

Utilidad del ^{18}F FDG PET-CT en el diagnóstico diferencial de timomas y otros tumores del mediastino anterior

Rossana Pruzzo¹, Alejandra Pizarro¹, Horacio Amaral¹, Hugo Lavados M.¹, Francisca Redondo¹, Bárbara Monje¹, Francisco Suárez², Claudio Suárez², Constanza Reyes³.

1 - Centro de Medicina Nuclear y PET-CT, Clínica Oncológica Fundación Arturo López Pérez (FALP), Santiago, Chile..

2 - Departamento de Cirugía Torácica, Clínica Santa María, Santiago, Chile..

3 - Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Del Desarrollo, Santiago, Chile..

Resumen

Las neoplasias primarias más frecuente del mediastino anterior son los timomas. El objetivo del trabajo fue analizar características anatómicas y metabólicas que orientan al diagnóstico diferencial de tumores sólidos del mediastino anterior, con énfasis en tumores tímicos. Se evaluaron retrospectivamente 17 pacientes, entre 24 a 72 años, con una masa de mediastino anterior, no biopsiada. Se analizaron las características morfo-metabólicas con ^{18}F FDG PET-CT. Las lesiones consistieron en 6 timomas (1A, 4AB, 1B2), 7 carcinomas tímicos, 3 linfomas y 1 tumor pleural fibroso. Los timomas de bajo grado fueron bien delimitados, con leve a moderado metabolismo, SUVmax promedio de 4,3. Los carcinomas tímicos presentaron elevado metabolismo, SUVmax promedio de 10,4, contorno irregular, compromiso de grasa, calcificaciones, parálisis frénica y siembra pleural. Los linfomas presentaron intensa captación de ^{18}F FDG, SUVmax de 15,4. Linfomas, carcinomas tímicos y timoma de alto grado se asociaron a adenopatías hipermetabólicas. En conclusión, el ^{18}F FDG PET-CT es útil en el diagnóstico diferencial de las neoplasias de mediastino anterior y en la estadificación de la enfermedad.

Palabras clave: ^{18}F FDG PET-CT; tumores mediastino anterior; timomas; carcinoma tímico.

Abstract

The most common primary neoplasias of the anterior mediastinum are thymomas. The objective was to review anatomical and metabolic characteristics that could guide the differential diagnosis of solid tumors of anterior mediastinum, mainly thymic tumors. Seventeen patients, between 24 to 72 years, with an anterior mediastinal mass and without biopsy were evaluated retrospectively. Morphologic and metabolic characteristics were evaluated with ^{18}F FDG PET-CT. The pathology consisted of 6 thymomas (1 type A, 4AB and 1B2), 7 thymic carcinomas, 3 lymphomas and 1 pleural fibrous tumor. Low grade thymomas were well defined, with mild to moderate increased metabolism, average SUVmax 4.3. Thymic carcinomas had high metabolism, average SUVmax 10.4, irregular contour, involvement of fat tissue, calcifications, phrenic paralysis and pleural spread. Lymphomas showed intense uptake of ^{18}F FDG, average SUVmax 15.4. Lymphomas, thymic carcinomas and invasive thymoma were associated with hipermetabolic lymphadenopathies. In conclusion, ^{18}F FDG PET-CT is useful in the differential diagnosis and staging of anterior mediastinal neoplasias.

Key words: ^{18}F FDG PET-CT; anterior mediastinal tumors; thymoma; thymic carcinoma.

Introducción

El mediastino anterior, también conocido como compartimiento antero-superior, se encuentra anterior al pericardio e incluye tejido linfático, el timo, la aorta extrapericárdica, sus ramas y grandes venas. La mayoría de las masas del mediastino anterior son malignas (59%), a diferencia de las lesiones encontradas en otros compartimientos del mediastino. En el diagnóstico diferencial de un tumor de mediastino anterior se deben considerar linfoma, timoma, carcinoma de células germinales, tejido tiroideo, lesiones paratiroides ectópicas y quistes congénitos, entre otros.

