

VALOR DE LA PET-RM EN EL CÁNCER DE OVARIO

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Maldonado Suarez, Elena Alvarez Moreno, Mar Jimenez De La Peña, Lucía Gonzalez Cortijo, Elia Del Cerro Peñalver, Ricardo Sainz De La Cuesta Abbad

Objetivos Docentes

Describir la utilidad de la imagen PET-RM tanto en el diagnóstico, estadificación pre-quirúrgica como en la detección de recidiva en cáncer de ovario

Exponer el rendimiento de ambas técnicas en la detección de recidivas, en especial ante elevación de marcadores séricos, de la carcinomatosis peritoneal y en la valoración de la respuesta al tratamiento

Revisión del tema

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia del aparato genital femenino en frecuencia, tras el cáncer de endometrio. Sin embargo es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. En España se diagnostican unos 3.300 casos de cáncer de ovario al año, lo que supone el 5% del total de los tumores en la mujer. La incidencia ha ido aumentando lentamente desde los años 60.

Se diferencian 3 tipos de cáncer de ovario en función del tejido celular en el que se origina el cáncer: carcinoma epitelial, tumores de células germinales y tumores del estroma.

El carcinoma epitelial es el más común: llega a representar entre el 70 y el 90% de todos los tumores ováricos. Los cánceres de ovario que se originan en las células germinales o en las células del estroma son muy poco frecuentes. Dentro de la estirpe epitelial se distinguen diferentes histologías: los carcinomas serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y de células transicionales, así como los tumores mixtos epiteliales-estromales con componente epitelial maligno (adenofibroma maligno) y los infrecuentes carcinomas indiferenciados de célula pequeña y neuroendocrinos.

La elevada mortalidad del cáncer de ovario se explica por 2 razones: 1) la ausencia de síntomas específicos al inicio, lo que motiva que la mayoría de pacientes se presenten con enfermedad diseminada al diagnóstico; y 2) la ausencia de métodos de detección precoz que sean eficaces y estén validados.

Por ello en los últimos años se están realizando grandes esfuerzos para conseguir que el diagnóstico del cáncer de ovario sea en estadios más tempranos. Además de un diagnóstico precoz, es fundamental la estadificación de la neoplasia, pues ello condicionará el enfoque terapéutico.

Diagnóstico inicial de la tumoración ovárica

Los trabajos realizados para valorar la caracterización de masas anexiales mediante la PET presentan resultados contradictorios. Algunos muestran resultados satisfactorios en la diferenciación entre lesiones *borderline* y lesiones malignas, con una exactitud diagnóstica del 81%, pero fallan en la discriminación entre las primeras y las tumoraciones benignas. Por el contrario, otros estudios muestran

una correcta diferenciación de lesiones benignas y lesiones *borderline* o malignas, pero no entre estas dos últimas. Esta disparidad de resultados se explica por el bajo grado de captación de FDG de algunas estirpes tumorales como la mucinosa o el tumor de células claras, cuyo espectro de actividad entra en el de las lesiones *borderline* o, incluso, en el de las lesiones benignas.

Por ello, podemos concluir que la PET no es la herramienta de elección para caracterizar masas anexiales y no aporta ventajas a las técnicas de imagen rutinariamente utilizadas, como sería la ecografía transvaginal o la RM.

Estadificación tumoral y ganglionar inicial

En el cáncer epitelial de ovario la estadificación ganglionar es quirúrgica. Se realiza mediante linfadenectomía (pelviana y paraaórtica). Los estudios realizados hasta el momento no han conseguido cifras de sensibilidad suficientemente elevadas que permitan plantearse la sustitución de la estadificación quirúrgica por la PET-TC, pese al elevado valor predictivo negativo de esta técnica, del 96,5%

En el cáncer epitelial de ovario avanzado surge la necesidad de seleccionar a las pacientes con estadios más avanzados (IIIc y IV), que presentan enfermedad más allá de la cavidad abdominal. La detección mediante técnicas de imagen de lesiones extraabdominales condiciona un importante cambio de estrategia terapéutica, puesto que estas pacientes dejan de ser candidatas a una cirugía primaria como primera opción terapéutica y son candidatas a quimioterapia neoadyuvante. En la práctica habitual, la estadificación prequirúrgica se realiza mediante TC, presenta una elevada eficacia en la detección de carcinomatosis peritoneal, especialmente en las lesiones inferiores a 5 mm o con diseminación miliar y en los implantes y nódulos mesentéricos. En comparación con la TC, el estudio mediante PET-TC permite identificar con una sensibilidad similar las lesiones intraabdominales pero mejora la detección de lesiones extraabdominales, que suponen un cambio en el estadio de la enfermedad, y la convierten en un estadio IV. Queda por determinar si este aumento en el estadio y la posible modificación del abordaje terapéutico en estos casos tiene impacto en la supervivencia global de las pacientes.

Otra técnica de imagen que está en alza es la RM con secuencias de difusión (RM-DWI). Esta presenta una elevada sensibilidad similar a la de la PET-TC para la detección de lesiones a distancia.

Un valor añadido de la PET-TC en la estadificación es el valor pronóstico basado en el grado de captación de las lesiones. En la actualidad, este grado de captación se mide mediante el SUV, y se correlaciona con el estadio y el subtipo histológico, lo que implica un valor pronóstico añadido. Por otro lado, se ha observado que el índice de captación establecido entre las lesiones supra- e infradiafragmáticas es predictor de recurrencia. Sin embargo, no existe evidencia de que este sea un factor pronóstico independiente, como lo es la cirugía primaria. En cambio, las nuevas unidades de medida de la actividad metabólica sí que han demostrado correlación inversa con la supervivencia libre de progresión (*progression free survival* [PFS]), tanto el MTV como la *total lesion glycolysis*

Seguimiento y detección de recurrencia

El seguimiento del cáncer de ovario ya tratado incluye la exploración física, la determinación de marcadores tumorales y el control mediante pruebas de imagen no invasivas. Entre ellas, la TC es probablemente la técnica más utilizada en la rutina asistencial.

