

PET-CT en pacientes con cáncer de cuello uterino

PET-CT in Cervical Cancer

María Cristina Martínez¹, Jesús Antonio Acosta², Giancarlo Buitrago³, Jesús Alejandro Estévez¹

1 Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

2 Clínica de Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

3 Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

Introducción

El cáncer de cuello uterino sigue siendo un importante problema de salud pública. Es el segundo cáncer en frecuencia en las mujeres de todo el mundo; más del 80% de los casos se presentan en los países subdesarrollados [1,2]. En 2002 se presentaron cerca de 500.000 casos nuevos en el mundo, y cerca de 275.000 muertes [2].

A pesar de la aparición de la vacuna contra los principales tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH) y de la mejoría en técnicas y programas de tamización, el cáncer de cuello uterino persiste en nuestro medio con una alta incidencia y una tasa alta de mortalidad.

En Colombia se estima que se presentan 5.607 casos nuevos de cáncer de cuello uterino al año. A pesar de que la tendencia en la mortalidad muestra un leve descenso durante los últimos años, el cáncer de cuello uterino constituye la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, con cerca de 2.000 muertes anuales, que representan un 13% de la mortalidad por cáncer [3,4].

Está firmemente comprobado que la infección persistente por ciertos tipos del VPH (oncogénicos) es la causa necesaria para la presencia de la mayoría de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

Existen más de 100 genotipos de VPH, de los cuales al menos 15 pueden causar el cáncer de cuello uterino, y dentro de los cuales los VPH tipo 16 y 18 causan, aproximadamente, el 70% de las lesiones malignas en el mundo.

Aunque la mayoría de las mujeres infectadas por el virus no presentan la infección durante los siguientes 2 años, aquellas con infección persistente se encuentran en alto riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino [5].

Otros factores de riesgo implicados en esta enfermedad incluyen el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, el inicio temprano de las relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales, y la multiparidad. Relacionado con el estrato socioeconómico bajo se encuentra el factor de riesgo más importante, que consiste en la imposi-

Correspondencia:

María Cristina Martínez. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1ª No. 9-85. Tel. (571) 3341353. Bogotá D.C., Colombia
Correo electrónico: mmartinez@cancer.gov.co

bilidad de tener acceso a programas de tamización para prevenir la enfermedad.

Clasificación clínica de la Federación Internacional de Ginecoobstetricia (FIGO, por sus siglas en inglés) para estadificación del cáncer de cuello uterino

El diagnóstico de la enfermedad se logra por examen clínico y por confirmación histológica de la enfermedad. La clasificación por estados sigue siendo eminentemente clínica [6,7]; sin embargo, una de las limitantes de dicha clasificación es, precisamente, no incluir el compromiso ganglionar retroperitoneal, lo que hace limitada la clasificación en cuanto al tratamiento locorregional de la enfermedad [7].

La clasificación planteada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO, por sus siglas en inglés) es la siguiente:

Estado I: Tumor estrictamente confinado al cuello uterino.

Estado IA: Carcinoma microinfiltrante con invasión profunda ≤ 5 mm y extensión horizontal ≤ 7 mm.

- Estado IA1: Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y extensión ≤ 7 mm.
- Estado IA2: Invasión estromal > 3 mm y no > 5 mm en profundidad y extensión ≤ 7 mm.

Estado IB: Lesión clínicamente visible limitada al cuello uterino o tumores preclínicos $>$ a estado IA.

- Estado IB1: Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm de diámetro mayor.
- Estado IB2: Lesión clínicamente visible > 4 cm de diámetro mayor.

Estado II: Tumor que invade más allá del útero, sin alcanzar pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.

Estado IIA: Sin invasión parametrial.

- Estado IIA1: Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm de diámetro mayor.

- Estado IIA2: Lesión clínicamente visible > 4 cm de diámetro mayor.

Estado IIB: Con invasión parametrial.

Estado III: Tumor que se extiende a la pared pélvica o al tercio inferior de vagina, y puede producir hidronefrosis o exclusión renal.

Estado IIIA: Compromiso del tercio inferior de la vagina, sin alcanzar la pared pélvica.

Estado IIIB: Extensión a la pared pélvica e hidronefrosis o exclusión renal.

Estado IV: Tumor que se extiende más allá de la pelvis verdadera, o compromiso de la mucosa vaginal o rectal, confirmado por biopsia.

Estado IVA: Compromiso de los órganos vecinos.

Estado IVB: Metástasis a distancia.

Dadas las limitaciones de la clasificación clínica de la FIGO, se han incluido dentro de los estudios de extensión las imágenes, como un intento de resolver el compromiso ganglionar retroperitoneal, con una sensibilidad limitada en cuanto al uso de la TAC y de la resonancia nuclear magnética. Últimamente, con la aparición de la PET y la combinación de imágenes con la TAC (PET-CT), se ha tratado de incluir este examen, no sólo para evaluar la extensión inicial de la enfermedad, sino, también, para evaluar la respuesta al tratamiento, como examen de seguimiento y como estudio para la evaluación de la extensión en caso de recidivas.

