró factible la cirugía primaria (falso negativo para la TC). La segunda paciente es la paciente descrita como discordante entre la imagen y la laparoscopia, que

presentaba en la TC derrame pleural sospechoso (confirmado como positivo para células malignas) y adenopatías mediastínicas, a pesar de que era resecable la enfermedad abdominal desde el punto de vista laparoscópico. Esta paciente se trató con QTNA, seguida de cirugía de intervalo.

Tabla 22. Tabla de contingencia Resecabilidad: TC abdominal vs Laparoscopia

		Laparoscopia		Total de pacientes
		No Resecable	Resecable	
TC	No Resecable	10	2	12
	Resecable	6	9	15
Total		16	11	27

Tabla 23. Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	0.419	0.165	2.277	0.023
N de casos válidos		27			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa. b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

El índice Kappa de coincidencia entre la TC y la laparoscopia diagnóstica fue del 0.419 (Error típico asintótico =0.165). Este resultado representa un acuerdo moderado. **Tabla 22 y 23.**

6.2.3 Valoración de resecabilidad primaria: PET/TC abdominal comparado con la laparoscopia

La PET/TC fue concordante con el estadio quirúrgico en el 85.18% de los casos (23/27: 15 pacientes resecables y 8 no resecables). **Tabla 24.**

De los 9 pacientes considerados resecables por PET, en realidad lo eran verdaderamente 8 por laparoscopia, que son los que se trataron finalmente con cirugía primaria. Hubo una paciente que la PET lo consideró resecable, pero se detectó enfermedad peritoneal metastásica miliar por laparoscopia, mucho más extensa que la que se evidenciaba por PET/TC.

Las 15 pacientes no resecables por PET/TC y laparoscopia fueron tratadas con QTNA.

Hubo tres casos en los que la PET/TC los clasificó como no resecables por detectar implantes pleurales (dos casos) o implantes peritoneales en la región subfrénica: El primero (nombrado previamente como la paciente discordante entre imagen y laparoscopia) presentaba múltiples implantes pleurales y pericárdicos, adenopatías mediastínicas y pero también infiltración mesentérica extensa. Esta paciente fue tratada con QTNA, seguida de cirugía de intervalo. La segunda paciente presentaba implantes pleurales y adenopatías en la cadena mamaria interna hipermetabólicas tumorales. En este caso, ante la imposibilidad de confirmación por biopsia, se escogió la cirugía primaria como tratamiento de elección. En la tercera paciente, la PET/TC detectó hipermetabolismo patológico en adenopatías prepericárdicas y extensa afectación metastásica peritoneal, incluso en la región subfrénica. En esta ocasión se realizó un gran esfuerzo quirúrgico y se resecó toda la enfermedad peritoneal.

		Laparoscopia		Total de pacientes
		No Resecable	Resecable	
PET	No Resecable	15	3	18
	Resecable	1	8	9
Total		16	11	27

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	0.684	0.144	3.600	0.00
N de casos válidos		27			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa. b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

El índice Kappa de coincidencia de la PET/TC y la laparoscopia diagnóstica fue del 0.684 (error asintótico típico=0.144). Estos resultados representan un buen acuerdo. **Tablas 24 y 25.**

6.3 Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

De las 26 pacientes del grupo de pacientes número 2, 13 presentaron recidiva los primeros 6 meses tras la finalización del tratamiento (resistentes al Platino) y 13 pacientes no recidivaron los 6 primeros meses (sensibles al Platino).

Los valores de PFS y PFI fueron significativamente menores en las pacientes consideradas resistentes, respecto a las pacientes consideradas sensibles.

En la tabla 26 se recogen los valores de PFS y de PFI en cada grupo.

Tabla 26. Valores de PFS y PFI según la sensibilidad al Platino.		Nº de pacientes	Media (Rango) meses	Desviación estándar	Significación Valor de p
PFS	Resistentes (Recidiva<6 meses)	13	8.54 (5-12)	1.85	0.00
	Sensibles (Recidiva≥6 meses)	13	15.38 (8-24)	4.46	
PFI	Resistentes (Recidiva<6 meses)	13	2.92 (1-5)	1.65	0.00
	Sensibles (Recidiva≥6 meses)	13	10.46 (6-18)	4.59	

En el momento de la cirugía de intervalo fue posible la resección completa óptima en 20 pacientes. En las 6 pacientes consideradas no resecables en el intervalo una se operó, quedando enfermedad macroscópica (R1), y el resto de pacientes no se intervinieron (2 por mal estado general y 3 por imposibilidad de conseguir una resección completa R0).

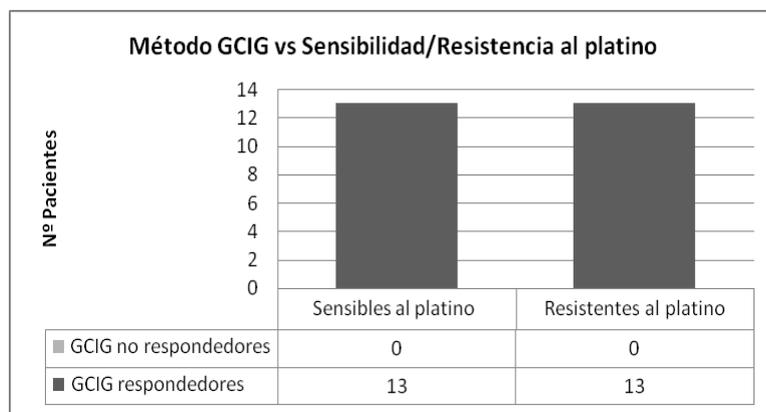
Entre todas las pacientes, únicamente 6 presentaron disminución del estadio FIGO en la anatomía patológica tras el tratamiento de QTNA: una paciente quedó con respuesta completa (ypTONOM0), 2 pacientes pasaron a estadio IIIA y 3 pacientes estadio IIIB.

6.3.1 Valoración de la respuesta según los criterios del *Gynecological Cancer Intergroup* (Integración RECIST y Ca125)

6.3.1.1 GCIG tomando como referencia la Sensibilidad/resistencia al platino

Según los criterios CGIG, todas las pacientes quedan clasificadas como respuesta parcial (respondedoras), aunque en realidad el 50% de ellas (n=13) recidiva durante los 6 primeros meses tras finalizar el tratamiento QT.

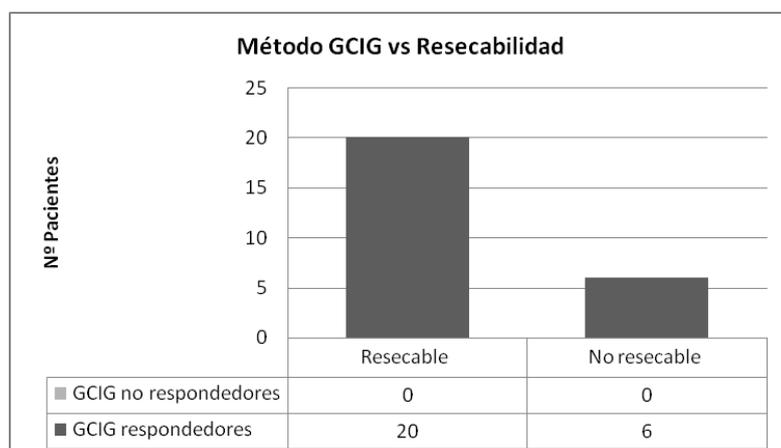
Gráfico 1. Respuesta mediante criterios *GCIG* respecto a la sensibilidad al Platino.



6.3.1.2 GCIG tomando como referencia la resecabilidad en el intervalo

Si valoramos el método *GCIG* con respecto a resecabilidad, existen un 23% de pacientes (n=6) consideradas respondedoras, pero que no son resecables en el intervalo.

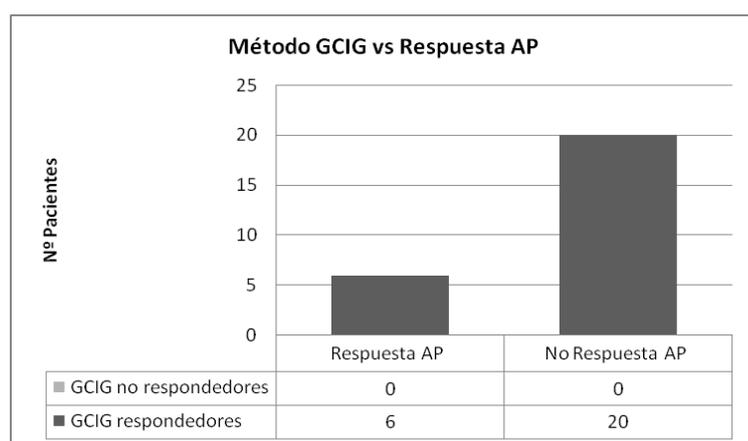
Gráfico 2. Respuesta mediante criterios *GCIG* respecto a la resecabilidad en el intervalo.



6.3.1.3 GCIG tomando como referencia la respuesta desde el punto de vista anatomopatológico

Si utilizamos el método *GCIG* para valorar la respuesta AP, existe un 76.92% de pacientes (n=20) consideradas respondedoras por *GCIG*, pero que no presentan respuesta desde el punto de vista AP.

Gráfico 3. Respuesta mediante criterios *GCIG* vs respuesta AP.



6.3.2 Valoración de la respuesta mediante marcador tumoral Ca125

6.3.2.1 Decremento porcentual del marcador tumoral Ca125 (Δ MT) respecto a la sensibilidad al platino

En la **tabla 27** se observa la comparación de la variable diferencia porcentual de disminución del marcador tumoral (Δ MT) entre el grupo de los pacientes Platino resistentes y el grupo de los Platino sensibles.

La regresión logística muestra que no existen diferencias significativas entre las pacientes sensibles y las resistentes al Platino en cuanto a la variable Δ MT ($p=0.79$).

Tabla 27. Δ MT vs Sensibilidad/Resistencia al Platino	Nº pacientes	Valor de Δ MT (%)				Significación
		Media	Mediana	Desviación típica	Rango	
Platino sensibles	13	79.25	94.44	42.67	-60- 99.12	p=0.79 ns
Platino resistentes	13	82.42	85.89	15.02	45.33-96.55	

Gráfico 4. Δ MT vs sensibilidad/resistencia al Platino. A la derecha la distribución de la población. A la izquierda la curva ROC.

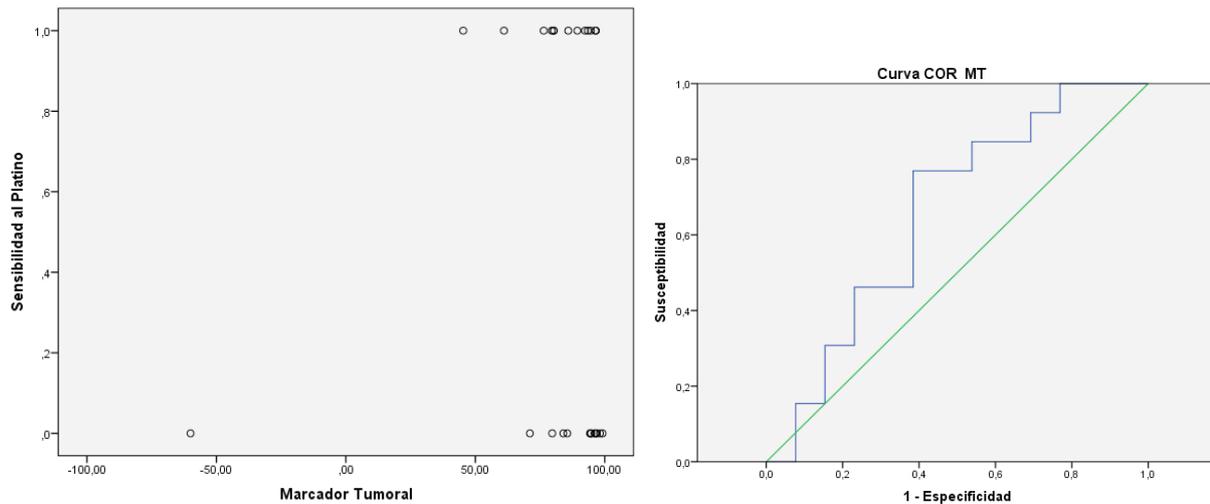


Tabla 28. Área bajo la curva de la variable Δ MT respecto a sensibilidad/resistencia al Platino

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.657	0.11	0.17	0.44	0.87

a. Asumiendo la hipótesis alternativa b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

6.3.2.2 Decremento porcentual del marcador tumoral (Δ MT) respecto a la posibilidad de reseabilidad en el intervalo

En la **tabla 29** se observa la comparación de la variable Δ MT entre el grupo de los pacientes reseables en el intervalo (n=20) y no reseables (n=6).

La regresión logística muestra que no existen diferencias significativas en la Δ MT entre los pacientes reseables y no reseables ($p=0.71$).