La PET tiene un papel bien definido en la detección de recurrencia: ya sea cuando existe sospecha clínica, analítica o por pruebas de imagen, pero no como herramienta rutinaria de seguimiento en pacientes asintomáticas.

La PET-TC tiene una sensibilidad global para la detección de recurrencia del 98%, si bien esta disminuye al 91% en las pacientes asintomáticas. Por ello, se recomienda realizar una PET-TC solo cuando exista sospecha clínica, elevación de marcadores tumorales (CA125 > 30 U/mL) o se hayan realizado otras pruebas de imagen que no hayan resultado concluyentes (Figura 1)

En la detección de recurrencia mediante la PET-TC la estirpe histológica del tumor es un factor determinante. En tumores mucinosos, tumores de la granulosa o *borderline*, de menor actividad metabólica, la sensibilidad de la PET-TC es baja, por lo que un estudio PET-TC negativo no puede interpretarse como ausencia de recidiva tumoral. Pese a todo ello, algunos trabajos reportan una elevada capacidad diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad del 88,6 y 90%, respectivamente, incluso en pacientes con marcadores tumorales inferiores a 30 U/mL

Sin embargo, las histologías más frecuentes son el carcinoma seroso-papilar y el adenocarcinoma endometriode, ambos con marcada avidéz por la FDG (Figura 2). Cuando la recidiva tumoral se presenta en forma de una masa sólida de tamaño superior al centímetro va a ser fácilmente identificada por todas las técnicas de imagen morfológicas y funcionales. El problema clínico se plantea ante las lesiones de carcinomatosis peritoneal inferiores a 5 mm, donde la PET-TC presenta mayor número de falsos negativos. En esta situación, la RM ha mostrado una elevada sensibilidad, superior a la TC y a la PET-TC. En la detección de recidiva ganglionar, la PET-TC presenta una mayor capacidad de detección en comparación con las otras técnicas de imagen debido a que es capaz de detectar adenopatías patológicas de pequeño tamaño y, por lo tanto, sin criterios morfológicos para ser consideradas tumorales. (Figuras 3, 4 y 5) La valoración multimodalidad de la enfermedad es la estrategia óptima para la detección de recidiva, no obstante, en términos de coste-efectividad la exploración que mejor exactitud diagnóstica aporta parece ser la PET/FDG con TC diagnóstica en la que se van a tener en consideración los criterios morfológicos y los metabólicos. La incorporación de la PET al estudio TC ha tenido un importante impacto clínico. La PET-TC ha implicado un cambio de manejo en hasta un tercio de las pacientes evaluadas por sospecha de recidiva del cáncer de ovario y de forma global, ha supuesto un cambio de manejo terapéutico en la mitad de las pacientes, con elevada correlación con los hallazgos quirúrgicos (Figuras 6,7 y 8)

Por lo tanto, la introducción de la PET-TC en los algoritmos de seguimiento permite mejorar el diagnóstico de la recurrencia y seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente, evitando así cirugías innecesarias

Valoración de respuesta

La PET-TC se ha utilizado como herramienta de valoración de respuesta al tratamiento de quimioterapia adyuvante que se realiza tras la cirugía de citorreducción. El estudio PET-TC en esta situación clínica presenta un elevado valor predictivo positivo, cercano al 90%. Además, puesto que existen sólidas evidencias que muestran persistencia de enfermedad, se asocian a menor supervivencia libre de enfermedad (*disease free survival* [DFS]), la PET-TC permite identificar a las pacientes con mayor probabilidad de recurrencia. Por todo ello, se ha propuesto como alternativa no invasiva a la cirugía de *second-look*.

En el momento actual, en el que la quimioterapia en el cáncer de ovario tiene un papel cada vez más relevante, la PET-TC se utiliza también como herramienta de monitorización de respuesta a quimioterapia neoadyuvante. Ya sea en la valoración de la respuesta durante el tratamiento (al final del primer ciclo o del tercero), ya sea en la valoración al final de tratamiento sistémico. Los diferentes trabajos realizados en este sentido ponen en evidencia la capacidad de la PET-TC para diferenciar 2 poblaciones de pacientes: respondedoras y no respondedoras, con diferencias significativas en la supervivencia global. Pese a tratarse de series cortas, los resultados son prometedores y apuntan hacia la PET-TC como herramienta preferente de monitorización de respuesta al tratamiento sistémico (Figuras 9, 10 y 11)

En resumen, se puede concluir que la PET con FDG tiene un valor limitado en el diagnóstico primario y estadificación del cáncer de ovario, aunque puede aportar información útil y completar los hallazgos de la radiología convencional. En pacientes sin evidencia de enfermedad tras el tratamiento primario, la PET no puede sustituir a la “Second-look” dada su baja sensibilidad para detectar enfermedad micronodular. No obstante, en aquellos pacientes en los que se sospeche recurrencia por datos clínicos, de imagen o, sobre todo, por elevación de marcadores tumorales, la exactitud de la PET es muy alta y debe considerarse como la técnica de elección en estos casos. El uso de la PET como instrumento para valorar la respuesta al tratamiento quimioterápico precisa de mayor estudio antes de su utilización de forma rutinaria.