El presente capítulo recopila la metodología empleada para evaluar la mejor evidencia disponible en la literatura en el empleo de la PET-CT, como prueba diagnóstica en las diferentes fases del cáncer de cuello uterino, y para generar indicaciones claras para su uso en el INC y el país.

Resultados de la revisión sistemática

De acuerdo con la metodología propuesta previamente, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, con el fin de encontrar la mejor evidencia existente en estudios secundarios que evaluaran la eficacia de la PET-CT en el manejo del cáncer de cuello uterino en sus diferentes fases.

La evaluación de la calidad de la evidencia secundaria encontrada, así como las indicaciones presentadas por ella, no fue óptima para la obtención de nuestras indicaciones. Por tal motivo, se desarrolló una nueva revisión sistemática de estudios primarios de pruebas diagnósticas, que sirvieran como base para la generación de las indicaciones en el INC. Las características de esta revisión se presentan a continuación:

Pregunta de revisión

¿Cuáles son las características operativas de la PET-CT en términos de sensibilidad y especificidad, en el diagnóstico, la estadificación, la reestadificación, la planeación del tratamiento y la evaluación de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino?

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Población: Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de cuello uterino en cualquier estadio.

Intervención: Tomografía por emisión de positrones con tomografía axial computarizada (PET-CT).

Patrón de oro: Histopatología y/o seguimiento clínico.

Resultado (outcome): Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica (porcentaje de correctamente identificados).

Tipos de estudio: Pruebas diagnósticas.

Se diseñó y realizó una búsqueda electrónica altamente sensible para la pregunta de investigación planteada. No existió restricción para la fecha de publicación, ni la búsqueda se limitó al idioma de publicación.

La estrategia de búsqueda se construyó en OVID, usando términos Emtree para Embase, y términos MeSH para Medline, y las restantes bases descritas anteriormente para la generación de los protocolos de las otras patologías neoplásicas.

La estrategia de búsqueda es presentada en la Tabla 21.

La búsqueda se realizó el 23 de septiembre de 2009, y de ella se obtuvo un total de 332 artículos. Como se muestra en la Tabla 21, se eliminaron 27 de dichos artículos, debido a que se encontraron duplicados y citas repetidas. En total se obtuvieron 305 artículos para la revisión pareada posterior.

Tabla 21. Estrategia de búsqueda términos MeSH para estudios prueba diagnóstica la PET-CT y cáncer de cuello uterino

No.	Ítem	Estrategia	No. de artículos
1	Población (pacientes femeninas con cáncer de cuello uterino)	Search "Uterine Cervical Neoplasms" [Mesh]	48.317
2	Intervención (PEFCT)	Search "Positron-Emission Tomography" [Mesh]	13.112
3	Resultados (outcome)	Search sensitiv* [Title/Abstract] OR sensitivity and specificity [MeSH Terms] OR (predictive [Title/Abstract] AND value* [Title/Abstract]) OR predictive value of tests [MeSH Term] OR accuracy* [Title/Abstract]	1.032.430
1,2,y3			49
4	Resultados (outcome)	Search (uterine cervical neoplasms [majr] OR cervical intraepithelial neoplasia [majr]) AND english [la] AND humans [mh] AND (jsubsetk [text] OR review [pt] OR jsubsetn [text] OR jsubsetaim [text] OR patient education handout [pt] OR guideline [pt] OR clinical trial [pt]) NOT (letter [pt] OR editorial [pt] OR case reports [pt])Limits:added to PubMed in the last 1 Year	332
Exclusión de duplicados.			27

Los artículos referenciados se consolidaron en Endnote X2®, con el objetivo de eliminar los artículos duplicados.

Selección de los artículos

Los 305 artículos obtenidos de la revisión sistemática fueron divididos en 2 grupos, de 152 y 153 artículos, respectivamente. La selección de los artículos se realizó a partir de estos grupos, mediante revisión pareada (experto temático y experto metodológico) de los títulos y resúmenes/abstracts de cada uno de los estudios encontrados, con plena sujeción a la pregunta formulada por el grupo revisor y los criterios de inclusión.

Cuando no existió consenso por parte de los pares, se hizo una reunión y se obtuvo el texto completo, para evaluar su contenido y llegar a un acuerdo del grupo revisor acerca de la inclusión o no del artículo. Los estudios no fueron enmascarados en relación con los autores, la revista ni el sitio de realización del estudio.

La Figura 4 presenta el flujograma donde se muestra la evidencia evaluada para esta enfermedad neoplásica.

Se encontraron 38 artículos primarios de prueba diagnóstica, a los cuales se les evaluó su eficacia de la prueba diagnóstica de la PET-CT en el manejo de cáncer de cuello uterino. Se eliminaron 22 artículos en total: 8 por el tipo de estudio (revisiones narrativas), y 14, por evaluar sólo el desempeño diagnóstico de la PET y por limitaciones en la búsqueda de los artículos en texto completo. En total se obtuvieron 16 artículos relevantes para el protocolo de manejo de cáncer de cuello uterino con la tecnología PET-CT.