Tabla 29. Δ MT vs reseabilidad	Nº pacientes	Valor del Δ MT(%)				Significación
		Media	Desviación típica	Mediana	Rango	
Reseables	20	79.59	35.25	91.43	-60.00-99.12	p=0.71 ns
No reseables	6	84.97	13.27	89.13	61.07-96.35	

Gráfico 5. Δ MT vs resecabilidad. A la derecha la distribución de la población. A la izquierda la curva ROC

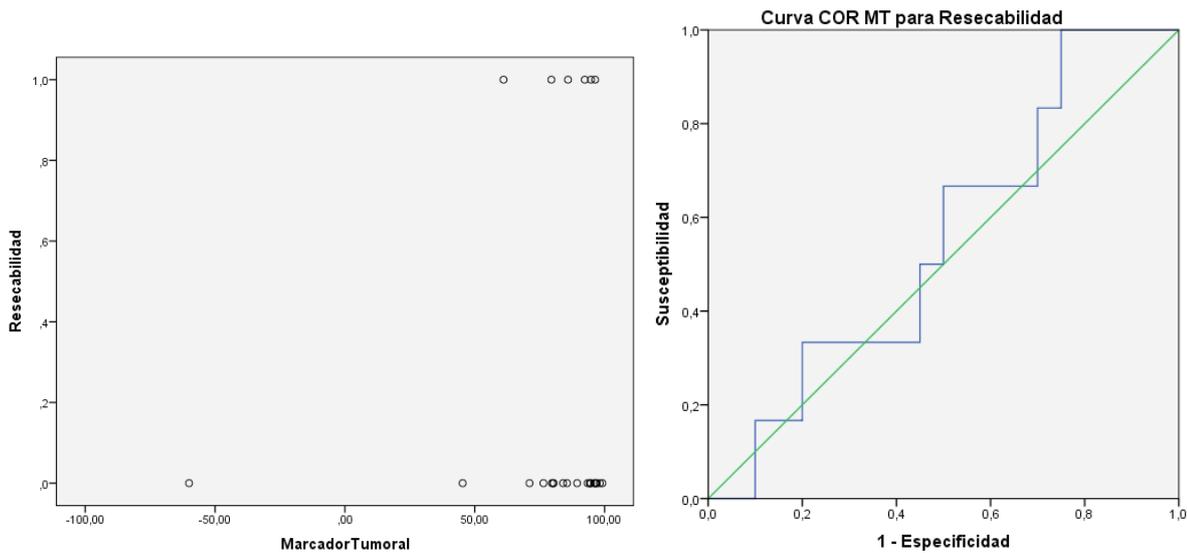


Tabla 30. Área bajo la curva de la variable Δ MT respecto a la resecabilidad

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.550	0.12	0.71	0.30	0.79

a. Asumiendo la hipótesis alternativa. b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

6.3.2.3 Decremento porcentual del marcador tumoral (Δ MT) respecto a la respuesta AP

En la **tabla 31** se presenta la comparación de la variable Δ MT en el grupo de pacientes con respuesta AP (N=6), respecto a los que no la presentan (n=20).

La regresión logística muestra que no existen diferencias significativas en el Δ MT entre los pacientes respondedores desde el punto de vista AP comparado con los no respondedores ($p=0.5$).

Tabla 31. Δ MT vs Respuesta AP	Nº pacientes	Valor de Δ MT(%)				Significación
		Media	Desviación típica	Mediana	Rango	
Respuesta AP	6	88.75	9.76	89.28	76.43-99.12	$p=0.5$
No Respuesta AP	20	78.46	35.29	90.88	-60.00-157.00	ns

Gráfico 6. Δ MT vs respuesta AP. A la derecha la distribución de la población. A la izquierda la curva ROC.

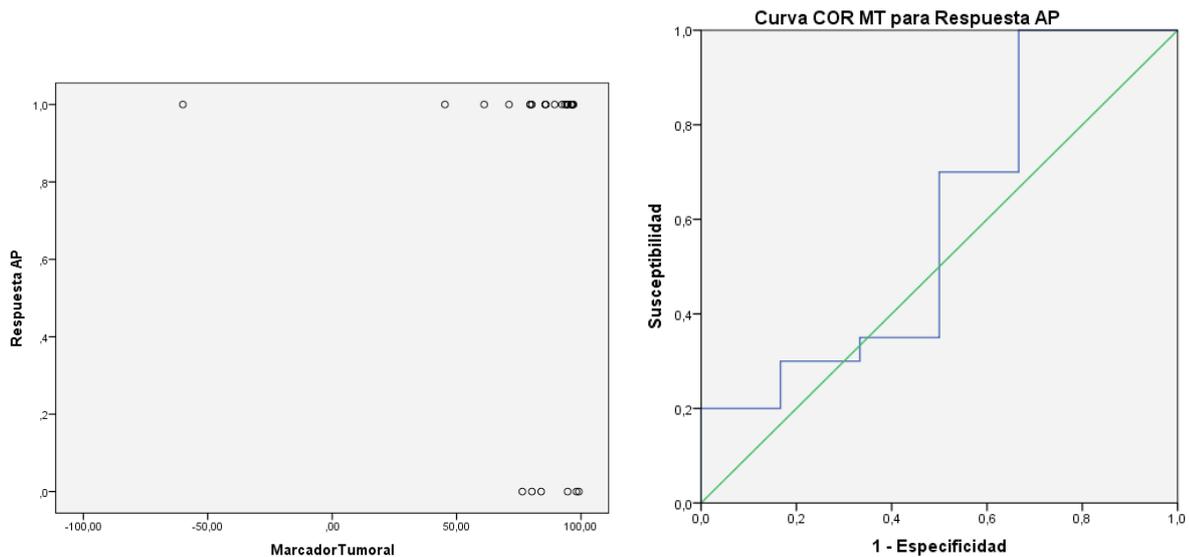


Tabla 32. Área bajo la curva de la variable Δ MT respecto a la respuesta AP.

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.592	0.15	0.50	0.30	0.88

a. Asumiendo la hipótesis alternativa. b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

6.3.3 Valoración de la respuesta mediante PET/TC, tomando como referencia la sensibilidad/resistencia al Platino

6.3.3.1 Variable disminución porcentual del volumen tumoral metabólico(Δ MTV)

En la **tabla 33** se observa la Δ MTV entre el grupo de los pacientes Platino resistentes y el grupo de los Platino sensibles, formado cada uno por 13 pacientes.

La regresión logística muestra que no existen diferencias significativas de la variable Δ MTV entre el grupo de sensibles y resistentes al Platino ($p=0.20$).

Tabla 33. Δ MTV vs sensibilidad/resistencia al Platino

sensibilidad/resistencia al Platino	Nº pacientes	Valor de Δ MTV(%)				Significación
		Media	Mediana	Desviación típica	Rango	
Platino sensibles	13	76.96	87.97	25.4	3-94.12	P=0.20
Platino resistentes	13	63.34	72.2	26.74	7.14-96.64	ns

Gráfico 7. Δ MTV vs sensibilidad al Platino. A la derecha la distribución de la población. A la izquierda la curva ROC.

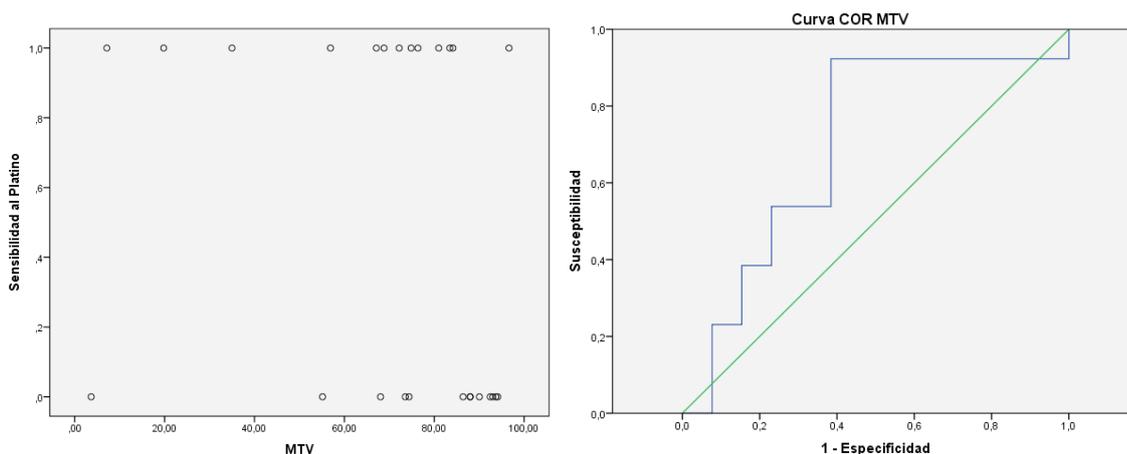


Tabla 34. Curva ROC de la variable Δ MTV respecto a la sensibilidad/resistencia al Platino.

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.698	0.11	0.08	0.48	0.91

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

6.3.3.2 Variable porcentaje de disminución del SUV_{máx} de todo el estudio (Δ SUV_{global})

En la **tabla 35** se observa la variable Δ SUV_{global} en el grupo de los pacientes Platino resistentes y el grupo de los Platino sensibles.

La regresión logística muestra que existen diferencias significativas sobre el Δ SUV_{global} del estudio respecto a la sensibilidad al Platino ($p=0.03$).

Se ha calculado la curva ROC, con una AUC de 0.763. El área bajo la curva es buena, pero tiene mucha dispersión por disponer de una N pequeña. El valor de la curva que consigue la mejor combinación de sensibilidad y especificidad es un Δ SUV_{global} del 69.78% (sensibilidad 92.3%, especificidad 61.5%).

Tabla 35. Δ SUV_{global} vs Sensibilidad/resistencia al Platino

Sensibilidad/resistencia al Platino	Nº pacientes	Valor de Δ SUV _{global} (%)				Significación
		Media	Mediana	Desviación típica	Rango	
Platino sensibles	13	65.87	75.48	24.58	13.50-95.35	$p=0.03$
Platino resistentes	13	43.81	43.13	23.20	1.83-84.88	ns

Gráfico 8. Δ SUVglobal vs sensibilidad/resistencia al Platino. A la derecha la distribución de la población. A la izquierda la curva ROC.

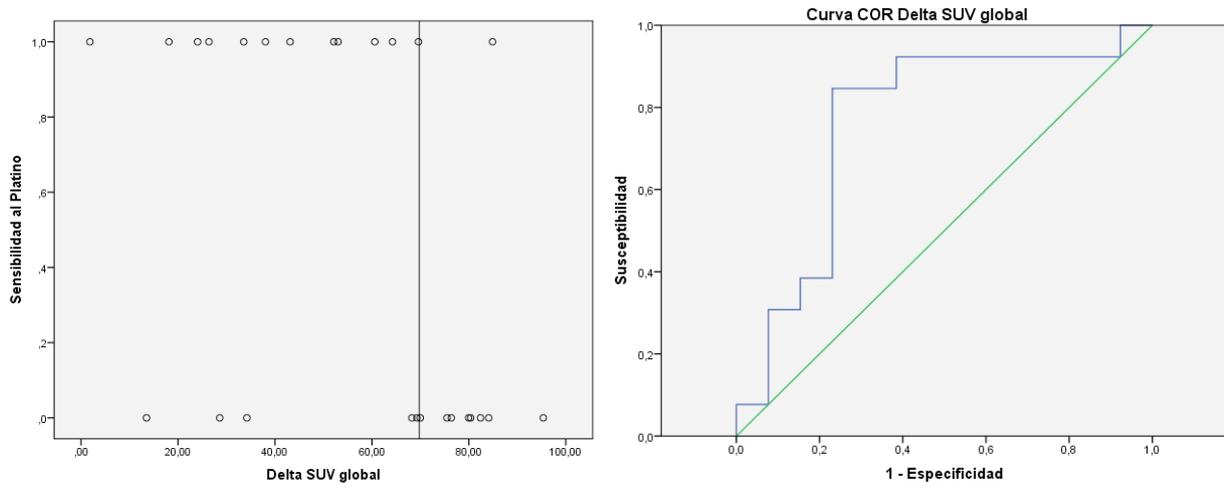


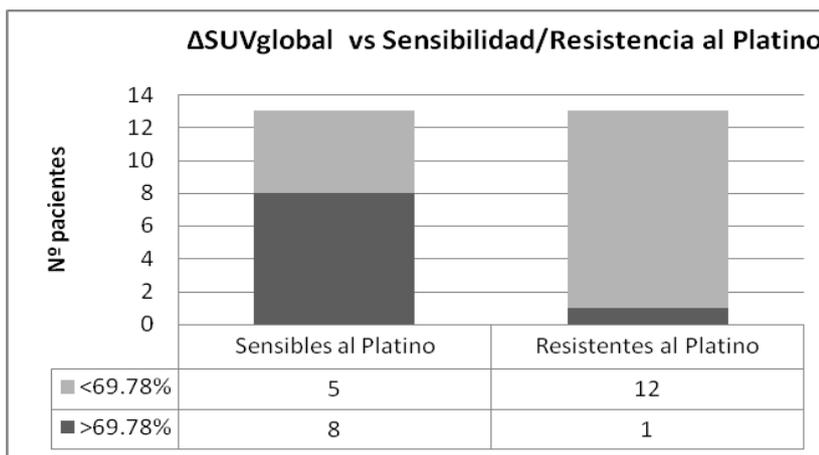
Tabla 36. Curva ROC Δ SUVglobal respecto a la sensibilidad/resistencia al Platino.

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.763	0.10	0.02	0.56	0.96

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Gráfico 9. Representación gráfica de cómo clasifica el punto de corte óptimo calculado de la variable Δ SUVglobal tomando como referencia la sensibilidad/resistencia al Platino.



6.3.3.3 Variable porcentaje de disminución del SUV_{máx} del tumor primario (Δ SUV_{primario})

En la **tabla 37** se observa la variable Δ SUV_{primario} en el grupo de los pacientes sensibles y en el grupo de pacientes resistentes al Platino.

La regresión logística muestra que si existen diferencias significativas sobre el Δ SUV_{primario} respecto a la sensibilidad/resistencia al Platino ($p=0.04$).