Como alternativa de futuro, existen otros trazadores PET capaces de valorar la respuesta al tratamiento de una forma más precisa. La fluortimidina (^{18}F -FLT) es un marcador de proliferación celular que permite valorar la respuesta precoz a la quimioterapia, de forma que preceda a los cambios morfológicos de disminución del tamaño del tumor

Imágenes en esta sección:

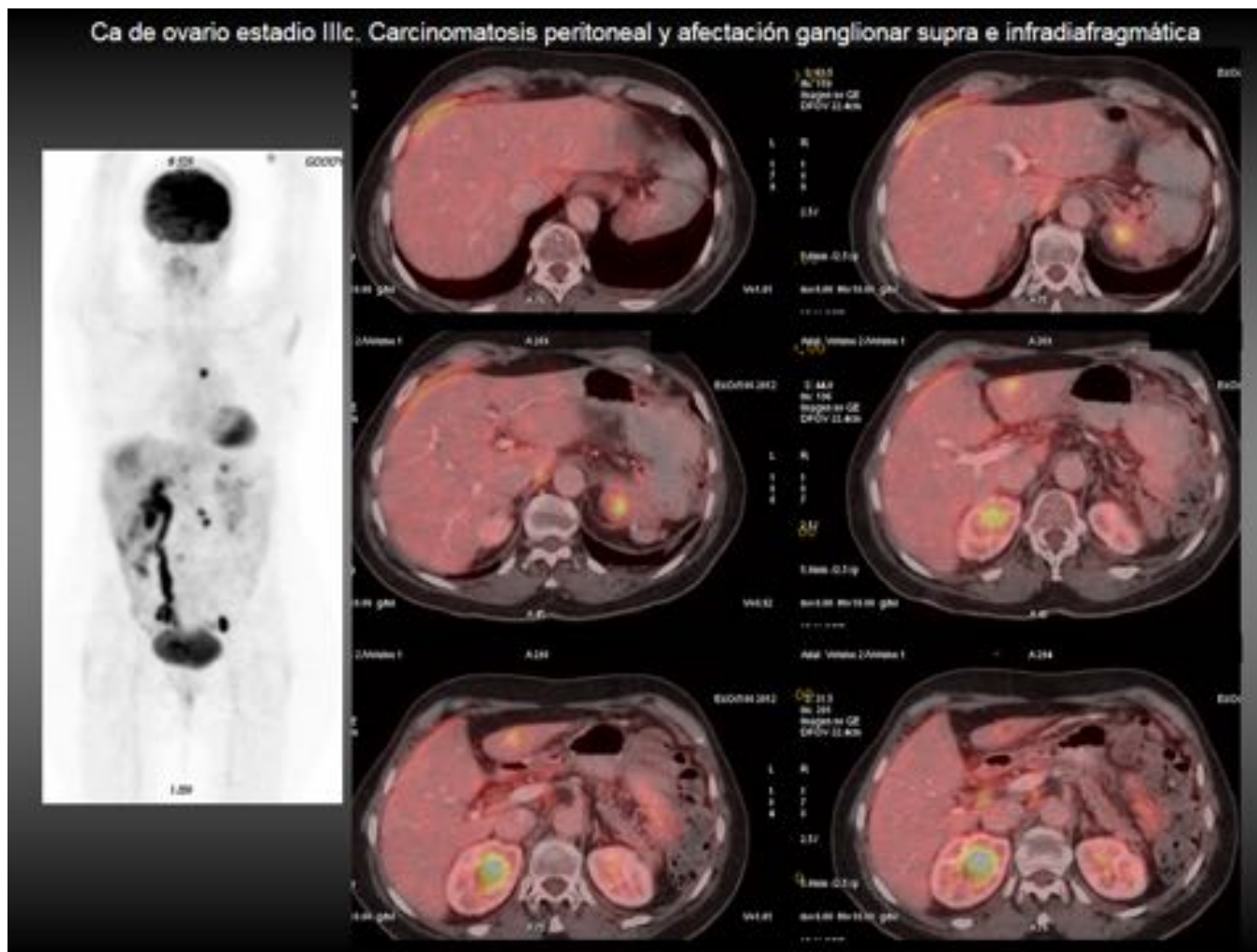


Fig. 1: Carcinomatosis peritoneal

Ca de ovario IIIC tratado. Recidiva ganglionar supra e infradiafragmática+peritoneal