Evaluación de la calidad de los artículos y extracción de datos

Para la evaluación de la calidad de los artículos se utilizó el instrumento estandarizado para pruebas diagnósticas desarrollado por la Red Intercolegiada de Guías Escocesa (SIGN, por sus siglas en inglés). La evaluación se hizo de manera pareada con un experto clínico y otro metodológico, valorando cada uno de los tópicos de dicho instrumento y ponderando la calidad de la evidencia aportada por el estudio, para definir, finalmente, su inclusión o no en la realización de las indicaciones de la PET-CT.

Las discrepancias fueron resueltas por consenso con el grupo de revisión sistemática.

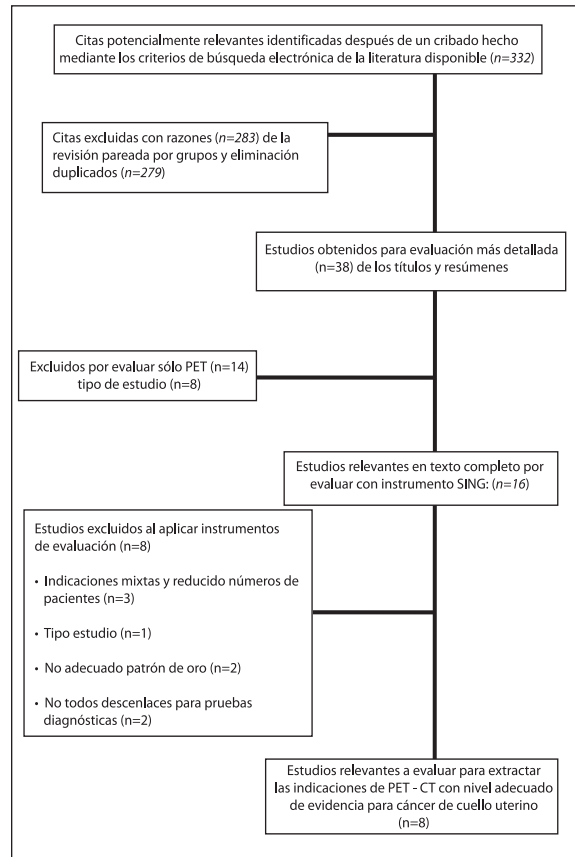


Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de artículos para la realización de los protocolos basados en la evidencia del uso de la PET-CT en el manejo del cáncer de cuello uterino

Los estudios seleccionados fueron evaluados mediante el instrumento SIGN, y se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22. Resumen de evidencia evaluada que reporta el uso de la PET-CT en la evaluación del cáncer de cuello uterino

Título	Tipo	Año	País	Fuente
1.The diagnostic accuracy of F flurodeoxyglucose PET-CT in patients with gynecological malignancies [8]	Pruebas diagnósticas	2004	Israel	Gynecologic Oncology
2.The role of hybrid PET-CT in the evaluation of patients with cervical cancer [9]	Pruebas diagnósticas	2006	Israel	Gynecologic Oncology
3.Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma [10]	Pruebas diagnósticas	2006	Corea	Cancer

Continúa

Continuación

Título	Tipo	Año	País	Fuente
4.Lymph Node Metastasis in patients with Clinical early -stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET-CT [11]	Pruebas diagnósticas	2006	Italia	Radiology
5.The diagnostic value of PET-CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study [12]	Pruebas diagnósticas	2007	Dinamarca	Oncology
6.Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET-CT in the detection of recurrence [13]	Pruebas diagnósticas	2007	Italia	Eur J Nucl Med Mol Imaging
7.Clinical impact of integrated PET-CT on the management of suspected cervical cancer recurrence [14]	Pruebas diagnósticas	2007	Corea	Gynecologic Oncology
8.Performance of FDG-PETCT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer [15]	Pruebas diagnósticas	2008	Japón	Eur Radiol
9.Integrated FDG -PET-CT for the evaluation of para -aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings [16]	Pruebas diagnósticas	2008	Turquía	Oncology
10.Histologic results of Para -Aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para -aortic area [17]	Pruebas diagnósticas	2008	Francia	Journal of Clinical Oncology
11.Additional value of MR/PET fusion compared with PET-CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients [18]	Pruebas diagnósticas	2009	Corea	Eur. J. Cancer
12.Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy [19]	Pruebas diagnósticas	2009	Corea	Gynecologic Obstet Invest
13.Role of carbon 11 choline PET-CT in the management of uterine carcinoma: initial experience [20]	Pruebas diagnósticas	2009	Japón	Ann Nucl Med
14.Imaging uterine cervical cancer with FDG-PET-CT: direct comparison with PET [21]	Pruebas diagnósticas	2009	EUA	Mol Imaging Biol
15.Node by node correlation between MR and PET - CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion weight imaging versus size based criteria on T2WI [22]	Pruebas diagnósticas	2009	Corea	Eur Radiol

Continúa

Continuación

Título	Tipo	Año	País	Fuente
16.MRI and PET-CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes [23]	Análisis decisiones	2009	EUA	American Journal Radiology

En la Tabla 23 se presentan los 8 estudios de pruebas diagnósticas que fueron incluidos en el protocolo al obtener una calificación adecuada (++ o +), según el instrumento SIGN.

Los restantes estudios se excluyeron, por no obtener adecuada puntuación; todas las razones se exponen en el flujograma de selección de artículos (Figura 4).