Tabla 37. Δ SUV _{primario} vs Sensibilidad al Platino	Nº pacientes	Valor del Δ SUV _{primario} (%)				Significación
		Media	Mediana	Desviación típica	Rango	
Platino sensibles	13	64.52	67.5	19.34	28.62-95.35	p= 0.04 ns
Platino resistentes	13	44.80	46.78	22.24	1.83-79.94	

Se ha calculado la curva ROC, con una AUC de 0.746. El área bajo la curva es buena, pero tiene mucha dispersión por disponer de una N pequeña. El valor de la curva que consigue mejor sensibilidad y especificidad es una disminución del Δ SUV_{primario} del 61.87% (sensibilidad del 76.9% y especificidad del 69.2%).

Gráfico 10. Δ SUV_{primario} vs sensibilidad/resistencia al Platino. A la derecha la distribución de la población. A la izquierda la curva ROC.

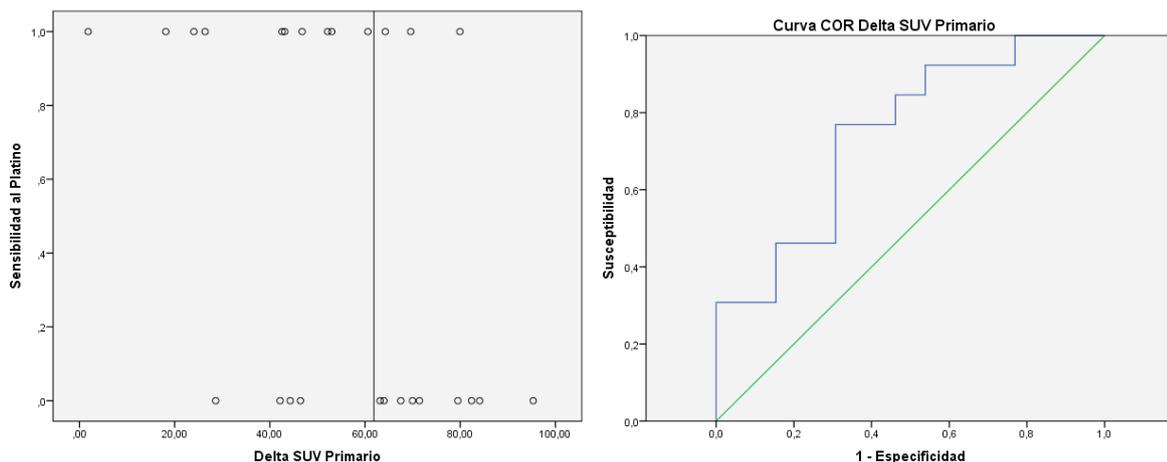
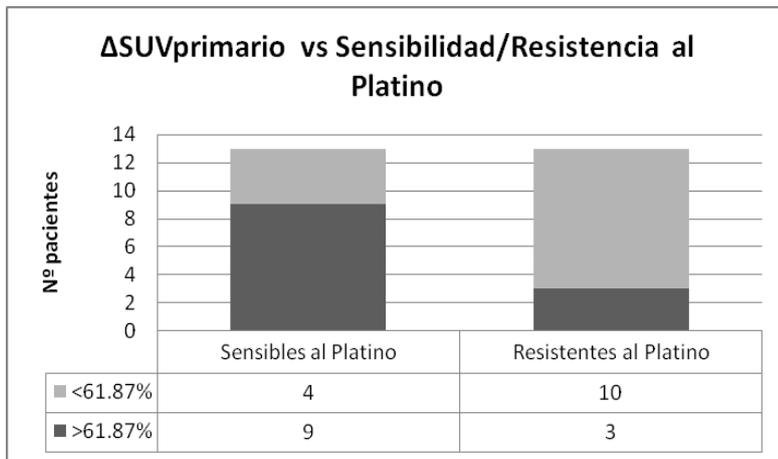


Tabla 38. Curva ROC Δ SUV _{primario} respecto a la sensibilidad/resistencia al Platino.				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.746	0.09	0.03	0.55	0.93

a. Asumiendo la hipótesis alternativa. b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Gráfico 11. Representación gráfica de cómo clasifica el punto de corte óptimo calculado de la variable Δ SUVprimario tomando como referencia la sensibilidad/resistencia al Platino.



6.3.4 Valoración de la respuesta mediante PET/TC, tomando como referencia la resecabilidad en el intervalo

En la **Tabla 39** se muestran los valores de cada una de las variables Δ MTV, Δ SUVglobal y Δ SUV primario, en el grupo de los pacientes resecables y en el grupo de pacientes no resecables tras 4 ciclos de QTNA.

El análisis de regresión logística muestra que no existen diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas en este apartado.

Tabla 39. Análisis de regresión logística de las variables MTV, SUVglobal y SUVprimario, respecto a la resecabilidad en el intervalo						
Variable Δ MTV						
	Valores de Δ MTV(%)				Significación	Área bajo la curva
	Media	Mediana	Desviación típica	Rango		
Resecables (n=20)	69.51	83.82	30.09	3.66-96.64	p= 0.71	0.633
No resecable (n=6)	72.29	73.29	3.64	67.12-76.37		
Variable SUVglobal						
	Valores de Δ SUVglobal (%)				Significación	Área bajo la curva
	Media	Mediana	Desviación típica	Rango		
Resecables (n=20)	59.79	69.44	26.15	1.83-95.35	p= 0.09	0.775
No resecable (n=6)	38.59	31.09	19.15	18.13-64.26		
Variable SUVprimario						
	Valores de Δ SUVprimario (%)				Significación	Área bajo la curva
	Media	Mediana	Desviación típica	Rango		
Resecables (n=20)	59.03	63.57	22.35	1.83-95.35	p= 0.09	0.767
No resecable (n=6)	40.09	35.59	19.04	18.13-64.26		

6.3.5 Valoración de la respuesta mediante PET/TC, tomando como referencia la respuesta anatomopatológica.

En la Tabla 40 se muestran los valores de cada una de las variables Δ MTV, Δ SUVglobal y Δ SUV primario, en el grupo de los pacientes respondedores y en el de no respondedores tras 4 ciclos de QTNA, desde el punto de vista de la anatomía patológica.

El análisis de regresión logística muestra que no existen diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas en este apartado.

Tabla 40. Análisis de regresión logística de las variables MTV, SUVglobal y SUVprimario, respecto a la respuesta AP						
Variable Δ MTV						
	Valores de Δ MTV(%)				Significación	Área bajo la curva
	Media	Mediana	Desviación típica	Rango		
Resecables (n=20)	78.34	84.94	21.74	35-94.12	p= 0.3	0.650
No resecable (n=6)	67.70	73.96	27.55	3.66-96.64		
Variable SUVglobal						
Valores de Δ SUVglobal (%)						
Resecables (n=20)	53.95	61.05	35.45	1.83-95.35	p= 0.91	0.508
No resecable (n=6)	55.18	62.42	23.64	13.50-84.88		
Variable SUVprimario						
Valores de Δ SUVprimario (%)						
Resecables (n=20)	52.46	61.05	34.28	1.83-95.35	p= 0.78	0.517
No resecable (n=6)	55.32	56.80	19.25	18.13-84.09		

6.3.6 Variables metabólicas predictoras de la respuesta al platino comparado con el método GCIG

En resumen, han resultado variables predictoras para detectar la resistencia al Platino las variables metabólicas Δ SUVGlobal y Δ SUVprimario. En la **tabla 41** se muestra el área bajo la curva de cada una de ellas y los parámetros estadísticos obtenidos. Así mismo, también se muestran los parámetros calculados para el método *Gynecologic Cancer InterGroup*.

Tabla 41. Parámetros estadísticos de las variables que ha resultado significativas para la predicción de la resistencia al Platino: Δ SUVGlobal y Δ SUVprimario. Se han añadido los parámetros estadísticos del método *GCIG*.

Tabla 41. Resistencia al Platino	Área bajo la curva	Mejor punto de corte (Youden)	Sensibilidad Detección Resistentes al Platino	Especificidad Detección Sensibles al Platino	VPP	VPN	Eficiencia Diagnóstica
ΔSUVGlobal	0.763	69.78	92.3	61.5	70.58	88.88	76.92
ΔSUVprimario	0.746	61.87	76.9	69.2	71.42	75.00	73.07
<i>GCIG</i>	-	-	0	100	0	50	50

VPP: Valora predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, *GCIG*: *Gynecologic Cancer Intergroup*.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 Estadificación inicial en la neoplasia de ovario localmente avanzada: PET/TC comparado con la TC

Actualmente, en la estadificación inicial de la neoplasia de ovario, las técnicas de imagen recomendadas por las principales sociedades internacionales (*FIGO, NCCN, ESMO, SEGO*) son la ecografía pélvica, la radiografía simple de tórax y el TC abdomino-pélvico. (5,6,14,15,29,29)

En el cáncer de ovario, estas guías clínicas de actuación la recomiendan la PET/TC en el caso de recidiva de la enfermedad (*NCCN, ESMO, ESR, SEGO*). En este contexto se han publicado valores de sensibilidad del 72-100%, y de especificidad del 40-90%, con eficiencias diagnósticas hasta del 77-91%.(67–69,83). En un metaanálisis con 34 artículos, publicado en 2009 por Gu y colaboradores, se estableció que la PET/TC en la recidiva del cáncer de ovario tiene una sensibilidad acumulada de 91%, siendo mayor que la que conseguía el Ca125, TC, RM o PET cada uno por separado. (70)

Limei y colaboradores en otro metaanálisis en el 2013 sobre la rentabilidad diagnóstica de la PET en la recidiva del cáncer de ovario publicaron unos datos de sensibilidad 88.6%, especificidad 90.3%, razón de verosimilitud positiva 6.104 (IC 95%, 3.904-9.543), razón de verosimilitud negativa 0.122 (IC 95%, 0.077%-0.192%), OR 57032(IC 95% 30764-105.73). Los autores de ambos metaanálisis destacan el elevado VPP/LHR+, pero que el VPN/LHR- no es tan brillante. (68)

El trabajo más reciente sobre reestadificación de cáncer de ovario se ha publicado por Caobelli en 2015. En un grupo de 169 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con imágenes sospechosas en TC/RM o aquellas que no han alcanzado la normalización del marcador Ca125 tras haber transcurrido como mínimo 6 meses del final del tratamiento. Este estudio muestra que una PET/TC negativa se asocia a mayor PFS y a una mayor supervivencia global. En opinión de los autores la PET/TC añade un importante valor pronóstico en la estimación de riesgo de progresión de la enfermedad y de la mortalidad (incluso mayor que FIGO inicial). Así mismo, indican que el tratamiento debería adecuarse a los hallazgos de la PET/TC. (84) Zimny y colaboradores publicaron que la PET es capaz de detectar recaída de forma más precoz que la TC,

unos 6 meses antes, y que las pacientes con PET negativa tienen un tiempo libre de recaída más largo. (85)

Existen trabajos prospectivos en recidiva de cáncer de ovario donde la PET/TC es capaz de cambiar el estadio en un 55-64% de las pacientes respecto a técnicas convencionales, a expensas de localizar enfermedad adicional en adenopatías e implantes peritoneales. (67) Otros trabajos reflejan que la realización de la PET/TC en la sospecha de recidiva implica un cambio en el tratamiento entre el 24% y el 63% de las pacientes respecto al plan previo. (67,83,86–89)

El punto fuerte de la PET/TC en oncología es su capacidad para detectar metástasis. Esta característica es especialmente relevante en tumores localmente avanzados, debido a su mayor probabilidad de diseminación a distancia y la potencial repercusión en el tratamiento de estos pacientes. (63)

Entre las principales guías clínicas de actuación de las sociedades internacionales de oncología y/o ginecología, la PET/TC para la estadificación inicial se nombra en la NCCN, dónde consta que en este contexto se puede utilizar de forma opcional en el diagnóstico de pacientes con una masa anexial indeterminada. En la caracterización de la masa anexial se han publicado resultados aceptables para la PET/TC, pese a que han sido superados por la RM, usando ADNEX score RM (n=394; Sensibilidad de 93.5% y especificidad de 96.6%). (5,90)

Nam y colaboradores en 2010 publicaron que en la caracterización de masa anexial, la PET/TC para detectar malignidad presenta una sensibilidad 97.9%, especificidad 73.7%, VPP de 90.2%, VPN de 93.3%, superiores a los valores obtenidos para la ecografía, la TC o la RM. Los hallazgos de la PET/TC fueron concordantes con la laparoscopia en el 78% de los casos, y que en 15 pacientes (15.8%) la PET fue capaz de detectar adenopatías metastásicas extraabdominales no sospechadas. Los autores recomiendan la PET en la estadificación inicial del cáncer de ovario, especialmente para descartar la presencia de metástasis, ya que estas deberían ser tratadas preferiblemente con QTNA. (91) Otros estudios como el Castellucci publicaron previamente datos muy similares. **Tabla 42.**(72)

Aunque estos estudios muestran buenos resultados que la PET en la caracterización de la masa anexial (distinguir entre tumor maligno y benigno) la técnica tiene dificultades para diferenciar entre tumores borderline y benignos. (92)

A finales del 2016 se ha publicado la guía clínica de actuación común de la SGO y la ASCO sobre el la QTNA en cáncer de ovario localmente avanzado, en la que por primera vez se abre la posibilidad de completar el estudio inicial con laparoscopia y/o con pruebas de imagen (por ejemplo la PET/TC o la RM de difusión). Recientemente también se ha introducido también esta opción en las guías de la NCCN. (5,23)

En nuestro estudio, la PET/TC en la estadificación inicial de la neoplasia de ovario es capaz de detectar las pacientes con metástasis peritoneales, adenopatías patológicas y metástasis a distancia de forma más eficiente que la TC.