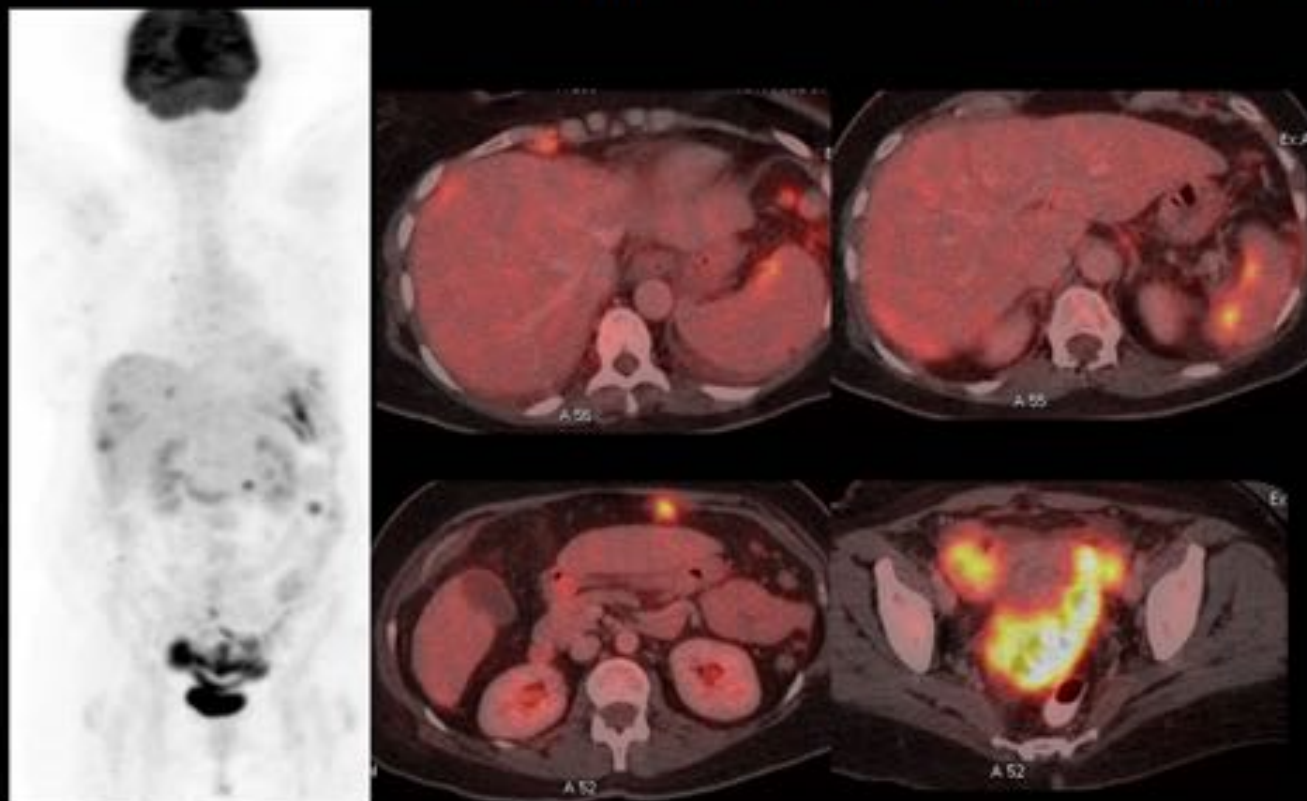


Fig. 2: Recidiva ganglionar y peritoneal

Ca de ovario. Recidiva ganglionar abdomino-pelvica

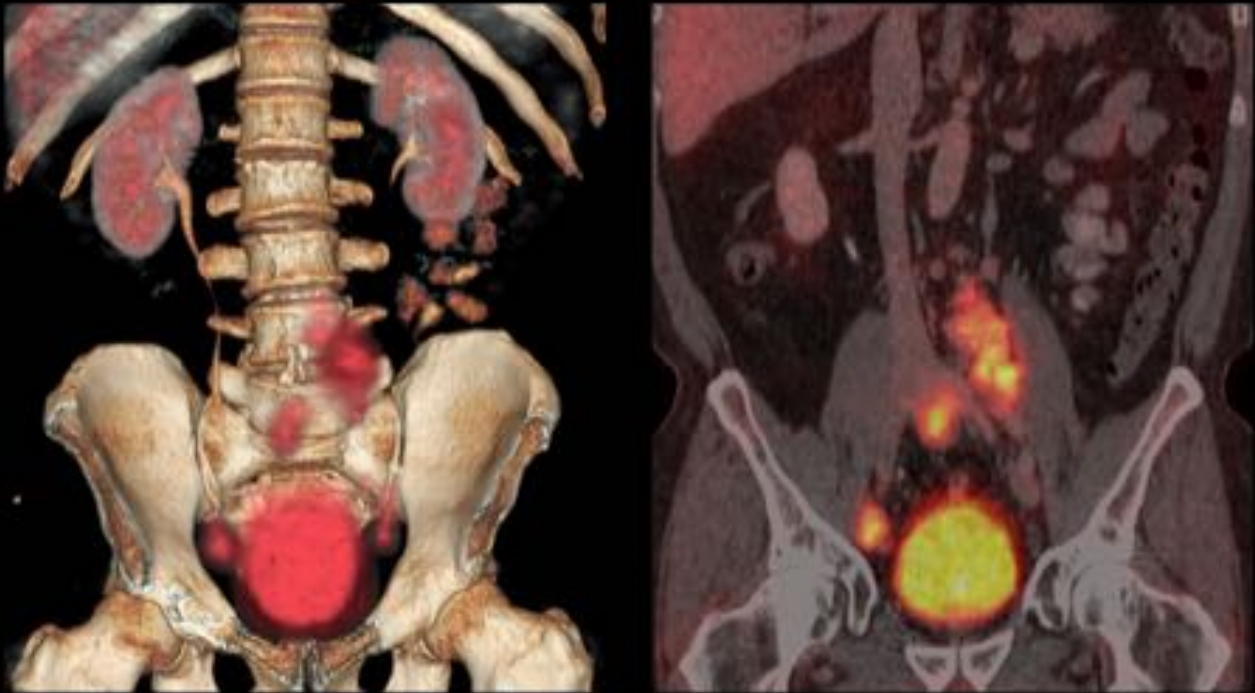


Fig. 3: Recidiva ganglionar abdómino-pélvica

Carcinoma de ovario seroso de alto grado IIIIC tratada con citorreducción óptima y QT intraperitoneal. Recidiva en cadena iliaca común derecha