Tabla 23. Resumen de la evidencia con evaluación suficiente que reporta el uso de la PET-CT en la evaluación del cáncer de cuello uterino para ser incluida en el protocolo

Autor	Título	Tipo	Año	País	Fuente	instrumento puntuación
Amit (2006) [9]	The role of hybrid PET-CT in the evaluation of patients with cervical cancer	Pruebas diagnósticas	2006	Israel	Gynecologic Oncology	"+"
Choi (2006) [10]	Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma.	Pruebas diagnósticas	2006	Corea	Cancer	"+"
Sirone (2006) [11]	Lymph Node Metastasis in patients with Clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET-CT	Pruebas diagnósticas	2006	Italia	Radiology	"+"
Loft (2007) [12]	The diagnostic value of PET-CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study	Pruebas diagnósticas	2007	Dinamarca	Oncology	"+"
Kitajima (2008) [24]	Performance of FDG-PET-CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer	Pruebas diagnósticas	2008	Japón	Eur Radiol	"+"
Yildirim (2008) [16]	Integrated FDG-PET-CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings	Pruebas diagnósticas	2008	Turquía	Oncology	"++"

Continúa

Continuación

Autor	Título	Tipo	Año	País	Fuente	instrumento puntuación
Kim (2009) [18]	Additional value of MR/PET fusion compared with PET-CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients	Pruebas diagnósticas	2009	Corea	Eur. J. Cancer	"+"
Chung (2009) [19]	Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy	Pruebas diagnósticas	2009	Corea	Gynecologic Obstet Invest	"+"

En los estudios incluidos se evaluó la utilidad de la PET-CT en pacientes con cáncer de cuello uterino, durante distintos momentos de evolución de la enfermedad: diagnóstico inicial, estadificación, evaluación de tratamiento y seguimiento.

En el primer estudio prospectivo, desarrollado por Amit y cols. (2006) [9], se realizó la PET-CT en 3 grupos de pacientes con cáncer de cuello uterino con diferente indicación: un grupo conformado por 16 pacientes, en quienes se utilizaron las imágenes previas a la cirugía radical; un segundo grupo de 31 pacientes, donde se realizó la imagen para detectar enfermedad extrapélvica y planear la radioterapia; y un tercer grupo de 28 pacientes, en quienes se sospechaba recurrencia postterapia. En este estudio, la mayor proporción de pacientes se clasificaron en estadios I a IIB (80%), aunque también se evaluó a pacientes en estadios III y IV.

El patrón de oro empleado fue la histopatología para lesiones extracervicales, el cual estuvo disponible en 33 pacientes, y el seguimiento clínico por un periodo mínimo de 6 meses. La correlación de la PET-CT con el patrón de oro mostró niveles de sensibilidad del 60% (IC95% 36-80), especificidad del 94% (IC95% 74-99) y exactitud del 79% (IC95% 62-89). Esta prueba diagnóstica encontró en 21 pacientes enfermedad metastásica o extrapélvica.

El seguimiento mostró que 20 pacientes murieron o vivieron con enfermedad activa, y sólo una presentó remisión clínica. En conclusión, la PET-CT mejoró el diagnóstico en 32 pacientes (43%) respecto a la PET y a la TAC solas, y modificó el tratamiento en 10 de ellas (31,2%).

Kitajima y cols. (2008) [15] evaluaron de manera prospectiva la exactitud de la PET-CT, comparada con la PET sola, para el diagnóstico de sospecha de recurrencia de cáncer de cuello uterino en 52 pacientes. Las imágenes de la PET sola y la PET-CT fueron evaluadas por dos experimentados radiólogos. La mayor proporción de pacientes se clasificaron en los estadios II (28,8%) y III (40,3%).

Los patrones de oro fueron la histopatología, las imágenes radiológicas y el seguimiento clínico durante un año. El análisis por paciente mostró que la sensibilidad, la especificidad y la exactitud de la PET-CT fueron del 92% (IC95% 81-100), del 93% (IC95% 83-100) y del 92% (IC95% 85-99), respectivamente; mientras tanto, para la PET sola los valores correspondientes fueron del 80% (IC95% 64-95), del 78% (IC95% 62-93) y del 79% (IC95% 67,8-90), respectivamente.

La PET-CT resolvió los resultados falsos positivos de la PET debidos a actividad hipermetabólica de lesiones inflamatorias benignas y variantes fisiológicas, y, así mismo, detectó metástasis pulmonares, recurrencia local, diseminación peritoneal, metástasis ganglionares linfáticas paraaórticas y de localización pélvica, en las que la PET falló.

En el tercer estudio prospectivo, Choi y cols. (2006) [10] determinaron la exactitud de la resonancia nuclear magnética (RNM) y la PET-CT en la detección prequirúrgica de metástasis ganglionares linfáticas en 22 pacientes con carcinoma de cuello uterino, comparadas con los resultados histopatológicos de la linfadenectomía sistémica por 7 regiones ganglionares: área para-aórtica, áreas ilíacas co-

munes, ambas áreas iliacas externas y ambas áreas iliacas internas /obturador.