Los timomas son raros, pero constituyen las neoplasias primarias más frecuentes del mediastino anterior en adultos. Estos representan el 20% de todas las neoplasias del mediastino y ocurren principalmente entre los 30 y 50 años. El 50% de los

timomas son asintomáticos y son descubiertos incidentalmente por una radiografía, tomografía computada (CT) de tórax o ecocardiografía. Los cuadros clínicos asociados más frecuentes son la Miastenia Gravis o síntomas por compresión como dolor retroesternal, disnea, tos o síndrome de vena cava superior. Las imágenes cumplen un rol fundamental en el diagnóstico inicial y en la evaluación de diseminación de la enfermedad⁽¹⁾; no obstante, existe un limitado número de publicaciones con uso de ¹⁸FDG PET-CT.

El objetivo del estudio fue analizar las características anatómicas y metabólicas del ¹⁸FDG PET-CT contrastado, que orienten al diagnóstico diferencial de tumores sólidos del mediastino anterior, con énfasis en los tumores tímicos.

Materiales y métodos

Se evaluaron retrospectivamente los estudios PET-CT con ¹⁸FDG efectuados a 17 pacientes, 6 mujeres y 11 hombres, con un rango de edad entre 24 a 72 años, derivados al Centro de Medicina Nuclear y PET-CT de FALP con el diagnóstico de una masa en mediastino anterior, no biopsiada ni tratada con anterioridad.

Previo ayuno mínimo de 6 horas y con una glicemia inferior de 150 mg/dL, se administraron 370 MBq de ¹⁸FDG por vía endovenosa. A los 60 minutos se realizó un estudio PET-CT desde la base del cráneo al tercio medio de los muslos, en un equipo híbrido (Siemens Biograph 6 o mCT) simultáneamente con una tomografía computada diagnóstica, con uso de medio de contraste yodado. La interpretación de las imágenes se realizó en conjunto por un médico nuclear y un radiólogo.

Se analizaron las siguientes características de las masas mediastínicas: tamaño, localización, grado de metabolismo cuantitativo a través del SUVmax y cualitativamente respecto a las estructuras vasculares del mediastino, bordes, estructura interna, grado de infiltración a estructuras vecinas, presencia de calcificaciones, necrosis, adenopatías y siembra pleuro-pericárdica.

Resultados

Las patologías estudiadas fueron confirmadas histológicamente y consistieron en 6 timomas, 1 de tipo A, 4 AB y 1 B2, según clasificación de la OMS; 7 carcinomas tímicos, 3 linfomas (1 linfoma de Hodgkin y 2 linfomas No-Hodgkin difuso de células grandes B) y un tumor fibroso de la pleura. En la tabla 1 y en la figura 1 se muestran las características morfológicas y metabólicas de las tumoraciones estudiadas.

Histología según OMS	Edad paciente	SUV Max	Comparación mediastino	Tamaño (mm)	Contorno	Estructura interna	Necrosis	Calcificación	Invasión grasa	Infiltración estr. adyacentes	Derrame	Siembra pleural	Adenopatías hipermetabólicas	Compresión trénica
Timoma A	71	3,3	similar	81x45	bien delimitada	heterogénea	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Timoma AB	51	4,6	mayor	73x70	bien delimitada	heterogénea	escasa	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Timoma AB	76	3,3	mayor	110x85	bien delimitada	heterogénea	NO	SI, finas	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Timoma AB	54	3,9	mayor	60x80	bien delimitada	heterogénea	SI	SI, finas	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Timoma AB	52	5,5	mayor	50x65	bien delimitada	heterogénea	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Timoma B2	46	4,9	mayor	48x55	bien delimitada	heterogénea	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO
Carcinoma tímico	64	12,7	mayor	65x80	irregular	homogénea	NO	NO	SI	comprime vasos	NO	SI	SI	SI
Carcinoma tímico	45	9,8	mayor	71x42	mal delimitada	heterogénea	SI	SI, gruesas	NO	trombosis venosa	NO	NO	SI	NO
Carcinoma tímico	42	5,6	mayor	35x50	bien delimitada	homogénea	NO	SI, gruesas	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Carcinoma tímico	48	10,6	mayor	54x43	irregular	homogénea	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI
Carcinoma tímico	40		mayor	53x63	irregular	heterogénea	SI	SI, gruesas	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Carcinoma tímico	57	13,2	mayor	100x110	bien delimitada	heterogénea	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI
Carcinoma tímico	50	19,3	mayor	150x100	irregular	heterogénea	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Linfoma Hodgkin	39	15,6	mayor	50	mal delimitada	heterogénea	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Linfoma No Hodgkin	62	15,2	mayor	85x55	bien delimitada	homogénea	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO
Linfoma No Hodgkin	24	15,7	mayor	140x120	irregular	heterogénea	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO
Tumor fibroso pleura	31	2,5	similar	85x105	bien delimitada	homogénea	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Tabla 1. Características de las tumoraciones estudiadas.