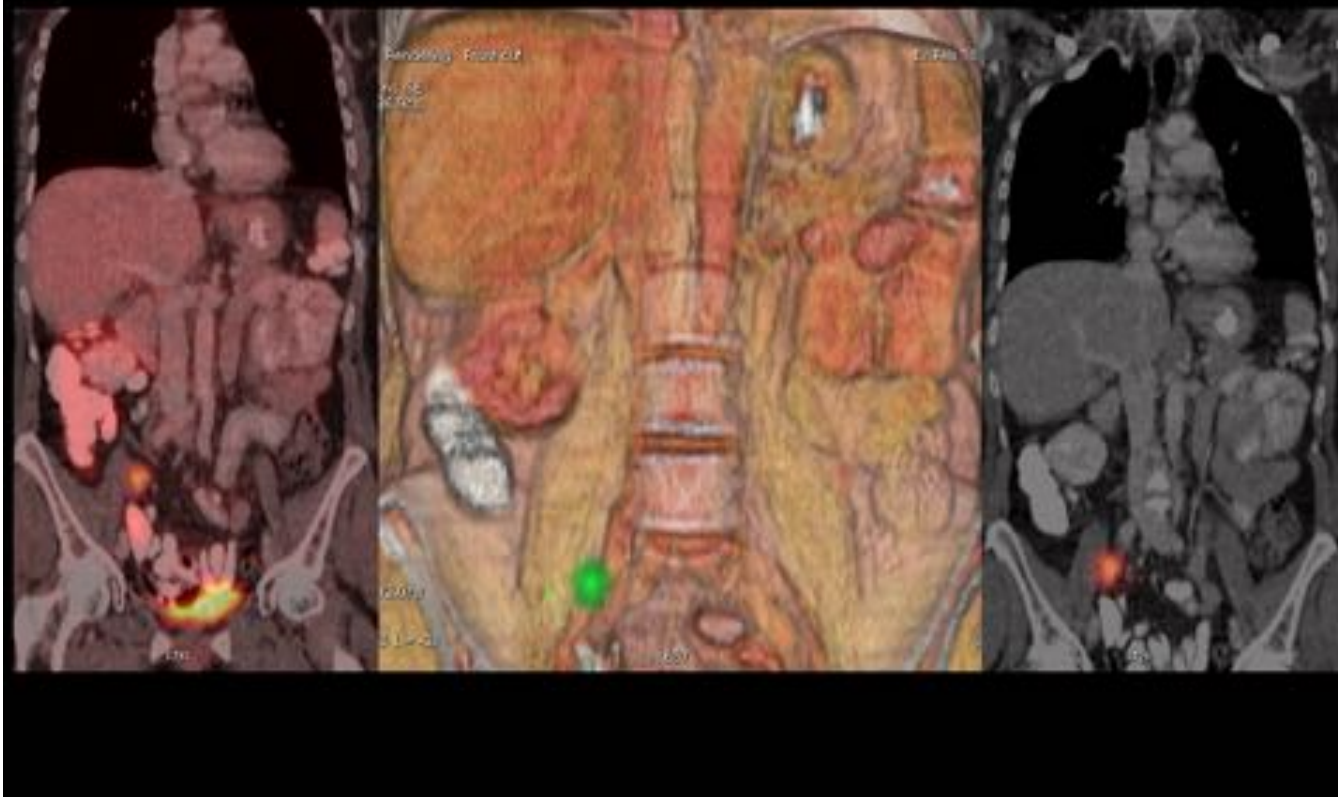


Fig. 4: Recidiva en cadena iliaca derecha

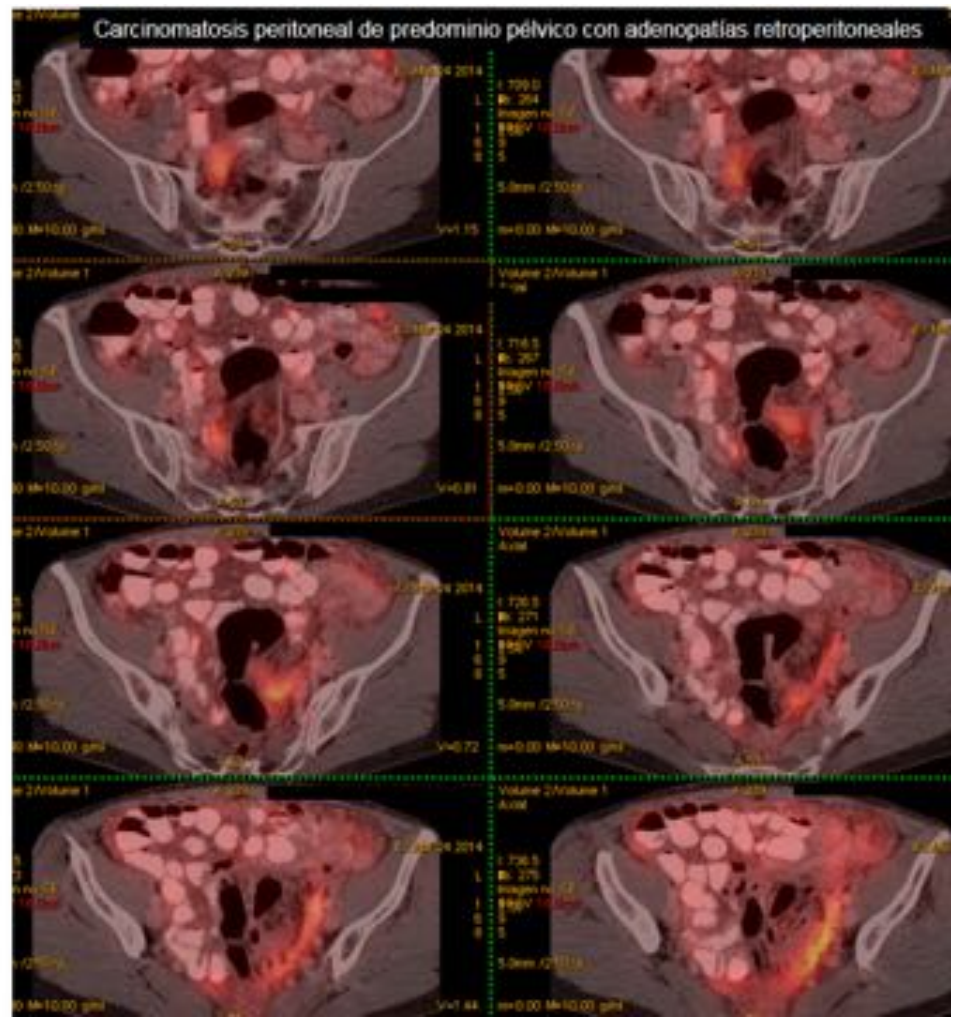


Fig. 5: Carcinomatosis y recidiva ganglionar

Ca.endometroide de ovario
pT2pCpNx tratado



Recidiva en cúpula vaginal