Con la RNM la sensibilidad, la especificidad y la exactitud para detección de metástasis por grupos ganglionares linfáticos comprometidos fueron del 30% (IC95% 17-47), del 93% (IC95% 86-96) y del 79% (IC95% 72-85), respectivamente; para la PET-CT, dichas proporciones fueron del 58% (IC95% 41-73), del 93% (IC95% 86-96) y del 85% (IC95% 82-93), respectivamente. En el análisis por paciente los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud de la RNM fueron del 39% (IC95% 18-64), del 44% (IC95% 19-73) y del 41% (IC95% 23-61), respectivamente, mientras que la PET-CT obtuvo mayores valores: del 77% (IC95% 50-92), del 56% (IC95% 27-81) y del 68% (IC95% 47-83), respectivamente.

El análisis de las curvas COR demostró el mayor desempeño diagnóstico de la fusión PET-RNM, comparada con la PET-CT, en la detección de metástasis ganglionares linfáticas. En el análisis por paciente la PET-CT mostró una sensibilidad del 47% (IC95% 30-64), una especificidad del 71% (IC95% 58-82) y una exactitud del 62% (IC95% 51-72). Para la PET-RNM dichos valores fueron del 57% (IC95% 32-57), del 67% (IC95% 53-79) y del 63% (IC95% 52-73), respectivamente. Los hallazgos del estudio demostraron el valor diagnóstico de la fusión PET-RNM, comparada con la PET-CT, en la detección de metástasis ganglionares linfáticas en pacientes con cáncer de cuello uterino.

Chung (2009) [19] evaluó retrospectivamente el papel de la PET-CT en la estadificación primaria del compromiso ganglionar pélvico antes de la histerectomía radical más linfadenectomía pélvica tipo II o III en pacientes con cáncer de cuello uterino. Se revisaron los registros médicos de 34 pacientes con estadio clasificación FIGO IA2-IIB. De las pacientes, 17 (50%) tenían metástasis ganglionares linfáticas pélvicas, con un promedio de ganglios recolectados de 29 (rango 13 a 57).

Los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud global de la PET-CT fueron del 36% (IC95% 22-53), del 99% (IC95% 96-99,6) y del 88,7% (IC95% 84-92), respectivamente. En el análisis por paciente para la PET-CT se obtuvo una sensibilidad del 41% (IC95% 22-64), una especificidad del 94% (IC95% 73-98) y una exactitud del 68% (IC95% 51-81). Las pacientes con imágenes PET-CT posi-

vas prequirúrgicas mostraron más alta tasa de recurrencias (3/8) que aquellas con imágenes negativas (1/26), lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,031$).

Como conclusión, el estudio retrospectivo desarrollado en Corea reportó que la PET-CT tiene sensibilidad limitada, pero alta especificidad, para predecir metástasis ganglionares pélvicas prequirúrgicas en la estadificación de cáncer de cuello uterino invasivo. Además, la PET-CT puede ser una herramienta de gran utilidad para identificar a pacientes con alto riesgo de recurrencia.

Un estudio prospectivo desarrollado por Loft y cols. (2007) [12] investigó el valor clínico de la PET-CT como un suplemento de la estadificación FIGO en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio \geq IB. Dicho estudio incluyó a 119 pacientes consecutivas, a quienes se les realizó la PET-CT previamente al tratamiento, lo cual permitió dividir las en dos grupos: un primer grupo de pacientes ($n=27$) se sometieron a histerectomía radical con disección ganglionar linfática, y un segundo grupo ($n=92$), que fueron referidas a quimioterapia y radioterapia.

Los resultados fueron comparados con los hallazgos histopatológicos o el seguimiento clínico. Las pacientes se clasificaron en los estadios según la FIGO, desde IB1 a IVA; el mayor grupo fueron los estadios IIB (26%) y IIIB (36%). De las 27 pacientes sometidas a cirugía radical, 4 de ellas tenían una PET-CT que revelaba focos patológicos en la pelvis; otras 3 (11%) fueron verdaderos positivos, y sólo una fue falso positivo.

De las pacientes, 22 tenían verdaderas imágenes negativas respecto al compromiso pélvico. Una paciente tenía un ganglio falso negativo. Para esas pacientes los autores encontraron una sensibilidad del 75% (IC95% 30-95), una especificidad del 96% (IC95% 79-99) y una exactitud del 93% (IC95% 76,6-97,9).

En la búsqueda de enfermedad ganglionar paraaórtica para el grupo total de pacientes, la PET-CT mostró una sensibilidad del 100% (IC95% 79-100), una especificidad del 99% (IC95% 95-99) y una exactitud del 99% (IC95% 95-99). La detección de metástasis ganglionares en los pacientes no quirúrgicos, la PET-CT mostró una sensibilidad del 100% (IC95% 85-100), una especificidad del 88% (IC95% 77-94) y una exactitud del 91% (IC95%

83-96). En la detección de metástasis a distancia la PET-CT mostró una sensibilidad del 100% (IC95% 72-100), una especificidad del 92% (IC95% 85-96) y una exactitud del 92% (IC95% 86-96). Los autores concluyeron que la PET-CT es una nueva herramienta diagnóstica para las pacientes con cáncer de cuello uterino estadio \geq IB, con una alta sensibilidad y especificidad, y que puede ser un suplemento valioso para el procedimiento de estadificación FIGO.