SUV vs Histología

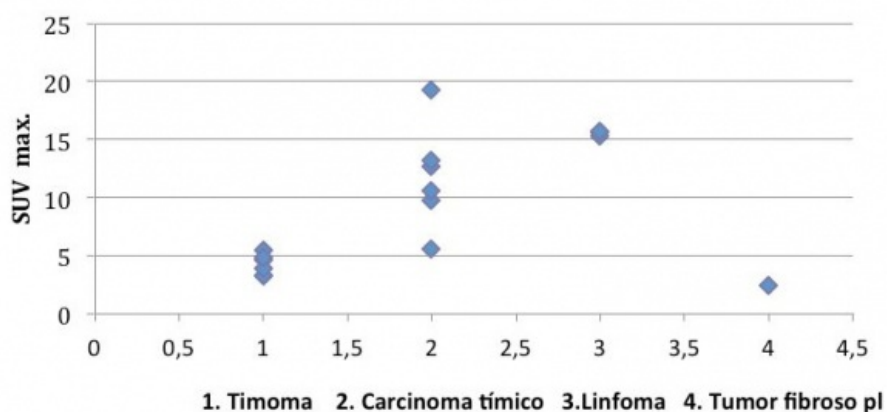


Figura 1. Relación entre el tipo histopatológico del tumor y la captación de FDG (SUVmax).

Los timomas de bajo grado (fig. 2) se caracterizaron por ser tumores bien delimitados, con estructura interna heterogénea, sin invasión a la grasa o estructuras adyacentes; presentaron hipermetabolismo leve a moderado, con un SUVmax promedio de 4,3 (rango 3,3 a 5,5) y en 2/5 hubo circulación colateral periférica.



Figura 2. PET (izquierda), CT (centro) y fusión PET-CT (derecha) en un caso de timoma AB (SUVMax 3,9).

Los carcinomas tímicos (figs. 3, 4 y 5) se destacaron por un elevado metabolismo, con un SUVmax promedio de 10,4 (rango 5,6 a 13,2) y presentaron contornos irregulares, con compromiso de la grasa y de estructuras vecinas, presencia de calcificaciones, parálisis frénica (6 casos en 7) y siembra o derrame pleural o pericárdico (4 casos en 7).



Figura 3. Carcinoma tímico (SUVMax 12). Adenopatía en la cadena mamaria interna derecha.

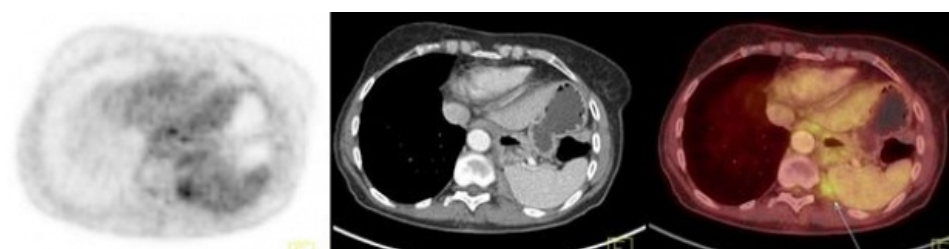


Figura 4. Siembra pleural de carcinoma tímico (flecha, imagen de fusión).

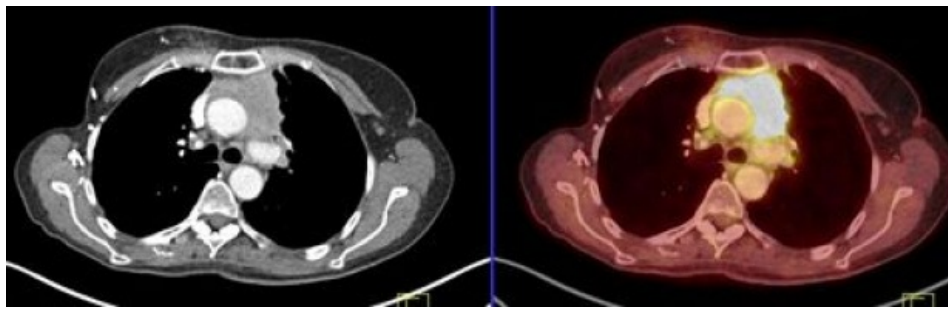


Figura 5. Carcinoma tímico. Cortorno irregular, sin plano de clivaje con estructuras adyacentes.