Fig. 6: Recidiva local

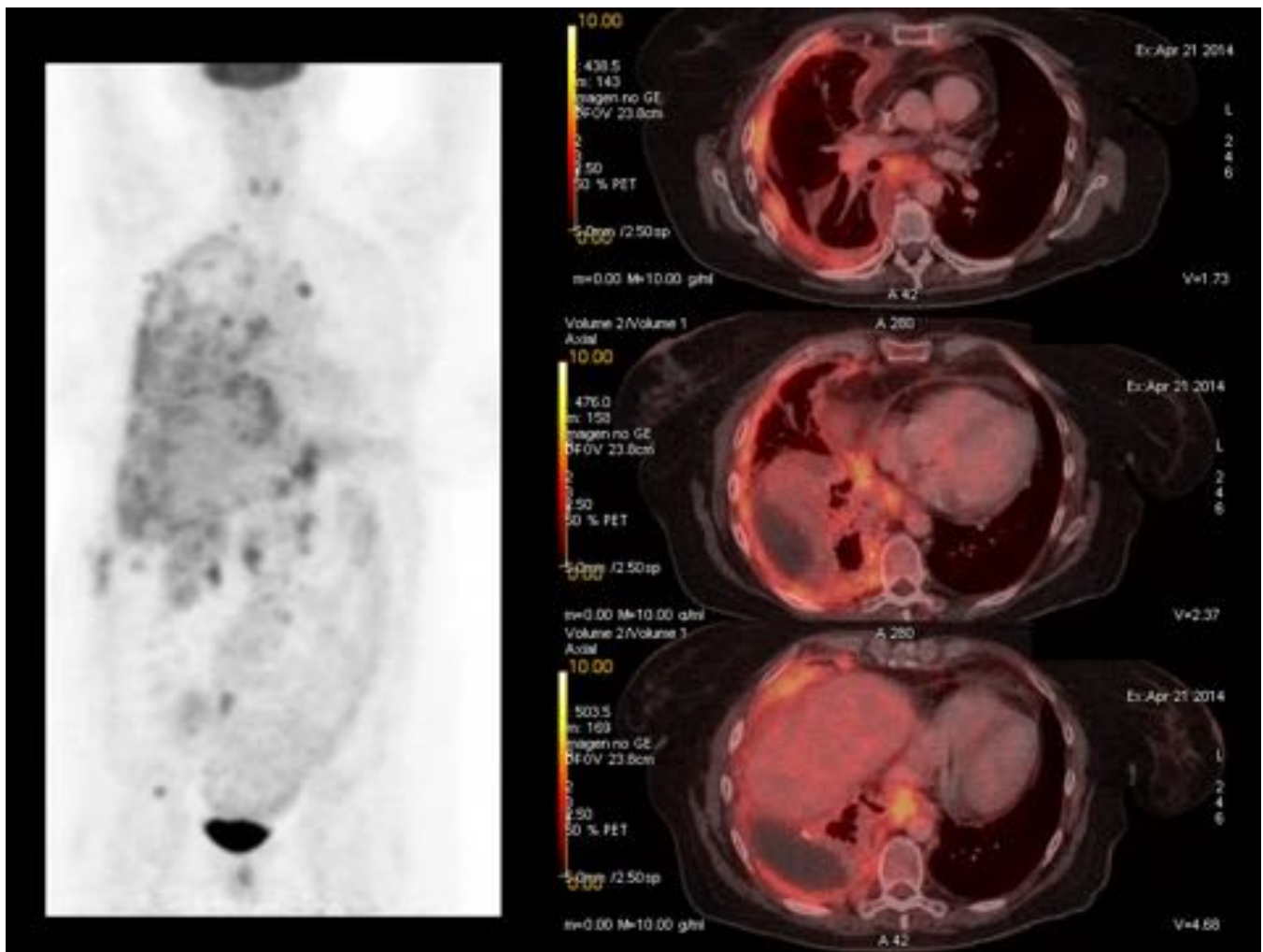


Fig. 7: Recidiva pleuro-peritoneal y ganglionar

Carcinomatosis peritoneal abdomino-pélvica

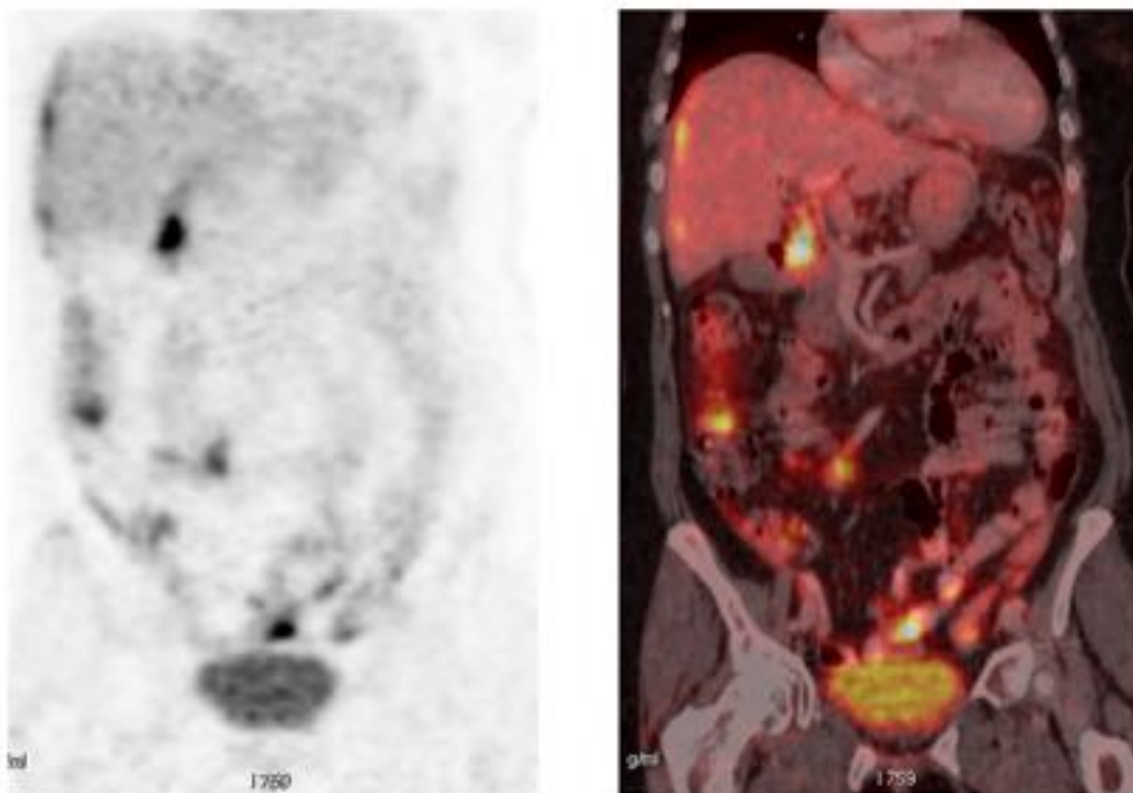
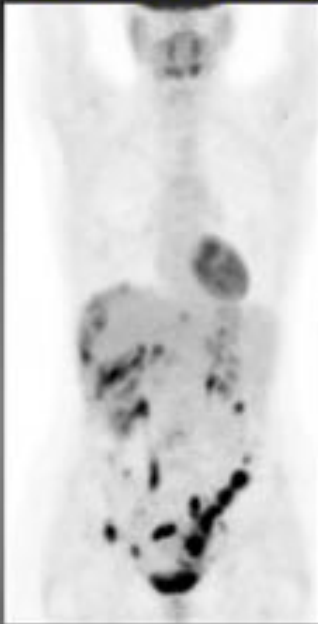