Yildirim (2008) [16], en Turquía, evaluó la utilidad prequirúrgica de la PET-CT en un estudio prospectivo para la detección de metástasis ganglionares paraaórticas en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado con hallazgos negativos a la TAC. Se evaluó a 16 pacientes con cáncer del cuello uterino de tipo histológico escamocelular con hallazgos negativos a la TAC, y que fueron sometidas a exploración quirúrgica con linfadenectomía paraaórtica. Fueron evaluadas pacientes de estadios desde IIB a IIIB; la mayor proporción fue la de aquellas con estadio IIB (81,3%).

Con base en la confirmación histopatológica, se estimó que la PET-CT tiene una sensibilidad del 50% (IC95% 15-85), una especificidad del 83% (IC95% 55-95) y una exactitud del 75% (IC95% 51-90). El tratamiento fue modificado para 4 de las 16 pacientes (25%), por lo que recibieron radioterapia de campo extendido combinada con quimioterapia con cisplatino, en lugar de la radioterapia estándar con igual quimioterapia.

Como conclusión del estudio, el autor sugiere que la PET-CT es una técnica imagenológica efectiva en la evaluación de pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado con TAC negativa. Los hallazgos de la PET-CT pueden ser de utilidad

en la planeación de terapia; especialmente, en la selección de los campos de radioterapia.

El último estudio revisado fue el prospectivo desarrollado en Italia por Sironi y cols. (2006) [11], donde se determinó la exactitud prequirúrgica de la PET-CT en la detección de pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino, tomando como estándar de referencia la histopatología para determinar la presencia o no de enfermedad metastásica.

Fueron evaluadas 47 pacientes con edades entre 29 y 71 años, con estadios clínicos desde IA hasta IB. Todas fueron sometidas a histerectomía con disección de ganglios linfáticos pélvicos. Los hallazgos mostraron que 15 pacientes (32%) tenían enfermedad metastásica ganglionar confirmada por histopatología, y 32 (68%) no tenían confirmación. De un total de 1.081 nódulos histopatológicamente muestreados, 18 fueron positivos para malignidad.

Con base en el análisis por ganglios, la PET-CT reportó una sensibilidad del 72% (IC95% 49-88), una especificidad del 99% (IC95% 99-100) y una exactitud del 99% (IC95% 99-100). En el análisis por paciente, la PET-CT tuvo una sensibilidad del 73% (48-89), una especificidad del 97% (IC95% 84-99) y una exactitud del 89% (IC95% 77-95). Los autores concluyeron que la PET-CT puede ser excelente para la estadificación del compromiso ganglionar linfático de pacientes con estadios tempranos de cáncer de cuello uterino con ganglios cuyo diámetro en su eje corto sea $>0,5$ cm, tamaño donde comienza esta tecnología a realizar una adecuada descripción de las metástasis.

En la Tabla 24 se resumen los resultados de los estudios primarios anteriormente descritos:

Tabla 24. Resumen de los estudios primarios evaluados donde se reporta el desempeño diagnóstico de la PET-CT en la evaluación de cáncer de cuello uterino

Autor año	Título	País	N	Patrón de oro	Resultado clínico	Indicación	Comparador	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Exactitud (IC95%)
Amit (2006) [9]	The role of hybrid PET-CT in the evaluation of patients with cervical cancer.	Israel	75	Histopatología y seguimiento clínico	Evaluación enf extracervical prehisterectomía (n=16) Planeación radioterapia (n=31) Evaluación recurrencia (n=28)	Estadificación prequirúrgica, evaluación de tratamiento y evaluación de recurrencia Análisis por paciente	PET-CT	60 (36-80)	94 (74-99)	79 (62-89)
	Gynecologic Oncology 2006; 100:65-69.									