En este estudio, existe una diferencia escasa en la rentabilidad diagnóstica de la PET/TC respecto la TC en la detección de metástasis peritoneales (eficiencia diagnóstica de la PET/TC de 100% respecto al TC de 88%). Este resultado puede explicarse por el estadio de las pacientes incluidas en la muestra (la mayoría de pacientes presentan de inicio enfermedad avanzada con afectación peritoneal). En este mismo punto en el estudio de Kim y colaboradores, sí que encontraban diferencias en la detección de metástasis peritoneales (eficiencia PET/TC 93.5% comparado con TC de 78.3%, $p = 0.039$). No obstante, Dauwen y colaboradores no encontraron diferencias entre la PET/TC y la TC en la detección de enfermedad peritoneal, aunque sí que detectaban diferencias significativas a favor de la PET/TC en la detección de adenopatías metastásica retroperitoneales. (93,94)

En nuestra serie las diferencias entre la TC y la PET/TC son más acusadas en la detección de adenopatías regionales y las metástasis a distancia, especialmente en la sensibilidad, los valores predictivos y la exactitud diagnóstica, a favor de la PET/TC. En estos apartados, los resultados son similares también a los publicados por De Iaco, Yoshida o Kitajima y colaboradores. (95–97)

La afectación nodal es un factor de mal pronóstico en el cáncer de ovario. En 2012 Yuan y colaboradores publicaron un metaanálisis que incluía 882 pacientes con cáncer de ovario tanto en estadificación inicial como en recidiva, donde se analizaba la eficiencia diagnóstica de la PET o la PET/TC comparado con la TC y la RM en la valoración de las adenopatías tumorales. Estos autores concluyeron que la PET o la PET/TC es la técnica más eficiente de las analizadas (PET o PET/TC sensibilidad 73.2%, especificidad 96.7%, OR 90.32; TC sensibilidad 42.6%, especificidad 95%, OR 19.87; RM sensibilidad 54.7%, especificidad 88.3%, OR 12.38). Aclaran que las limitaciones de la PET están en relación con la resolución espacial de la técnica, que los tumores

de bajo grado presentan escasa avidéz por la FDG y que probablemente sea necesario un volumen tumoral mínimo para detectar por PET/TC las metástasis ganglionares. (98)

Posteriormente, Sigonelli publicó que en pacientes con cáncer de ovario precoz la PET es capaz de detectar de forma precisa la afectación nodal regional. Reportan resultados de sensibilidad global del 75% y especificidad del 99.4%. La sensibilidad para la región pélvica (63.6%) es menor que en la paraaórtica (82.3%). Los autores plantean la idea que dado el VPN, en el caso de que la PET/TC de estadificación fuera negativa para afectación nodal, se podría llegar a obviar la linfadenectomía. (99)

En nuestro análisis, en el caso concreto de las adenopatías regionales, es importante destacar que el motivo por el cual los parámetros estadísticos de la PET/TC son mejores a la TC (eficiencia diagnóstica de la PET/TC de 85.18% respecto a la TC de 66.66%) es debido a la capacidad de detectar enfermedad tumoral en ganglios de tamaño normal o subcentrímetros (considerados no patológicos por TC, hipermetabólicos en la PET/TC y confirmados posteriormente en AP). La especificidad en la caracterización de las adenopatías regionales para la TC y la PET/TC nos ha resultado exactamente igual.

7.1.1 Metástasis a distancia

En este estudio hemos encontrado que el 40.74% de las pacientes presentan lesiones o adenopatías hipermetabólicas por PET/TC sospechosas de diseminación a distancia. El lugar más frecuente de diseminación a distancia son las adenopatías supradiaphragmáticas, especialmente en el mediastino y región supraclavicular, seguido de la cadena mamaria interna. Estas adenopatías supradiaphragmáticas se presentaron en el 33.3% del total de pacientes. Fuera de las adenopatías supradiaphragmáticas, la siguiente región más frecuente de metástasis en nuestra serie fue la pleura, y con menor afectación en frecuencia el hígado, el pericardio y el hueso. Así mismo, encontramos un porcentaje mayor de pacientes con adenopatías supradiaphragmáticas en el grupo de pacientes no resecables (50%, 8/16) respecto al grupo de pacientes resecables (27.27%, 3/11). Pero no encontramos diferencias significativas entre el Ca125, MTV y la presencia de ascitis entre las pacientes metastásicas y no metastásicas por PET/TC. Sin embargo, sí que encontramos diferencias en el número de áreas abdominales con

metástasis peritoneales. Estos resultados sugieren que las pacientes con carcinomatosis más extensa son las que presentan diseminación a distancia con mayor probabilidad.

Así mismo, encontramos que la biopsia confirmatoria de las adenopatías supradiaphragmáticas en muchas ocasiones es dificultosa, dado que habitualmente se sitúan en áreas de difícil acceso, así como por el hecho que en su mayoría son subcentrimétricas. Otra ubicación de metástasis que ha generado dificultades en la confirmación histopatológica ha sido la pleura, especialmente si existe escasa cantidad de líquido en el momento del diagnóstico.

La afectación transdiaphragmática de las células por el sistema linfático parece una ruta lógica de diseminación a distancia, tal y como sugiere Hynninen y colaboradores en su publicación del 2012. Los autores encontraron que las pacientes con cáncer de ovario (n=30; Estadios FIGO IIC-IV), estudiadas por PET/TC pretratamiento, presentaban imágenes sospechosas de metástasis en un 78% de los casos. Destacaban por su frecuencia la presencia de adenopatías supradiaphragmáticas hipermetabólicas (por PET/TC 67% de los casos mientras que las TC detectaba en el 33%). En ese estudio encontraron que las pacientes con adenopatías supradiaphragmáticas hipermetabólicas tenían significativamente más ascitis, valores mayores de CA125 y mayor afectación peritoneal en las superficies diaaphragmáticas, comparado con aquellas pacientes que no presentaban adenopatías supradiaphragmáticas. (100)

Bats y colaboradores publicaron que en pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzado y con PET/TC de estadificación (n=53 pacientes), encontraron adenopatías supradiaphragmáticas en el 37.7% de los casos. La localización más frecuente en su serie fue en el mediastino (32%). Los autores describen un mayor porcentaje de pacientes resecables de forma primaria entre las pacientes sin adenopatías supradiaphragmáticas comparado con las que sí las tienen (80% respecto a 35%, p=0.001). (101)

Risum y colaboradores en 2012 publicaron un estudio donde describen que el 45% de las pacientes de su serie presentaban imágenes sospechosas de metástasis a distancia por PET/TC. Una cirugía incompleta de estadificación, la presencia de exudado pleural, la postmenopausia, el estadio IV por PET/TC y la extensa afectación mesentérica tumoral resultaron factores de mal pronóstico. La cirugía primaria incompleta fue el único factor pronóstico independiente estadísticamente significativo. Los autores concluyen que una PET-positiva en adenopatías supradiaphragmáticas no se asocia a peor supervivencia en su serie, pero sí en el caso de

afectación pleural. (74)

Sin embargo, en el estudio de Fruscio y colaboradores, en el que forman tres grupos de pacientes: A, FIGO III por clínica y por PET, B: FIGO III por clínica pero IV por PET, C: FIGO IV por clínica y PET. Explican que se conseguía una tasa de resecciones óptimas similar entre los grupos B y C, pero significativamente menores que en el grupo A. Así mismo, consiguieron mayor número de remisiones completas en el grupo A. La PFS y la supervivencia global aparecen similares en los tres grupos. Comentan que la PET/TC es capaz de detectar enfermedad extraabdominal y que esto puede indicar enfermedad más agresiva. Remarcan que no se ha demostrado que las pacientes que aumentan de estadio a IV por PET/TC presenten peor supervivencia comparado con las pacientes con estadio III, probablemente porque la causa de la muerte de estas pacientes es la enfermedad intrabdominal. (102)

En esta línea, en nuestro estudio de estadificación inicial, las pacientes con imágenes sospechosas de metástasis en la PET/TC mostraron valores menores el PFS y el PFI respecto a las que no mostraban imágenes patológicas extrabdominales, pero sin llegar a demostrar diferencias significativas, hecho probablemente atribuible a que nuestra serie es pequeña.

7.1.2 Cambios de estadios FIGO e implicaciones terapéuticas

En este estudio, la PET/TC cambió la FIGO en el 59.25% de las pacientes (16/27) respecto a la TC de estadificación inicial. La mayoría de casos (68.75%; 11/16 pacientes) la PET/TC aumentó el estadio de las pacientes por encontrar metástasis extraabdominales (8 pacientes) o afectación peritoneal más extensa (3 pacientes). En las pacientes en las que la PET/TC disminuyó el estadio (31.25%, 5/16 pacientes) fue porque presentaban lesiones sospechosas de metástasis en la TC (con PET/TC negativa). En el 40.75% (11/27 pacientes) la PET/TC no mostró diferencias respecto a la TC en la estadificación inicial de las pacientes.

Los cambios en la FIGO no necesariamente traducen modificaciones en el tratamiento inicial de estas pacientes: el tratamiento quirúrgico de entrada es el mismo en los estadios FIGO II y IIIC resecables, y es la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes FIGO IIIC no resecables y las pacientes metastásicas. (6)

Globalmente, la implementación de la FDG-PET/TC en nuestro estudio modificó la intención terapéutica respecto a la intención inicial según la TC, en el 25.9% de los casos. Datos similares publicaron en un estudio Fruscio y colaboradores en 2013, donde la PET/TC era capaz de aumentar el estadio inicial en el 26.3% de los casos por encontrar enfermedad extraabdominal (25/95 pacientes). (102)

Existen dos grupos de trabajo que plantean en la estadificación inicial de la neoplasia de ovario que variables metabólicas de la PET/TC son factores predictores de mal pronóstico. Nakamura en 2012 encontró que el SUVmáx del tumor primario presentaba asociación significativa con el estadio y la histología. El periodo libre de enfermedad en esa serie era menor en pacientes con valores más elevados de SUVmáx, Ca125 y proteína C reactiva. Concluían que el SUVmáx elevado era un factor predictor de mal pronóstico, dado que en su serie se asociaba a peor supervivencia global. (103) Chung y colaboradores publicaron en 2012 dos trabajos describiendo que en la distribución de la actividad metabólica en las lesiones abdominales (SUVmáx MTV o TLG mayor en la región supraumbilical) se asocia a mayor probabilidad de recidiva. (104,105)

Una limitación importante en nuestra serie en la estadificación inicial del cáncer de ovario es el número limitado de pacientes, así como el hecho de que son pacientes remitidos desde múltiples centros, con la consecuente heterogenicidad poblacional que esto representa. En este sentido, el objetivo de este estudio se focalizaba en la posible proyección futura de a PET/TC dentro del algoritmo diagnóstico inicial del cáncer de ovario localmente avanzado y de la posibilidad de que esta técnica aportara valor añadido al esquema tradicional, así como en la selección de la mejor opción terapéutica de cada paciente.

7.2 Valoración de la resecabilidad primaria: PET/TC comparado con la TC, ambas respecto a la laparoscopia diagnóstica

Existe un interés creciente en el uso de técnicas de imagen no invasivas para la valoración preoperatoria en la estadificación inicial de la neoplasia de ovario, con el objetivo de decidir si es factible la realización de la cirugía primaria de debulking. La laparoscopia, como técnica mínimamente invasiva, se está convirtiendo en el gold estándar para definir la factibilidad de resecabilidad primaria en el cáncer de ovario. Por otro lado, la laparoscopia precisa anestesia

general y presenta dificultades para valorar el retroperitoneo, la región posterior de las superficies subdiafragmáticas, el mesenterio y en caso de diseminación extensa de la enfermedad, en las áreas con adhesiones. (43,44,78,79,106)

La PET/TC puede ayudar a guiar en la laparoscopia diagnóstica y/o en la cirugía primaria, para localizar áreas con metástasis peritoneales en estas áreas de acceso más complejo y en determinadas ocasiones, podría incluso condicionar el acceso quirúrgico en el caso de lesiones poco accesibles por los accesos habituales.