Fig. 8: Carcinomatosis peritoneal



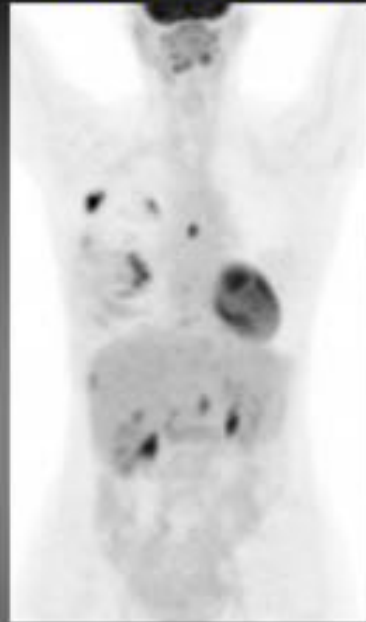
Fig. 9: Valoración respuesta al tratamiento

Febrero 2012



Carcinomatosis macro-micronodular abdomino-pélvica

Agosto 2013



- Mínima enfermedad residual peri-hepática
- Lesiones malignas en mama derecha
- Afectación axilar, subcarinal y mamaria interna
- Nódulo de nueva aparición en base pulmón izdo
- Derrame pleural derecho

Fig. 10: Valoración respuesta al tratamiento

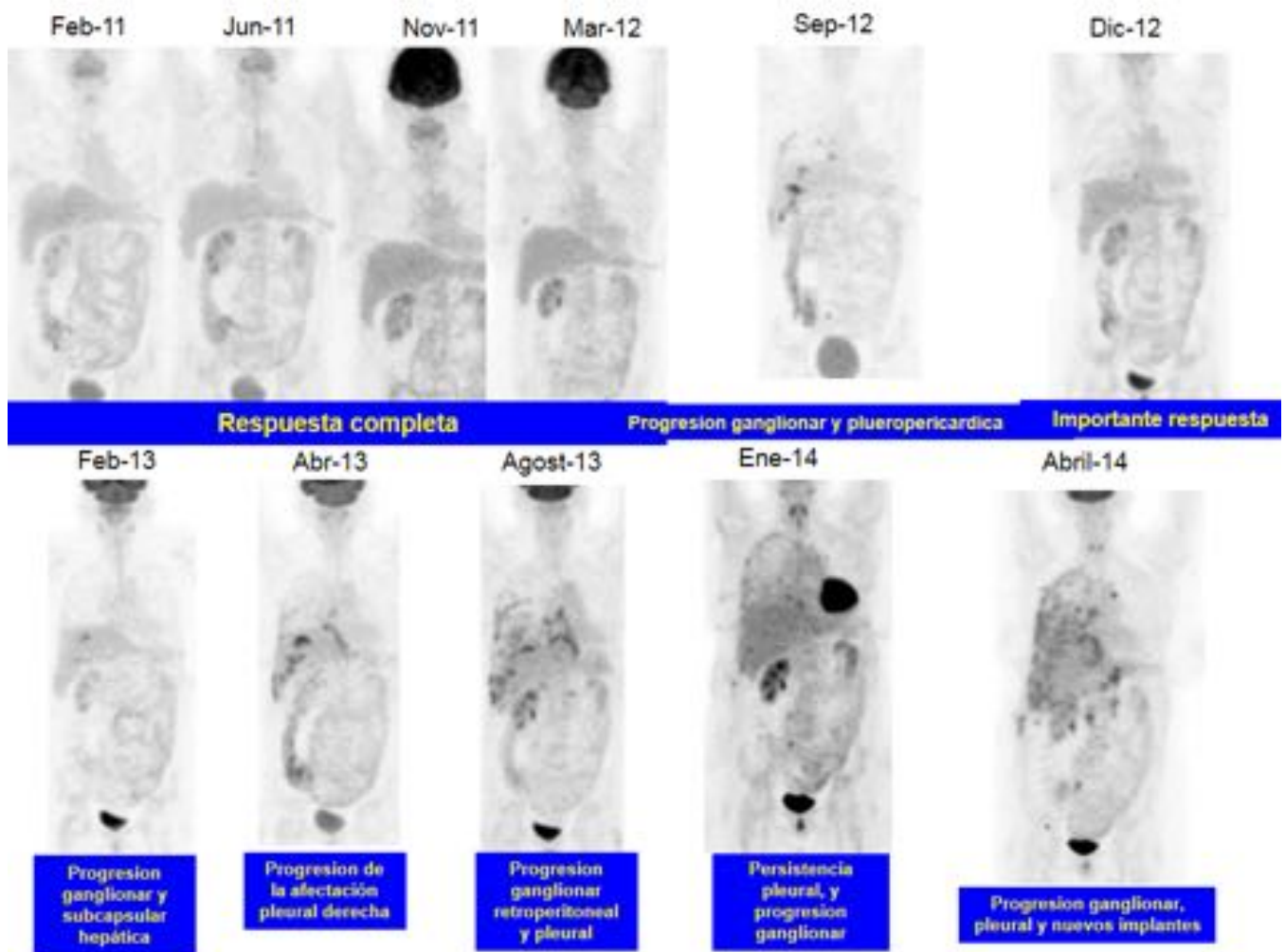


Fig. 11: Monitorización de respuesta al tratamiento

Conclusiones

La PET es de utilidad tanto en la caracterización de las masas anexiales como en la estadificación ganglionar extrapélvica pre-quirúrgica. Importante en la detección de recidivas, en especial ante elevación de marcadores, muestra limitaciones en la detección de la enfermedad microscópica. Monitorizar la eficacia de la quimioterapia y diferenciar respondedores/ no respondedores son otras de sus indicaciones

Bibliografía / Referencias

-Imaging biomarkers in ovarian cancer: the role of 18F-FDG PET/CT.
Mapelli P, Incerti E, Fallanca F, Gianolli L, Picchio M.
Q J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Feb 9.

-Metabolic tumor burden predicts prognosis of ovarian cancer patients who receive platinum-based

adjuvant chemotherapy.

Yamamoto M, Tujikawa T, Fujita Y, Chino Y, Kurokawa T, Kiyono Y, Okazawa H, Yoshida Y.
Cancer Sci. 2016 Jan 20.

-Diagnostic performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT versus contrast-enhanced CT alone for post-treatment detection of ovarian malignancy.

Tawakol A, Abdelhafez YG, Osama A, Hamada E, El Refaei S.
Nucl Med Commun. 2016 Jan 7

-Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT volumetric parameters in recurrent epithelial ovarian cancer.

Mayoral M, Fernandez-Martinez A, Vidal L, Fuster D, Aya F, Pavia J, Pons F, Lomeña F, Paredes P.
Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016 Mar-Apr;35(2):88-95

-(18)F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer.

Vallius T, Peter A, Auranen A, Carpén O, Kemppainen J, Matomäki J, Oksa S, Roering P, Seppänen M, Grénman S, Hynninen J.
Gynecol Oncol. 2016 Jan;140(1):29-35

-Predictive value of (18)F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study.

Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, Picchio M, Saladini G, Rensi M, Geatti O, Castello A, Laghai I, Popescu CE, Dolci C, Crivellaro C, Seghezzi S, Kirienko M, De Biasi V, Cocciolillo F, Quartuccio N; Young AIMN Working Group.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar;43(3):404-13