Continúa

Continuación

Autor año	Título	País	N	Patrón de oro	Resultado clínico	Indicación	Comparador	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Exactitud (IC95%)
Kitajima (2008) [15]	Performance of FDG - PET-CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. Eur. Radiol 2008;18:204-7.	Japón	52	Histopatología y seguimiento clínico	Evaluación de recurrencia	Evaluación de recurrencia	PET-CT	92 (81-100)	93 (83-100)	92 (85-99)
						Análisis por paciente	PET	80 (64-95)	78 (62-94)	79 (68-90)
Choi (2006) [10]	Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma. Cancer 2006; 106:914-922.	Corea	22	Histopatología de ganglios linfáticos	Grupo 1. Pacientes estadio IB1 y IIA de enfermedad con linfadenectomía convencional más histerectomía radical (n=7).	Evaluación compromiso ganglionar	PET-CT	58 (41-73)	93 (86-96)	85 (82-93)
						Análisis compromiso ganglionar	RNM	30 (17-47)	93 (86-96)	79 (72-85)
						Evaluación compromiso ganglionar	PET-CT	77 (50-92)	56 (27-81)	68 (47-93)
						Análisis compromiso paciente	RNM	39 (18-64)	44 (19-73)	41 (23-61)
Kim (2009) [18]	Additional value of MR/PET fusion compared with PET-CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. Estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo Eur. J Cancer 2009; 45:2103-2109.	Corea	79	Histopatología de ganglios linfáticos	Grupo 1. Pacientes estadio IB1 y IIA + linfadenectomía convencional e histerectomía radical (n=59)	Evaluación compromiso ganglionar	PET-CT	44 (32-57)	94 (91-96)	89 (86-91)
						Análisis por grupo ganglionar	PET/RNM	54 (42-66)	92 (90-94)	90 (87-92)
						Evaluación compromiso ganglionar	PET-CT	47 (30-64)	71 (58-82)	62 (51-72)
						Análisis por paciente	PET/RNM	57 (39-72)	67 (53-79)	63 (52-73)
Chung (2009) [19]	Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. Gynecol Obstet Invest 2009;67:61-66.	Corea	34	Histopatología y seguimiento clínico	Pacientes estadio IA2-IB, previa histerectomía radical tipo II o III	Evaluación compromiso ganglionar prequirúrgico	PET-CT	36 (22-53)	99 (96-100)	89 (84-92)
						Análisis grupo ganglionar	PET-CT	41 (22-64)	94 (73-99)	68 (51-81)
						Análisis por paciente				
Loft (2007) [12]	The diagnostic value of PET-CT scanning in patients with cervical cancer: A prospective study Gynecologic Oncology 2007 106:29-34.	Dinamarca	119	Histopatología y seguimiento clínico	Pacientes estadio >IB (n=27) sometidas cirugía radical + resección nodal	Evaluación compromiso ganglionar	PET-CT	75 (66-91)	96 (79-99)	93 (77-98)
						Detección metástasis ganglionares pélvicas postqx	PET-CT	100 (85-100)	88 (77-94)	91 (83-96)
						Detección metástasis pélvicas pacientes no quirúrgicas	PET-CT	100 (79-100)	99 (95-99)	99 (95-99)
					(n=92) sometidas a quimio y radioterapia	Detección metástasis pélvicas paraaórticas				

Continúa

Continuación

Autor año	Título	País	N	Patrón de oro	Resultado clínico	Indicación	Comparador	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Exactitud (IC95%)
							PET-CT Detección Metástasis ganglionares a distancia	100 (79-100)	92 (85-96)	92 (86-96)
Yildirim (2008) [16]	Integrated FDG-PET-CT for the evaluation of para -aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. Gynecologic Oncology 2008;108:15 - 159	Turquía	16	Histopatología y seguimiento clínico	1. Pacientes sometidas a cirugía radical con resección nodal (n=27) 2. Pacientes restantes a quimioterapia o radioterapia (n=92)	Evaluación compromiso ganglionar pélvico postquirúrgica	PET-CT	50 (15-85)	83 (55-95)	75 (51-90)
Sirone (2006) [11]	Lymph Node Metastasis in patients with clinical early stage cervical cancer: Detection with integrated FDG - PET - CT. Radiology 2006;238:27- 279.	Italia	34	Histopatología y seguimiento clínico	Evaluación compromiso ganglionar en estadios tempranos (IA1 -IB2)	Evaluación compromiso ganglionar en estadios tempranos (IA1 -IB2)	PET-CT Análisis grupo ganglionar	72 (49- 88)	99 (99-100)	89 (99-100)
							PET-CT Análisis por pacientes	73 (48-89)	97(84-99)	89 (77-95)

Resultados del método participativo

Según los resultados de la revisión sistemática de la literatura, el comité organizador diseñó las siguientes preguntas, que fueron contestadas por el grupo de expertos de los grupos de medicina nuclear, ginecología oncológica y radioterapia (n=10) durante el consenso realizado el 26 de febrero de 2010. Se formularon 8 preguntas, donde se valoraron las indicaciones generales del uso de la PET-CT en las diferentes etapas del cáncer de cuello uterino. Las preguntas diseñadas fueron:

Diagnóstico

1. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT en el diagnóstico de pacientes con cáncer de cuello uterino?

Estadificación

2. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT en la estadificación de pacientes con cáncer de cuello uterino?
3. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para evaluar el compromiso ganglionar pélvico y paraaórtico en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadio IB1 IVA)?

Planificación de tratamiento (radioterapia)

4. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para la planificación de la radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino?

Evaluación de respuesta al tratamiento

5. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino?

Evaluación de recurrencia

6. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para la evaluación de las pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de cuello uterino?
7. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para la evaluación de las pacientes con recurrencia documentada de cáncer de cuello uterino?
8. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT en pacientes con cáncer de cuello uterino con re-

currencia central, quienes serían candidatas a exenteración pélvica o radioterapia con intención curativa?