Existen diversos trabajos publicados sobre la capacidad de la PET/TC en la detección de la enfermedad abdominal comparada con la laparoscopia o el resultado anatomopatológico, tanto en estadificación inicial como en recidiva de neoplasia de ovario, en los que la PET/TC tiene utilidad en la selección de pacientes candidatas para la cirugía primaria o de rescate. **Tabla 42.**

Fagotti y colaboradores compararon, en 70 pacientes con recidiva de cáncer de ovario, la posibilidad de resecabilidad valorada por PET/TC y por laparoscopia. Si bien la laparoscopia es superior a la PET/TC para detectar enfermedad miliar, la PET/TC es superior a la laparoscopia en detectar afectación retroperitoneal no resecable, por lo que los autores concluyen que la unión de ambas técnicas es la mejor opción (sensibilidad de 95.3%, especificidad de 59.3%, valor predictivo positivo de 78.8%, valor predictivo negativo de 88.9% y eficiencia global de 81.4%).(73)

Ebina y colaboradores publicaron en 2014 que la PET/TC es útil en pacientes con recidiva de neoplasia de ovario, para seleccionar de forma óptima las candidatas a rescate quirúrgico. Así mismo, en su serie retrospectiva de 44 pacientes, las mejores candidatas para el rescate quirúrgico fueron aquellas que presentaban un intervalo libre de tratamiento igual o mayor de 12 meses, ya que la mitad de las que tenían un intervalo menor presentaban diseminación miliar. (71)

Tabla 42. Resumen de los artículos publicados de la PET y PET/TC en valoración de la resecabilidad(I)			
Autor	Población	Métodos	Resultado
Shim 2014 (108)	Normograma para establecer factores predictores de no resecabilidad quirúrgica primaria N=343 pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado PET/TC	La citorreducción óptima se alcanzó en 120 p (35%). Referencia: AP abdominal Han construido un normograma en el que incluyen los 5 factores de la PET que les han resultado predictores de irresecabilidad quirúrgica primaria (afectación diafragmática, ascitis, carcinomatosis peritoneal, afectación del mesenterio, una relación entre la actividad metabólica entre el abdomen superior y el inferior) conjuntamente con un índice de radicalidad quirúrgica calculado para el cirujano. Este normograma lo han validado con una población de 103 pacientes y han obtenido una muy buena concordancia (kappa del 0.881) con el resultado final AP.	Desarrollo y validación de un normograma para predecir la citorreducción incompleta en TOVA en las que puede ayudar a estratificar pacientes para los ensayos clínicos y seleccionar adecuadamente a las pacientes para su tratamiento.
Ebina 2014 (71)	Retrospectivo N=44 pacientes con sospecha de recidiva candidatas a rescate TC con contraste (60 PET+29 PET/TC) Resecabilidad	PET o PET/TC en la valoración de la resecabilidad. Categorías PET: localizado (uno o dos localizaciones), múltiple, difuso Referencia: AP De los 89 estudios PET/TC, 52 (58.4 %) cambiaron en plan terapéutico previo. El número total de pacientes a las que se les practicó cirugía primaria aumentó de 12 a 35. La diseminación miliar, no detectada por la PET se demostró en 22.2 % de las cirugías. La enfermedad miliar se detectó en 6 de los 12 pacientes con recidiva. Intervalo libre de enfermedad (TFI) fue <12 meses, mientras que las pacientes con TFI ≥12 meses no presentaban diseminación miliar (p=0.0031).	La PET/TC es útil en pacientes con recidiva de neoplasia de ovario, para seleccionar de forma óptima las candidatas a rescate quirúrgico. Así mismo, en su serie de 44 pacientes, las mejores candidatas para el rescate quirúrgico fueron aquellas que presentaban un intervalo libre de tratamiento ≥ 12 meses.
De Iaco 2010 (95)	Prospectivo N=40 pacientes con sospecha de Neoplasia de ovario localmente avanzada PET/TC sin contraste vs laparoscopia Metástasis peritoneales por cuadrantes Resecabilidad	PET/TC en la valoración de la resecabilidad. Referencia: AP abdominal Dividen el abdomen y la pelvis en 9 cuadrantes (total 360 cuadrantes). En 14/360 áreas (3.8%) la valoración quirúrgica no fue posible por adherencias, por lo que el número de áreas exploradas por laparoscopia fue de 346. Se encontró tumor en 308 cuadrantes y 38 libre de tumor. PET/TC y laparoscopia coinciden en 269/346 áreas, que representa el 77.7%. Los FN predominantemente se localizaban en el abdomen superior. Se encontraron diferencias significativas entre SUVmáx de lesiones superiores o inferiores a 5mm (p=0.006). PET/TC S 78.9%, E 68.4%, VPP 95.3%. PET/TC vs laparoscopia Kappa 0.303.	PET/TC presenta S y E aceptables en la estadificación prequirúrgica. Debe usarse combinado con la laparoscopia para obtener los mejores resultados. Existe correlación adecuada entre SUVmáx y los valores de la laparoscopia en lesiones >5 mm, pero tasas elevadas de FN en lesiones <5 mm.
Nam 2010(91)	Prospectivo N=133p sospecha de tumor anexial Caracterización de masa anexial PET/TC con contraste vs US vs RM vs TC con contraste	PET/TC vs laparoscopia en la detección de la recidiva del cáncer de ovario Referencia: AP abdominal 25p tumor benigno + 13p tumor borderline+95p tumor maligno. En la caracterización de masa anexial: PET/TC S 97.9%, E 73.7%, VPP de 90.2%, VPN de 93.3%, Ex 92.1% Ecografía S 89.7%, E 53.3%,VPP 83.3%, VPN 66.7%, Ex 83% TC o la RM S 95.2%, 53.3%, VPP 83.3%, VPN 66.7%, Ex 74%; La Ex de la PET/TC fue superior al resto de pruebas (p=0.013). Los hallazgos de la PET/TC fueron concordantes con la laparoscopia en el 78% de los casos. En 15 pacientes (15.8%) la PET fue capaz de detectar adenopatías metastásicas extraabdominales no sospechada.	Los autores recomiendan la PET en la estadificación inicial del cáncer de ovario, especialmente para descartar la presencia de M1, ya que estas deberían preferiblemente ser tratadas con QTNA.
Fagotti 2008 (73)	Prospectivo/retrospectivo N=70 pacientes Recidiva en cáncer de ovario PET/TC vs laparoscopia No consta contraste	PET/TC vs laparoscopia en la detección de la recidiva del cáncer de ovario Referencia: AP abdominal PET/TC: S 93.0%, E 55.6%, VPP 76.9%, VPN 83.3%, Ex 78.6%. Laparoscopia: S 95%, E 64 %, VPP 80.8%, VPN 88.9%, Ex 83.1%. PET/TC + Laparoscopia: S 95.3%, E 59.3%, VPP 78.8%, VPN 88.9%, Ex 81.4% La afectación peritoneal detectada por PET fue concordante con la laparoscopia en 23 pacientes (40.3%), mientras que en 15/30pacientes fueron correctamente diagnosticados por laparoscopia (50.0%).	La combinación de la PET/TC con la laparoscopia tiene mejores resultados que ambas técnicas por separado, por lo que se deberían considerar complementarias ya que detectan diferentes niveles de enfermedad.
Kitajima 2008(96)	Retrospectivo N=40p PET/TC con contraste vs TC contraste Estadificación inicial (excluyen 25 por tener M1 y no tratarlos en su hospital)	PET/TC vs laparoscopia en la detección de la recidiva del cáncer de ovario Referencia: AP abdominal Estadio I en 18 p (IA, n=9; IB, n=3; IC, n=6), Estadio II en 7 (IIA, n=2; IIB, n=3; IIC, n=2), Estadio III en 14 (IIIA, n=1; IIIB, n=3; IIIC, n=10), y estadio IV en uno. Concordancia con AP: PET/TC 75% (30/40) comparado con TC 55% (22/40); Análisis por lesión: TC S 37.6%; E 97.1%;Ex 89.7% PET/TC S 69.4%; E 97.5%; Ex 94.0% Existen diferencias significativas entre la sensibilidad y la exactitud (p=5.6×10 ⁻⁷ y 1.2×10 ⁻⁷)	PET/TC es más exacto que la TC en la estadificación inicial del cáncer de ovario localmente avanzado.

S: sensibilidad, E: especificidad; VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, Ex: Exactitud diagnóstica, FP: Falso positivo, FN: Falso negativo, VN: verdadero negativo, VP: verdadero positivo.

Tabla 42. Resumen de los artículos publicados de la PET y PET/TC en valoración de la resecabilidad (II).			
Autor	Población	Métodos	Resultado
Castellucci 2007(72)	Prospectivo N=55p Caracterización de masa anexial PET/TC sin contraste vs ecografía transvaginal vs TC con contraste , 2 semanas antes de la IQ	PET/TC vs laparoscopia en la detección de la recidiva del cáncer de ovario Referencia: AP abdominal 32/50 p con tumores malignos (64%) y 18/50 p con tumores benignos (36%). PET/TC S 87%, E 100%, VPP 100%, VPN 81% y Ex 92%. US transvaginal S 90%, E 61%, VPP 80%, VPN 78% y Ex 80%. La PET/TC presentó una concordancia del 69% (22/32) respecto al resultado AP final, comparado con un 53% (17/32) de los casos de la TC. TC incorrectamente infradiagnóstico 4 de 6 pacientes estadio IV (no detectó metástasis en el hígado, pleura, mediastino y adenopatías supraclaviculares) que sí que detectó la PET/TC.	PET/TC añade información a la US transvaginal, en la diferenciación entre lesión benigna/maligna y a la CT en la estadificación inicial del cáncer de ovario.
Kim 2004 (109)	Retrospectivo Casos y controles PET vs laparotomía de second look N=55 pacientes con neoplasia de ovario FIGO I-II-III-IV IQ+QT Objetivo: Pronóstico PFS y DFI (disease free interval)	PET (sin TC) Variable: Localizar tumor viable 25 pacientes PET vs 30 pacientes con Laparotomía de Second look Referencia: AP Presentaron recidiva 37 de 55p PFS (no diferencias significativas entre los grupos p=0.29 ns) PET 28.8±12.7 meses y Second look 30.6±13.7 meses DFS (no diferencias significativas entre los grupos p=0.12 ns) PET negativo 40.5±11.6 meses y Second look negativo 48.6±12.1meses	PET tiene el mismo valor pronóstico que la cirugía de reevaluación. PET podría substituir el second look en pacientes de alto riesgo.
Yoshida 2004(97)	15p Sospecha de cáncer de ovario. TC vs PET+TC Rentabilidad diagnóstica	PET+TC vs TC vs laparoscopia en la detección de la recidiva del cáncer de ovario Referencia: AP abdominal FIGO (IIIC, n = 6; IIIB, n = 1; IIC, n = 2; IIB, n = 1; IC, n = 3; IA, n = 2) TC se correlacionó con la estadificación postquirúrgica en 8p (53%) PET + TC se correlacionó con la estadificación postquirúrgica en 13 (87%). Lesiones pélvicas: PET + TC S 76% E 82% Ex 81% vs TC S 72% E 81% Ex79%. Lesiones extra pélvicas: PET+TC S 63% E 98% EX 93% vs TC S 24% E 95% Ex85%.	La unión de la PET + la TC mejora la exactitud en la estadificación inicial del cáncer de ovario.
S: sensibilidad, E: especificidad; VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, Ex: Exactitud diagnóstica, FP: Falso positivo, FN: Falso negativo, VN: verdadero negativo, VP: verdadero positivo.			

De Iaco publicó en un estudio prospectivo en estadificación prequirúrgica de pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzada, en el que la PET/TC se comparó con la laparoscopia en la afectación tumoral peritoneal analizada en 9 cuadrantes. Los autores describieron para la PET/TC una sensibilidad del 78.9%, especificidad del 68.4% y VPP 95.3%, respectivamente. La correlación entre la PET/TC y la laparoscopia para el total de cuadrantes analizados fue débil (Kappa: 0.303), aunque el 77% de los cuadrantes presentaban acuerdo de la PET/TC respecto a la laparoscopia. Se encontraron diferencias significativas en el SUV_{máx} de las lesiones mayores o menores a 5 mm. (95)

La PET/TC tiene limitaciones propias de la técnica, descritas en múltiples publicaciones, como es la resolución espacial (entorno a los 6 mm en los equipos más modernos). Este punto puede causar la infradetección de la enfermedad peritoneal miliar. Otra limitación puede ser la disminución de la eficiencia diagnóstica de la prueba en tumores de escasa avidéz por la FDG,

hecho bastante poco habitual en tipo seroso del cáncer de ovario, pero más frecuente en el tipo mucinoso o células claras. En ocasiones la distribución fisiológica de la FDG (captación intestinal, urinaria) y los procesos inflamatorios pueden producir falsos positivos, patrones conocidos y ampliamente descritos, reconocibles por el especialista en medicina nuclear experto. (91,95,107)

En nuestra serie en la valoración de la resecabilidad, los hallazgos de la PET/TC se correlacionan mejor que la TC con la laparoscopia diagnóstica (kappa de 0.684 comparado con 0.419 respectivamente). La PET/TC fue concordante con la laparoscopia en el 85.18% de los pacientes (23/27), mientras que la TC en un 70.4% de los pacientes (19/27). Los casos discordantes entre la PET/TC y la laparoscopia, en términos de resecabilidad, correspondieron a pacientes enfermedad diseminada extraabdominal detectada por PET/TC (11.11%, 3 casos) o a carcinomatosis miliar no detectada por PET/TC (4%, 1 paciente).