-Clinical and Survival Impact of FDG PET in Patients with Suspicion of Recurrent Ovarian Cancer: A 6-Year Follow-Up.

Rusu D, Carlier T, Colombié M, Goulon D, Fleury V, Rousseau N, Berton-Rigaud D, Jaffre I, Kraeber-Bodéré F, Champion L, Rousseau C.
Front Med (Lausanne). 2015 Jul 22;2:46

-Utility of PET/CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer depending on CA 125 serum level.

Fularz M, Adamiak P, Czepczynski R, Jarzabek-Bielecka G, Rewers A, Kedzia W, Ruchala M.
Nuklearmedizin. 2015;54(4):158-62

-Benefits of fluorine-18 fludeoxyglucose positron emission tomography in secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer.

Peng P, Zhu ZH, Zhong ZJ, Zheng K, Yang JX, Cao DY, Shen K.
Br J Radiol. 2015 Aug;88(1052)

Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery.

Vargas HA, Burger IA, Goldman DA, Miccò M, Sosa RE, Weber W, Chi DS, Hricak H, Sala E.
Eur Radiol. 2015 Nov;25(11):3348-5

-Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT.

Schmidt S, Meuli RA, Ahtari C, Prior JO.
Clin Nucl Med. 2015 May;40(5):371-7

-Value of (18)F-FDG PET/CT in the Detection of Ovarian Malignancy.

Park T, Lee S, Park S, Lee E, Park K, Rhee S, Cho J, Kim C, Eo JS, Choe JG, Kim S.
Nucl Med Mol Imaging. 2015 Mar;49(1):42-51

-The usefulness of 18F-FDG-PET/CT in discriminating benign from malignant ovarian teratomas.

Yokoyama T, Takehara K, Yamamoto Y, Okame S, Shiroyama Y, Yokoyama T, Nogawa T, Sugawara Y.
Int J Clin Oncol. 2015 Oct;20(5):960-6

-Quantitative metabolic parameters measured on F-18 FDG PET/CT predict survival after relapse in patients with relapsed epithelial ovarian cancer.

Kim CY, Jeong SY, Chong GO, Son SH, Jung JH, Kim DH, Lee SW, Ahn BC, Lee J.
Gynecol Oncol. 2015 Mar;136(3):498-504

-The performance of contrast-enhanced FDG PET/CT for the differential diagnosis of unexpected ovarian mass lesions in patients with nongynecologic cancer.

Lee JW, Lee JH, Cho A, Yun M, Lee JD, Kim YT, Kang WJ.
Clin Nucl Med. 2015 Feb;40(2):97-102

-[(18)F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results.

Beiderwellen K, Grueneisen J, Ruhlmann V, Buderath P, Aktas B, Heusch P, Kraff O, Forsting M, Lauenstein TC, Umutlu L.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jan;42(1):56-65.

-Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma.

Konishi H, Takehara K, Kojima A, Okame S, Yamamoto Y, Shiroyama Y, Yokoyama T, Nogawa T, Sugawara Y.
Int J Gynecol Cancer. 2014 Sep;24(7):1190-4