Los resultados de la votación de los expertos son presentados en la Tabla 25, según lo planteado en el capítulo de la metodología para la realización del consenso:

Tabla 25. Resumen de las puntuaciones y rondas iterativas de consenso para la generación de las indicaciones del uso de la PET-CT en el manejo del cáncer de cuello uterino




Diagnóstico cáncer cuello uterino	Escala	Mediana	Rango	No. Rondas
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
1. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT en el diagnóstico de pacientes con cáncer de cuello uterino?		1,0	1,0 - 3,0	1
Estadificación cáncer de cuello uterino	Escala	Mediana	Rango	No. Rondas
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
2. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT en la estadificación de pacientes cáncer de cuello uterino?		2,0	1,0 - 3,0	1
3. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para evaluar el compromiso ganglionar pélvico y para-aórtico en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadio IB1 IVA)?		3,0	1,0 - 3,0	3
Planeación de tratamiento (radioterapia)	Escala	Mediana	Rango	No. Rondas
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
4. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para la planificación de la radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino?		3,0	1,0 - 5,0	3
Evaluación respuesta al tratamiento cáncer cuello uterino	Escala	Mediana	Rango	No. Rondas
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
5. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino?		2,5	1,0 - 3,0	2

Continúa

Continuación

Evaluación de recurrencia cáncer cuello	Escala	Mediana	Rango	No. Rondas
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
6. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para la evaluación de las pacientes con sospecha de recurrencia de cáncer de cuello uterino?		3,0	1,0 - 3,0	2
7. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT para la evaluación de las pacientes con recurrencia documentada de cáncer de cuello uterino?		2,0	1,0 - 3,0	2
8. En el INC, ¿usted indicaría la PET-CT en pacientes con cáncer de cuello uterino con recurrencia central, quienes serían candidatas a exenteración pélvica o radioterapia con intención curativa?		8,0	8,0 - 8,0	2

Convenciones para la interpretación de las puntuaciones del consenso que generó las indicaciones del uso de la PET-CT en el manejo del cáncer de cuello uterino

Consenso no indicación	Consenso indicación indeterminada	Consenso para indicación
		

En la evaluación del cáncer de cuello uterino existió consenso del grupo de expertos para no indicar la PET-CT en los escenarios clínicos formulados en las preguntas 1- 7.

En la evaluación del cáncer de cuello uterino existió consenso del grupo de expertos para indicar la PET-CT en el escenario clínico formulado en la pregunta 8.

Indicaciones

Cáncer de cuello uterino

1. La PET-CT está indicada para la evaluación de pacientes con cáncer de cuello uterino con recurrencia central, quienes serían candidatas a exenteración pélvica o radioterapia con intención curativa.

Referencias

1. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol.* 2009;36(2):155-69.

2. Schiffman M, Castle PE, Jerónimo J, Rodríguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907. Review.
3. Piñeros M, Murillo RH. Incidencia de cáncer en Colombia: Importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Rev Colomb Cancerol.* 2004;8(1):5-14.
4. Colombia, Instituto Nacional de Cancerología. Registro Institucional de Cáncer. En: *Anuario Estadístico 2008.* Bogotá: INC; 2008. p. 11-13.
5. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 2):S4-S7. Review.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
7. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):105-6.
8. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, Lessing JB, Even-Sapir E. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2004;94(3): 680-4.
9. Amit A, Beck D, Lowenstein L, Lavie O, Bar Shalom R, Kedari Z, et al. The role of hybrid PET/CT in the eva-

- luation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):65-9.
10. Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer.* 2006;106(4):914-22.
 11. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology.* 2006;238(1):272-9.
 12. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):29-34.
 13. Sironi S, Picchio M, Landoni C, Galimberti S, Signorelli M, Bettinardi V, et al., Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(4):472-9.
 14. Chung HH, Park NH, Kim JW, Song YS, Chung JK, Kang SB. Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(1):61-6.
 15. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET-CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2040-7.
 16. Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME, Yilmaz C, Ertopcu K, Tinar S, et al. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):154-9.
 17. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Pham CT, Zafrani Y, Duvillard P, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol.* 2008;26(15): 2558-61.
 18. Kim SK, Choi HJ, Park SY, Lee HY, Seo SS, Yoo CW, et al. Additional value of MR/PET fusion compared with PET/CT in the detection of lymph node metastases in cervical cancer patients. *Eur J Cancer.* 2009;45(12):2103-9.
 19. Chung HH, Park NH, Kim JW, Song YS, Chung JK, Kang SB. Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(1):61-6.
 20. Sofue K, Tateishi U, Sawada M, Maeda T, Terauchi T, Kano D, et al. Role of carbon-11 choline PET/CT in the management of uterine carcinoma: Initial experience. *Ann Nucl Med.* 2009;23(3):235-43.
 21. Tatsumi M, Cohade C, Bristow RE, Wahl RL. Imaging uterine cervical cancer with FDG-PET/CT: direct comparison with PET. *Mol Imaging Biol.* 2009;11(4):229-35.
 22. Choi EK, Kim JK, Choi HJ, Park SH, Park BW, Kim N, et al. Node-by-node correlation between MR and PET/CT in patients with uterine cervical cancer: diffusion-weighted imaging versus size-based criteria on T2WI. *Eur Radiol.* 2009;19(8):2024-32.
 23. Pandharipande PV, Choy G, Carmen MG, Gazelle GS, Russell AH, Lee SI, MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes. *AJR.* 2009;192(3):802-14.
 24. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2040-7.