Castelluci en su estudio de 2007 publicó una concordancia de la PET/TC del 69% (22/32) respecto al resultado AP final, comparado con un 53% (17/32) de los casos de la TC. Para Kitajima 2008 la concordancia con la AP del 75% (30/40) para la PET/TC y del 55% (22/40) para la TC. Otros estudios han publicado concordancias de la PET/TC respecto a la laparoscopia del 78%. (70, 89, 93,94)

Recientemente, Shim y colaboradores han creado un normograma en el que incluyen 5 factores de la PET/TC (afectación diafragmática, ascitis, carcinomatosis peritoneal, afectación del mesenterio y la relación entre la actividad metabólica entre el abdomen superior y el inferior) que les han resultado predictores de irresecabilidad quirúrgica primaria, conjuntamente con un índice de complejidad quirúrgica calculado para el cirujano. Este normograma lo han validado con una población de 103 pacientes y han obtenido una muy buena concordancia (kappa del 0.881) con el resultado final AP. (108)

7.3 PET/TC en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzada

La QTNA es una opción terapéutica en pacientes estadio III no resecables primariamente, pero también en pacientes estadio IV. Esta estrategia permite mejorar la supervivencia y conseguir mayor cantidad de cirugías óptimas de citorreducción. Generalmente, a las pacientes tratadas con QTNA se les practica cirugía de intervalo tras 3 o 4 ciclos, pero en ocasiones se realiza la cirugía tras 5 o 6 ciclos. Ante este escenario, la valoración de la respuesta de forma no invasiva gana protagonismo, especialmente para identificar pacientes respondedoras/no respondedoras, elegir el mejor momento de la cirugía, localizar exactamente la enfermedad para adecuar el abordaje quirúrgico e identificar los factores pronósticos. (23,110)

Kurokawa y colaboradores encontró correlación estadísticamente significativa entre el grado de captación de la FDG en el cáncer epitelial de ovario (borderline n=2, tumor benigno n=2, neoplasia primaria ovárica n=13), el grado tumoral (Score de Gradación histológica; $r = 0.692$, $P = 0.005$), tasa de proliferación tumoral (medición inmunohistoquímica de MIB-1, índice de proliferación; $r = 0.457$, $P = 0.014$), y el metabolismo de la glucosa (medición inmunohistoquímica de la expresión del GLUT-1; $r = 0.76$, $P = 0.001$), todos ellos biomarcadores de respuesta a la QT, pronóstico y supervivencia global en las pacientes con cáncer de ovario. El análisis de regresión logística reveló que la expresión de los transportadores GLUT-1 es el parámetro que mejor predice la positividad en la captación de FDG ($r = 0.76$, $P = 0.0004$). (111)

En el estudio Cantuarria y colaboradores, reportaron que el estatus GLUT-1 es un factor pronóstico independiente para la respuesta a la QT en el cáncer de ovario localmente avanzado. Los tumores más indiferenciados tienen tendencia de sobreexpresar GLUT-1 comparado con los más diferenciados (27% vs 8%; $p=0.08$). De las pacientes FIGO III o IV que alcanzan respuesta clínica completa, la sobreexpresión de GLUT1 está asociada a un menor periodo libre de enfermedad (DFS). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 30 meses en los casos GLUT-1 fuertemente positivo (> 50% de células positivas) comparado con 60 meses en pacientes con GLUT-1 débilmente positivo (< o = 50% de las células positivas; $P = 0.024$). (112)

La combinación de hallazgos de Kurokawa y colaboradores con los de Canturia y colaboradores apoyan que la FDG-PET podría convertirse en un biomarcador no invasivo capaz de predecir la respuesta a la QT, el pronóstico y la supervivencia.

Los primeros estudios sobre la rentabilidad de la PET en la valoración de la respuesta de la neoplasia de ovario al final del tratamiento, se realizaron comparándola con la cirugía de reevaluación (considerada como gold estándar) en pacientes tratadas con cirugía primaria seguida de QT. **Tabla 43.** Se evaluó la exactitud de la PET/TC con FDG para identificar enfermedad persistente (nodal, peritoneal o pélvica) tanto en análisis por lesión como por paciente. Picchio y colaboradores compararon la exactitud de la FDG-PET combinada con la TC (PET+TC, equipos distintos) respecto a la TC. Los autores destacaron la superioridad en sensibilidad, especificidad VPP, VPN y exactitud de la PET combinada con la TC respecto al TC de forma aislada, en la detección de enfermedad tumoral viable. (113)

Sironi y colaboradores, en 31 pacientes con cáncer de ovario (la mayoría adenocarcinomas serosos papilares 25/31), encontraron un elevado VPP de la PET/TC en la detección de enfermedad persistente al final del tratamiento (89% análisis por lesión; 82% análisis por paciente). Los autores declaran que la PET/TC podría tener un papel importante identificando pacientes con enfermedad macroscópica, que son candidatas a tratamiento de rescate, evitando la morbilidad asociada de la cirugía de reevaluación. No obstante, reportan un bajo VPN (57% análisis basado en lesión; 60% análisis basado en paciente) con falsos negativos en pacientes con enfermedad tumoral de pequeño volumen. No obstante, la exactitud diagnóstica en su serie para lesiones mayores de 10 mm fue superior (90%). Por tanto, un estudio negativo no permite descartar la presencia de enfermedad residual de pequeño tamaño. (114)

En un estudio retrospectivo, Kim y colaboradores compararon el valor pronóstico de la valoración posttratamiento de la FDG-PET respecto a la cirugía de reevaluación (second look). Se incluyeron 55 pacientes incluidos en el estudio fueron tratadas con cirugía primaria de citorreducción seguida de QT. Al final del tratamiento, se hicieron dos grupos, uno de 30 pacientes a los que se les realizó cirugía de reevaluación y otro grupo de 25 pacientes a las que se les realizó una FDG-PET. No se encontraron diferencias significativas en el intervalo libre de progresión ni en el intervalo libre de enfermedad entre ambos grupos. Los autores concluyen que la PET presenta un valor pronóstico similar a la cirugía de reevaluación, y sugieren que la PET

podría utilizarse para reemplazarla. (109)

Existen algunos estudios con PET-FDG en la valoración de la respuesta precoz al tratamiento neoadyuvante, como el de Avril y colaboradores del 2005, que estudiaron en la predicción no invasiva de la respuesta a la QTNA mediante la realización de una PET-FDG basal (sin TC), otra tras 1 ciclo de QTNA y otra tras 3 ciclos de QTNA en 33 pacientes. Los autores asumieron, de forma prospectiva, que una disminución del SUV_{máx} de un mínimo del 20% tras el primer ciclo era el punto de corte teórico para considerar a las pacientes como respondedoras. Calcularon retrospectivamente el punto de corte de disminución del SUV_{máx} tras el tercer ciclo, que permitiera diferenciar de forma óptima entre respondedores y no respondedores, basándose en la supervivencia, y resultó del 55%. Los autores encontraron una correlación significativa entre la respuesta metabólica tras el primer ciclo y el tercero, así como con la supervivencia global. También encontraron que la respuesta clínica (definida en su estudio como tumor residual en intervalo <4 cm, regresión de la carcinomatosis y/o disminución del valor de Ca125 >75% respecto al basal o normalización completa del mismo <35 U/mL) y la respuesta desde el punto de vista histopatológico mostraban una débil correlación con la supervivencia global. Estos autores concluyen que, pese a que la muestra es pequeña, la PET es capaz de predecir la respuesta de forma precoz (tras el primer ciclo) y tras el tercero, y de forma más eficiente que la respuesta clínica, por anatomía patológica o por el Ca125. En el estudio también se comenta que los respondedores desde el punto de vista metabólico presentan mayor tasa de cirugía óptima citorreductora primaria, comparado con los no respondedores (R0 33% en respondedores y 13% en no respondedores). (75)

Nishiyama y colaboradores, en un estudio retrospectivo evaluaron la capacidad de la PET en predecir la respuesta del tumor primario a la QTNA en un grupo mixto de pacientes con neoplasia ginecológicas localmente avanzadas (total de 21 pacientes, únicamente 8 pacientes con cáncer de ovario), tomando como gold estándar la regresión histopatológica del tumor. A todas las pacientes se les realizó una PET-FDG basal y una segunda PET entorno a los 12 días tras finalizar el tratamiento. El porcentaje de disminución del SUV_{máx} en los respondedores fue significativamente mayor que en los no respondedores ($p < 0.0005$). Aceptando de forma arbitraria un SUV_{máx} de 3.8g/ml en el estudio posttratamiento, la PET obtuvo una sensibilidad del 90%, especificidad del 63.6% y exactitud del 76.2%. Si por el contrario se asumía un porcentaje de cambio del SUV_{máx} de 65% del tumor primario, la PET mostraba una sensibilidad

del 90%, una especificidad del 81.8%, con una exactitud del 85.7% para diferenciar entre los respondedores y los no respondedores. (117)

Martoni y colaboradores, en pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado (no resecables de forma primaria) calcularon el volumen metabólico tumoral en una PET/TC basal y repitieron la operación tras el tercer y sexto ciclo de QTNA. Las pacientes se trataron con 6 ciclos de QT seguidas de cirugía. El porcentaje de disminución del SUV_{máx} se comparó con la respuesta desde el punto de vista histopatológico. Los autores encontraron que aquellas pacientes en las que el porcentaje de disminución del SUV_{máx} era del 100% tras 3 ciclos, se alcanzaba una respuesta patológica completa en el 88% de ellas al final del tratamiento. Mientras que, en aquellas pacientes en las que el porcentaje de disminución era inferior al 100% tras 3 ciclos, únicamente el 24% eran respondedoras desde el punto de vista patológico al final de los 6 ciclos de QTNA. Estos hallazgos sugieren que las pacientes con respuesta parcial a los 3 ciclos deberían tener cirugía de intervalo para extraer el tumor potencialmente resistente a la QT. (116)

En el estudio reciente publicado en 2016 por Vallius y colaboradores sobre la valoración de la respuesta a la QTNA en cáncer de ovario no resecable de forma primaria, utilizaron el valor Δ SUV del omento para predecir la respuesta AP (n=26). En sus resultados el valor Δ SUV omental mayor a 64% (rango del -16% al -84%), se asocia a respuesta histopatológica $p=0.004$, OR 0.9, CI 0.84-0.97), mientras que un Δ SUV inferior a 57% identifica los no respondedores. El PFS fue diferente de forma significativa entre las pacientes con pobre respuesta AP, moderada o buena respuesta (0.9 años vs 1.2 años vs 1.4 años, respectivamente, $p=0.05$). En esta serie, el Δ SUV no se asoció de forma significativa al PFS.(115)

En nuestro estudio, analizando el porcentaje de disminución que de todas las variables analizadas de la PET/TC (Δ MTV, Δ SUVGlobal y Δ SUVprimario), obtenidas en el estudio basal y tras los 4 ciclos de QTNA, encontramos únicamente que son predictoras de la sensibilidad/resistencia al Platino Δ SUVGlobal y Δ SUVprimario. Con una disminución del 69.78% del SUVGlobal y del 61.87% del SUVprimario se consigue clasificar de forma aceptable las pacientes en respondedoras/no respondedoras al Platino (**tabla 43**) con eficiencias diagnósticas mejores (76.62 % para el Δ SUVGlobal y del 73.07% Δ SUVprimario) que el método *GCIG* (50%). Sin embargo, en nuestro análisis no hemos encontrado que estas variables sean predictoras de la resecabilidad ni de la respuesta patológica.

TABLA 43. Resumen de los artículos publicados de la PET y PET/TC en valoración de la respuesta en el cáncer de ovario (I).

Autor	Población	Métodos	Resultado
Vallius 2016(115)	Prospectivo PET/TC N=26 pacientes NOLA inoperables candidatas a QTNA	2 PET/TC (basal , 3 ciclos); Ca125, HE4 y Ki-67 Variabes: ΔSUV del omento y los cambios histopatológicos tras la QTNA. Objetivo: Identificar los no respondedores a la QTNA por PET, que se podrían beneficiar de una segunda línea de QT en vez de la cirugía de intervalo. Referencia: Respuesta AP (respuesta pobre, moderada y buena respuesta)	ΔSUV omental mayor a 64% (rango-16% to-84%), se asocia a respuesta histopatológica p = 0.004, OR 0.9, CI 0.84-0.97), mientras que un ΔSUV inferior a 57% identifica los no respondedores. PFS fue diferente de forma significativa entre las pacientes con pobre respuesta AP, moderada o buena respuesta (0.9 años vs 1.2 años vs 1.4 años, respectivamente, p=0.05). En esta serie el Δ SUV no se asoció a PFS. FDG-PET/TC pudo detectar las pacientes no respondedoras por AP.
Martoni 2010(116)	Prospectivo PET/TC N=42 pacientes NOLA candidatas a QTNA	3 PET/TC (Basal, 3 ciclos, 6 ciclos) Variabes: SUVmáx del Primario Referencia: respuesta AP AP Respondedores = Respuesta completa patológica+ mínima enfermedad residual (>90%de disminución del volumen tumoral en la cirugía) AP No Respondedores= Respuesta parcial (30-90%)+ estabilidad (reducción de <30%)+ progresión (aumento del 25% de la enfermedad).	21p Respondedores + 21 p no respondedores ΔSUV=100% tras 3 ciclos, respuesta patológica completa el 88% de las pacientes (15/17 No evidencia de enfermedad residual postquirúrgica). ΔSUV<100% tras 3 ciclos, sólo 24% eran respondedores al final del tratamiento (6/19 No evidencia de enfermedad residual postquirúrgica) Las pacientes con respuesta parcial a los 3 ciclos deberían tener cirugía de intervalo para extraer el tumor potencialmente resistente a la QT. Los pacientes que consiguen un ΔSUV=100, es más probable que tengan respuesta completa AP.
Nishiyama 2008(117)	Retrospectivo PET N=21 pacientes Grupo Mixto de tumores Ginecológicos	2 PETs (Basal y final del tratamiento) Variabes: SUVmáx del Primario Referencia: Respuesta AP AP respondedores=no tumor o enfermedad residual microscópica No respondedores=tumor macroscópico	10p Respondedores +11p no respondedores Basal=SUVmáx de los R significativamente menor que los NR ROC=SUVmáx tras tratamiento 3.8 g/ml punto de corte PET S 90%, E 63.6%, Ex 76.2% Δ SUV de los R significativamente mayor que los NR Punto Arbitrario Δ SUV=65% PET S 90%, E 81.8%, Ex 85.7%
Avril 2005(75)	Prospectivo/ Retrospectivo PET N=33 pacientes Neoplasias de ovario localmente avanzadas candidatas QTNA	3 PETs (Basal, 1ciclo, 3 ciclo) Variabes: SUVmáx del Primario Referencia: OS 20% Tras 1 ciclo arbitrario, retrospectivo 55% tras el 3º	1 ciclo 20%(26p) 15p Respondedores +11p No respondedores 3 ciclo55%: 18p respondedores+15p No respondedores Buena Correlación entre respuesta metabólica y OS. Resp clínica y AP débil correlación con OS. Mayor % de RO en los respondedores.
Sironi 2004(114)	Prospectivo PET/TC N=31 pacientes N ovario FIGO II-III-IV IQ+QT	PET/TC Al final del tratamiento justo antes de laparotomía de Second look Variable: Localizar tumor viable PET vs Confirmación histológica Referencia: AP resultante de la Laparotomía de Second look Respondedores=sin tumor en la histología del Second look No respondedores=tumor persistente en la histología del Second look	17p (55%) no respondedores y 14p (45%) respondedores. PET vs Confirmación histológica Kappa=0.48 PET/TC Análisis por lesión: S 78%, E 75%, VPP 89%, VPN 57%, Ex 77% Destacan Elevado VPP y el Bajo VPN. Si lesiones >10 mm VPN 90%. Un estudio negativo no permite descartar la presencia de enfermedad residual de pequeño tamaño.
Picchio 2003(113)	Prospectivo PET+TC TC solo N=25 pacientes N ovario FIGO II-III-IV IQ+QT	PET+TC(equipos diferentes) Al final del tratamiento justo antes de second look Variable: Localizar tumor viable Referencia: Laparotomía de Second look	Valores de detección de enfermedad residual 23p con enfermedad viable(16p detectables por TC y 19p detectables PET+TC Análisis basado en lesión: PET+TC S 82.60%, E 91.67%, VPN 73.33%, VPP 95%, Ex 85.71% TC S 69.56%, E 83.33%, VPN 58.82%, VPP 88.89%, Ex 74.28%. PET>TC Sobretodo en VPN
Kim 2003(118)	Retrospectivo Casos y controles PET vs Laparotomía de Second look N=55 pacientes N ovario FIGO I-II-III-IV IQ+QT	PET vs second look Variable: Localizar tumor viable 25 pacientes PET vs 30 pacientes con Laparotomía de Second look Referencia: PFS; DFI	PFS PET 28.8±12.7 meses y Second look 30.6±13.7meses ; p=0.29 ns DFS PET negativo 40.5±11.6 meses y Second look negativo 48.6±12.1meses ; p=0.12 ns PET tiene el mismo valor pronóstico que la cirugía de reevaluación. PET podría substituir el second look en pacientes de alto riesgo.

NOLA: neoplasia de ovario localmente avanzada, **QTNA:** quimioterapia neoadyuvante, **IQ:** cirugía primaria, **QT:** quimioterapia, **AP:** anatomía patológica, **S:** sensibilidad, **E:** especificidad, **VPN:** valor predictivo positivo, **VPN:** valor predictivo negativo, **Ex:** exactitud diagnóstica, **OS:** supervivencia global, **PFS:** supervivencia libre de progresión, **DFI:** intervalo libre de enfermedad.

Cabe destacar como punto interesante de este estudio el valor añadido que aporta la PET/TC respecto al método habitual a en la valoración de la respuesta a la QTNA, teniendo en cuenta que es una técnica no invasiva y reproducible (los valores numéricos de las variables se obtienen de forma semiautomática). Así mismo, predecir la sensibilidad/resistencia al Platino de las pacientes puede ayudar a establecer el pronóstico de las pacientes incluso antes de realizar la cirugía de intervalo.

Por otro lado, una limitación importante en nuestro estudio es el número reducido de pacientes, lo que disminuye de forma importante la potencia estadística de nuestros resultados, sin embargo el resto de series publicadas hasta ahora tampoco son extensas. Por otro lado, cabe destacar el hecho de esta serie es la única con el análisis de regresión logística de la PET/TC respecto a la respuesta al Platino, la reseccabilidad y la respuesta AP.

Han aparecido radiotrazadores de nueva generación que utilizan como diana los receptores que se encuentran sobreexpresados en la superficie de las células del cáncer de ovario. Esta característica representa la ventaja de disponer de estudios de cuerpo entero, no invasivos, en tiempo real y la posibilidad de cuantificar “in vivo” la información del estado de los receptores de las lesiones de cáncer de ovario. Esta información tiene el poder de facilitar la estratificación y la monitorización de tratamientos basados en receptores diana. Por ejemplo dos trazadores SPECT que tienen como diana el receptor de folato, como son el ^{111}In -DTPA-folato y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -etarfolatido, han mostrado la utilidad para estratificar a las pacientes en función de los niveles de expresión de folato en el cáncer de ovario. (119–121)

Los receptores de estrógenos se expresan de forma habitual en los cánceres de ovario (aproximadamente el 70%), tanto en el tumor primario como en sus metástasis. El $^{18\text{F}}$ -fluoro- $^{17\beta}$ -estradiol (18F-FES) es un trazador que permite evaluar de forma no invasiva la presencia de receptores de estrógenos α en el cáncer de ovario. Así mismo, el FES tiene el potencial de evaluar la respuesta al tratamiento hormonal, aunque aún existen pocos estudios en este campo. (122,123)

El cáncer de ovario sobreexpresa mesotelina, que a su vez interacciona sinérgicamente con MUC16 para producir su diseminación peritoneal. Se ha realizado el primer estudio reciente PET en humanos utilizando anticuerpo-antimesotelina marcado con ^{89}Zr (4 pacientes con cáncer de

ovario y 7 con cáncer pancreático). La media del SUV_{máx} resultó mayor en los pacientes con cáncer de ovario que en el pancreático. Este abordaje puede ayudar en la identificación de pacientes con metástasis del cáncer de ovario, que se podrían beneficiar de tratamiento con anticuerpos monoclonales antimesotelina.(124)

De forma preclínica existen diversos trazadores prometedores. Sharma y colaboradores han desarrollado el ⁸⁹Zr-mAb-B43.13, un anticuerpo murino que marca el Ca125. Este radiotrazador es capaz de marcar la diseminación adenopática tumoral de los tumores OVCAR3.(125)

En el estudio experimental de Jensen y colaboradores del 2013 en roedores con cáncer de ovario con PET/TC con FDG y Fluortimidina (FLT). Se estudiaron dos grupos: un grupo control y otro tratado con Carboplatino y Paclitaxel. Se les realizaban estudios PET antes, tras 1, 4 y 8 días a todos los individuos y se calculaba una relación entre el SUV_{máx} y el SUV medio en cada estudio. Tanto en el estudio del cuarto día como en el del octavo día tras el tratamiento existían diferencias significativas en el SUV_{máx} con FDG en el grupo que habían recibido tratamiento quimioterápico respecto al grupo control. Con FLT únicamente se observaba disminución del SUV_{máx} en el día 1 en el grupo de pacientes tratadas, pero no de forma significativa. Parece que la FLT presenta una tendencia a detectar respuesta de forma más precoz y transitoria, pero las propiedades de la FDG hacen este trazador claramente mejor para valorar la respuesta. (126)

Ocak y colaboradores recientemente usaron ⁶⁸Ga-DOTA-albumin-folato conjugado con FR680 para obtener imagen multimodal PET combinada con tomografía mediada por fluorescencia, para valorar la diseminación peritoneal de las células con expresión de receptor de folato en el modelo murino con células MKP-L de cáncer de ovario.(127)

Liu y colaboradores publicó un estudio sobre cáncer de ovario e imagen multimodal combinando PET con tomografía mediada por fluorescencia sobre la diseminación peritoneal del cáncer de ovario en ratones usando ⁶⁴Cu- pirofeoforbido-folato conjugado.(128)

En el campo de la multimodalidad, este tipo de agentes que combinan la PET con la fluorescencia, podrían utilizarse para estadificar preoperatoriamente o delinear la extensión de la enfermedad intraoperatoria para asegurar una resección lo más exhaustiva posible.

Por otro lado, avanzando en la comprensión de los roles que juegan los componentes del sistema inmune, como los macrófagos y las citoquinas, en el crecimiento tumoral, puede que emerjan nuevas dianas para la imagen molecular.

Li y colaboradores han creado recientemente el radiotrazador ^{99m}Tc -HYNIC-Aca-LSLITRL que marca el receptor para la interleuquina-6 (IL-6R). En teoría, la obtención de la imagen sobre el estatus del receptor de la IL-6 permitiría identificar pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento IL-6/IL-6R.(129)

Particularmente interesante parecen los estudios preclínicos focalizados en utilizar la medicina nuclear en monitorización de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo ^{99m}Tc -peptido- $\text{Z}_{\text{HER2:342}}$, una pequeña proteína que mimetiza los anticuerpos y que marca el HER2(human epidermal growth factor receptor 2), utilizado con éxito para monitorizar el tratamiento con Trastuzumab en roedores SKOV3.(130)De manera similar Niu y colaboradores han mostrado que la captación de ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento con 17-dimetilaminoetilamino- 17-demetoxigeldanamicina. (131)

Finalmente, Nagengast y colaboradores han demostrado la utilidad del ^{89}Zr -bevacizumab permite detectar la respuesta precoz al tratamiento antiangiogénico con el inhibidor Hsp90, el NVP-AUY922.(132)

Parece necesario realizar ensayos clínicos multicéntricos con FDG-PET/TC en la estadificación inicial de pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado, para poder entender el significado exacto de la afectación adenopatía tumoral supradiafragmática, su asociación con las metástasis intra y extraabdominales, su implicación en el pronóstico y el tratamiento de las pacientes. Así mismo, sería interesante seguir investigando en la valoración de la respuesta de estas pacientes mediante FDG-PET/TC FDG, y analizar a largo plazo su supervivencia, así como comparar los resultados entre diferentes trazadores (FDG, FES, FLT) y su posible la correlación con el Ca125 y el HE4.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. En la estadificación inicial de la neoplasia de ovario:
 - 1.1. La PET/TC es capaz de detectar mayor porcentaje de pacientes con metástasis respecto a la TC (40.74% respecto a 11.11%). La localización más frecuente de metástasis a distancia por PET/TC son las adenopatías supradiaphragmáticas, seguido de la afectación pleural.
 - 1.2. La PET/TC cambia la FIGO respecto al TC inicial en un 59.25% de pacientes a expensas fundamentalmente de encontrar más enfermedad peritoneal o a distancia. Globalmente, la implementación de la FDG-PET/TC en nuestro estudio modificó la intención terapéutica respecto a la intención inicial en el 25.9% de los casos.
2. En nuestra serie en la valoración de la resecabilidad, los hallazgos de la PET/TC se correlacionan mejor que la TC con la laparoscopia diagnóstica (kappa de 0.684 comparado con 0.419 respectivamente). La PET/TC fue concordante con la laparoscopia en el 85.18% de los pacientes, mientras que la TC lo fue en un 70.4% de los pacientes. Los casos discordantes entre la PET/TC y la laparoscopia, en términos de resecabilidad, correspondieron a pacientes con enfermedad diseminada extraabdominal detectada por PET/TC o a carcinomatosis miliar detectada por laparoscopia, que resultó menos evidente por PET/TC.
3. En pacientes con neoplasia de ovario localmente avanzada (no resecables de forma primaria) es factible valorar la respuesta la QTNA mediante PET/TC:
 - 3.1. Las variables disminución del SUV_{máx} del global del estudio (Δ SUV_{Global}) o del tumor primario (Δ SUV_{primario}), son predictoras de la sensibilidad al Platino, pero no de la resecabilidad en el intervalo ni de la respuesta AP.
 - 3.2. Con una disminución del 69.78% del SUV_{Global} y del 61.87% del SUV_{primario} se consigue clasificar correctamente las pacientes en respondedoras/no respondedoras al Platino, con eficiencias diagnósticas del 76.62% para el Δ SUV_{Global} y del 73.07% para Δ SUV_{primario}, superiores a las obtenidas con el método GCIG (50%).

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
2. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [cited 2016 Nov 30]. Available from: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>
3. Cancer of the Ovary - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
6. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Vol. 7. Publicaciones SEGO; 2014.
7. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2009 Apr;105(1):3–4.
8. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014 Jun;133(3):401–4.
9. New FIGO ovarian cancer staging guidelines [Internet]. SGO. 2014 [cited 2016 Oct 14]. Available from: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/new-figo-ovarian-cancer-staging-guidelines/>
10. AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400>
11. Cáncer de ovario [Internet]. [cited 2016 Oct 14]. Available from: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/ginecologico/ovario?start=5#content>
12. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. [cited 2016 Dec 29]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006>
13. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Apr;293(4):695–700.
14. Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *Eur Radiol.* 2007 Nov 14;17(12):3223–35.
15. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi24-vi32.
16. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012 Jul;126(1):149–56.
17. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Apr;170(4):974–979; discussion 979–980.
18. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol.* 1998 Dec;71(3):431–6.
19. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York : The Macmillan Co.,; 1934.

20. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975 Oct;42:101–4.
21. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001 Sep;82(3):532–7.
22. Dai-yuan M, Bang-xian T, Xian-fu L, Ye-qin Z, Hong-Wei C. A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage III and IV. *World J Surg Oncol.* 2013 Oct 10;11:267.
23. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol.* 2016 Oct;143(1):3–15.
24. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2015 Jul 18;386(9990):249–57.
25. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943–53.
26. Tangjitgamol S. Neoadjuvant chemotherapy and cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *World J Obstet Gynecol.* 2013;2(4):153.
27. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1248–59.
28. Chang S-J, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):493–8.
29. Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1206–12.
30. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2016 May;59:22–33.
31. Study Comparing Tumor Debulking Surgery Versus Chemotherapy Alone in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jan 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166737>
32. NCT00565851 Clinical Trial [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2017 Jan 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view?cdrid=546714>
33. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):236–43.
34. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):928–36.
35. Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):21–6.
36. Tasas de supervivencia para el cáncer de ovario, por etapa [Internet]. [cited 2016 Oct 20]. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/ovario/guia detallada/cancer-de-ovario-early-survival-rates>
37. Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG): *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Feb;21(2):419–23.

38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
39. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):389–93.
40. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
41. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol*. 1990 Feb;36(2):207–11.
42. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer*. 1989;59(4):650.
43. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The Effect of Debulking Surgery after Induction Chemotherapy on the Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 1995 Mar 9;332(10):629–34.
44. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;211(6):632.e1-632.e8.
45. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol*. 2007 Apr;105(1):211–7.
46. Le T, Williams K, Senterman M, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M. Omental chemotherapy effects as a prognostic factor in ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14(9):2649–53.
47. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología*. 2014 May;56(3):193–205.
48. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, Kristensen GB, Pujade-Lauraine E, Parmar MK, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Gynecologic Cancer Intergroup*. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Sep 20;92(18):1534–5.
49. Taylor PT, Haverstick D. Re: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors (Ovarian Cancer). *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 19;97(2):151–151.
50. Rustin GJS, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst*. 2004 Mar 17;96(6):487–8.
51. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2016 Oct 20]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
52. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
53. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical Trials in Recurrent Ovarian Cancer: *Int J Gynecol Cancer*. 2011 May;21(4):771–5.
54. Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 1;97(16):9226–33.
55. Townsend DW. Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 Aug;29(4):232–5.
56. Carreras Delgado JL. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina. Madrid; 1995.
57. Peñuelas I. Radiofármacos PET. 2001 [cited 2017 Jan 9]; Available from: <http://dadun.unav.edu/handle/10171/34766>
58. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. *Practical FDG Imaging: A Teaching File*. New York: Springer-Verlag; 2002.

59. 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 Aug 1;32(8):1485–90.
60. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized Uptake Values of FDG: Body Surface Area Correction is Preferable to Body Weight Correction. *J Nucl Med.* 1994 Jan 1;35(1):164–7.
61. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, et al. Positron Emission Tomography using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose in Malignant Lymphoma: A Comparison with Proliferative Activity. *J Nucl Med.* 1992 Mar 1;33(3):325–9.
62. Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H, Maeda S, Wakui A, Watanabe T, et al. Accumulation of 2-Deoxy-2[18F]Fluoro-D-Glucose in Human Cancers Heterotransplanted in Nude Mice: Comparison Between Histology and Glycolytic Status. *J Nucl Med.* 1994 Jan 1;35(1):97–103.
63. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med.* 2008 Mar 1;49(3):480–508.
64. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* 2006;47(6):1059–1066.
65. Boellaard R, O’Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan;37(1):181–200.
66. Prakash P, Cronin CG, Blake MA. Role of PET/CT in Ovarian Cancer. *Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):W464–70.
67. Kyriazi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases—current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Jul;7(7):381–93.
68. Limei Z, Yong C, Yan X, Shuai T, Jiangyan X, Zhiqing L. Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis and Restaging for Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 May;23(4):598–607.
69. Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography—A prospective study. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):265–70.
70. Gu P, Pan L-L, Wu S-Q, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET–CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. *Eur J Radiol.* 2009 Jul;71(1):164–74.
71. Ebina Y, Watari H, Kaneuchi M, Takeda M, Hosaka M, Kudo M, et al. Impact of FDG PET in optimizing patient selection for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Mar;41(3):446–51.
72. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun.* 2007 Aug;28(8):589–95.
73. Fagotti A, Fanfani F, Rossitto C, Lorusso D, De Gaetano AM, Giordano A, et al. A Treatment Selection Protocol for Recurrent Ovarian Cancer Patients: The Role of FDG-PET/CT and Staging Laparoscopy. *Oncology.* 2008;75(3–4):152–8.
74. Risum S, Loft A, Engelholm SA, Høgdall E, Berthelsen AK, Nedergaard L, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography Predictors of Overall Survival in Stage IIIC/IV Ovarian Cancer: *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Sep;22(7):1163–9.
75. Avril N. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy by Sequential F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 26;23(30):7445–53.
76. Le T, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M. The lack of significance of Ca125 response in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):712–5.
77. 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 Jul;82(1):17–21.

78. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug;13(8):1156–61.
79. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):729–35.
80. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010 Dec;31(6):496–505.
81. Yamamoto M, Tsujikawa T, Fujita Y, Chino Y, Kurokawa T, Kiyono Y, et al. Metabolic tumor burden predicts prognosis of ovarian cancer patients who receive platinum-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Sci*. 2016 Apr;107(4):478–85.
82. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(6):543–9.
83. Bilici A, Ustaalioglu BBO, Seker M, Canpolat N, Tekinsoy B, Salepci T, et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jul;37(7):1259–69.
84. Young AIMN Working Group, Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, Picchio M, Saladini G, et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;43(3):404–13.
85. Zimny M, Siggelkow W, Schröder 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 Nov 1;83(2):310–5.
86. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol*. 2009 Mar;112(3):462–8.
87. Mangili G, Picchio M, Sironi S, Viganò R, Rabaiotti E, Bornaghi D, et al. Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Apr 19;34(5):658–66.
88. Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park N-H, Song Y-S, Chung J-K, et al. Role of [18F]FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Mar 14;34(4):480–6.
89. Grant P, Sakellis C, Jacene HA. Gynecologic Oncologic Imaging With PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2014 Nov;44(6):461–78.
90. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A, Jalaguier-Coudray A, Rouzier R, Daraï E, et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR imaging scoring system. *Radiology*. 2013 May;267(2):432–43.
91. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):389–94.
92. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Onishi Y, et al. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer: *Nucl Med Commun*. 2011 Jul;32(7):549–53.
93. Kim HW, Won KS, Zeon SK, Ahn B-C, Gayed IW. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: enhanced CT versus 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013 Feb;38(2):93–7.
94. Dauwen H, Van Calster B, Deroose CM, Op de Beeck K, Amant F, Neven P, et al. PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec;131(3):694–700.
95. De Iaco P, Musto A, Orazi L, Zamagni C, Rosati M, Allegri V, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: Value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur J Radiol*. 2011 Nov;80(2):e98–103.
96. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1912–20.

97. 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 Jan;182(1):227–33.
98. Yuan Y, Gu Z-X, Tao X-F, Liu S-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012 May;81(5):1002–6.
99. Signorelli M, Guerra L, Pirovano C, Crivellaro C, Fruscio R, Buda A, et al. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov;131(2):395–9.
100. Hynninen J, Auranen A, Carpén O, Dean K, Seppänen M, Kempainen J, et al. FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: Frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecol Oncol.* 2012 Jul;126(1):64–8.
101. Bats A-S, Hugonnet F, Huchon C, Bensaid C, Pierquet-Ghazzar N, Faraggi M, et al. Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Mar;39(3):474–80.
102. Fruscio R, Sina F, Dolci C, Signorelli M, Crivellaro C, Dell’Anna T, et al. Preoperative 18F-FDG PET/CT in the management of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Dec;131(3):689–93.
103. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SUVmax) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Med Okayama.* 2012;66(1):53–60.
104. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Kim JW, Park N-H, Song Y-S, et al. Preoperative [¹⁸F]FDG PET/CT predicts recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(1):28.
105. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park N-H, Song Y-S, Chung J-K, et al. Prognostic Value of Preoperative Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jun;19(6):1966–72.
106. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):642.e1-642.e6.
107. De Gaetano AM, Calcagni ML, Rufini V, Valentini AL, Gui B, Giordano A, et al. Imaging of gynecologic malignancies with FDG PET–CT: case examples, physiologic activity, and pitfalls. *Abdom Imaging.* 2009 Nov;34(6):696–711.
108. Shim S-H, Lee SJ, Kim S-O, Kim S-N, Kim D-Y, Lee JJ, et al. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2015 Jan;136(1):30–6.
109. Kim S, Chung J-K, Kang S-B, Kim M-H, Jeong JM, Lee DS, et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Feb;31(2):196–201.
110. Rockall A, Munari A, Avril N. New ways of assessing ovarian cancer response: metabolic imaging and beyond. *Cancer Imaging.* 2012;12(2):310–4.
111. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *Int J Cancer.* 2004 May 10;109(6):926–32.
112. Cantuaria G, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A, Nadji M, Angioli R, et al. GLUT-1 expression in ovarian carcinoma: association with survival and response to chemotherapy. *Cancer.* 2001 Sep 1;92(5):1144–50.
113. 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 Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR.* 2003 Jun;47(2):77–84.
114. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in Patients with Persistent Ovarian Cancer: Correlation with Histologic Findings. *Radiology.* 2004 Nov;233(2):433–40.

115. Vallius T, Peter A, Auranen A, Carpén O, Kempainen J, Matomäki J, et al. 18F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan;140(1):29–35.
116. Martoni AA, Fanti S, Zamagni C, Rosati M, De Iaco P, D'Errico Grigioni A, et al. [18F]FDG-PET/CT monitoring early identifies advanced ovarian cancer patients who will benefit from prolonged neo-adjuvant chemotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. 2011 Feb;55(1):81–90.
117. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K, Ohno M, Hata T, Kushida Y, et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):287–95.
118. Lee MC, Kim S, Chung J-K, Kang S-B, Kim M-H, Jeong JM, et al. [18 F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Feb 1;31(2):196–201.
119. Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG, Podoloff DA, Wendt R, Sutton GP, et al. Evaluation of 111In-DTPA-folate as a receptor-targeted diagnostic agent for ovarian cancer: initial clinical results. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003 May;44(5):700–7.
120. Morris RT, Joyrich RN, Naumann RW, Shah NP, Maurer AH, Strauss HW, et al. Phase II study of treatment of advanced ovarian cancer with folate-receptor-targeted therapeutic (vintafolide) and companion SPECT-based imaging agent (99mTc-etafolatide). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Apr;25(4):852–8.
121. Sharma SK, Nemieboka B, Sala E, Lewis JS, Zeglis BM. Molecular Imaging of Ovarian Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Jun 1;57(6):827–33.
122. van Kruchten M, de Vries EFJ, Arts HJG, Jager NM, Bongaerts AHH, Glaudemans AWJM, et al. Assessment of Estrogen Receptor Expression in Epithelial Ovarian Cancer Patients Using 16 -18F-Fluoro-17 -Estradiol PET/CT. *J Nucl Med*. 2015 Jan 1;56(1):50–5.
123. Yoshida Y, Kurokawa T, Tsujikawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Positron emission tomography in ovarian cancer: 18F-deoxy-glucose and 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiol PET. *J Ovarian Res*. 2009 Jun 16;2:7.
124. Lamberts LE, Menke-van der Houven van Oordt CW, ter Weele EJ, Bensch F, Smeenk MM, Voortman J, et al. ImmunoPET with Anti-Mesothelin Antibody in Patients with Pancreatic and Ovarian Cancer before Anti-Mesothelin Antibody-Drug Conjugate Treatment. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016 Apr 1;22(7):1642–52.
125. Sharma SK, Sevak KK, Monette S, Carlin SD, Knight JC, Wuest FR, et al. Preclinical 89Zr Immuno-PET of High-Grade Serous Ovarian Cancer and Lymph Node Metastasis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016 May;57(5):771–6.
126. Jensen MM, Erichsen KD, Björkling F, Madsen J, Jensen PB, Sehested M, et al. Imaging of treatment response to the combination of carboplatin and paclitaxel in human ovarian cancer xenograft tumors in mice using FDG and FLT PET. *PLoS One*. 2013;8(12):e85126.
127. Ocak M, Gillman AG, Bresee J, Zhang L, Vlad AM, Müller C, et al. Folate Receptor-Targeted Multimodality Imaging of Ovarian Cancer in a Novel Syngeneic Mouse Model. *Mol Pharm*. 2015 Feb 2;12(2):542–53.
128. Liu TW, Stewart JM, MacDonald TD, Chen J, Clarke B, Shi J, et al. Biologically-Targeted Detection of Primary and Micro-Metastatic Ovarian Cancer. *Theranostics*. 2013 May 25;3(6):420–7.
129. Li F, Zhang Z, Cheng T, Wei R, Dai Y, Lv M, et al. SPECT imaging of interleukin-6 receptor in ovarian tumor xenografts with a novel radiotracer of 99mTc-HYNIC-Aca-LSLITRL. *Amino Acids*. 2016 Jan;48(1):91–101.
130. Zhang J, Zhao X, Wang S, Wang N, Han J, Jia L, et al. Monitoring therapeutic response of human ovarian cancer to trastuzumab by SPECT imaging with (99m)Tc-peptide-Z(HER2:342). *Nucl Med Biol*. 2015 Jun;42(6):541–6.
131. Niu G, Li Z, Cao Q, Chen X. Monitor Therapeutic Response of Human Ovarian Cancer to 17-DMAG by Non-invasive PET imaging with 64Cu-DOTA-Trastuzumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Sep;36(9):1510–9.
132. Nagengast WB, Korte MA de, Munnink THO, Timmer-Bosscha H, Dunnen WF den, Hollema H, et al. 89Zr-Bevacizumab PET of Early Antiangiogenic Tumor Response to Treatment with HSP90 Inhibitor NVP-AUY922. *J Nucl Med*. 2010 May 1;51(5):761–7.