Los linfomas exhibieron captación de ^{18}F FDG uniformemente elevada, con SUVmax promedio de 15,4 (rango 15,2 a 15,7). Uno de ellos presentó compromiso local de la pared torácica.

Tanto los linfomas como los carcinomas y timomas de alto grado se asociaron con la presencia de adenopatías hipermetabólicas. No se comprobaron metástasis extratorácicas en esta serie.

El tamaño de la masa y la presencia de necrosis no fueron indicadores de una patología en particular.

Discusión

El estudio histológico de los timomas puede ser difícil porque existe una continua diferenciación entre los diversos subtipos de estos tumores y el carcinoma tímico. Incluso pueden ser sincrónicos, o bien un carcinoma puede desarrollarse de un timoma preexistente después de varios años. Los timomas suelen ser de lento crecimiento pero un tercio de ellos pueden tener un comportamiento más agresivo e invadir la cápsula o las estructuras adyacentes.

La clasificación histológica de la OMS para los timomas es ampliamente usada: subtipo A, AB, B1, B2, B3 (timoma atípico) y C (carcinoma tímico). Sin embargo, la heterogeneidad celular es común en los timomas y frecuentemente más de un tipo histológico está presente. El tamaño de la biopsia pre-quirúrgica puede limitar la habilidad del patólogo para clasificar adecuadamente el subtipo histológico y el grado de invasión, e incluso potencialmente puede contribuir a diseminar la enfermedad. La composición celular de los timomas se correlaciona con el comportamiento biológico del tumor y con el pronóstico.

El manejo clínico depende del estadio; el sistema de estadificación de los timomas más usado es el de Masaoka, el cual se basa en criterios clínicos e histológicos e incorpora la presencia de invasión y de extensión. La presencia de invasión es el factor pronóstico adverso más importante, ya que el tratamiento de elección de los tumores epiteliales del timo es la resección quirúrgica. En estadios más avanzados, con márgenes positivos o si la resección es incompleta, el tratamiento se complementa con radioterapia y/o quimioterapia.

Las imágenes cumplen un rol en el diagnóstico inicial de los timomas y en la estadificación, con énfasis en la invasión local y diseminación, con el fin de distinguir entre tumores que requerirán terapia neoadyuvante (estadios III y IV) de aquellos que deberán proceder directamente a la resección quirúrgica^(1,2). En pacientes con terapia neoadyuvante, las imágenes son de utilidad para identificar enfermedad resecable debido a que los pacientes con resección completa tienen buen pronóstico. La CT con medio de contraste yodado es el método de elección para estadificar los timomas y para el diagnóstico diferencial con otros tumores del mediastino anterior⁽³⁾. Los timomas presentan un aspecto bastante típico en la CT y su patrón de diseminación difiere de otros tumores que pueden encontrarse en el mediastino anterior, ya que tienden a extenderse por las superficies serosas de la pleura y del pericardio. Estos tumores rara vez se asocian a adenopatías metastásicas o nódulos pulmonares. Existen escasas publicaciones sobre el uso de ^{18}F FDG PET-CT en tumores tímicos. De acuerdo a éstas, el PET-CT puede ayudar a predecir el grado de malignidad y es de utilidad en la estadificación^(4,5).

Existe una correlación positiva entre el grado de captación de FDG por los tumores epiteliales del timo y la presencia de transportador de glucosa GLUT1, factor inductor de hipoxia (HIF-1 α), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), densidad de microvasos (MVD) y el regulador del ciclo celular (p53)⁽⁶⁾. Algunos trabajos han demostrado la utilidad del PET y PET-CT para diferenciar entre timomas y carcinoma tímico^(7,8). Nuestros datos concuerdan con la literatura al confirmar la mayor captación de glucosa por los carcinomas tímicos. De acuerdo a Eguchi et al⁽⁹⁾, un valor de corte de SUVmax de 3,5 permite diferenciar entre timomas y carcinomas tímicos; sin embargo, los equipos PET más modernos poseen mayor sensibilidad, obteniéndose valores de SUVmax más elevados. La distinción entre diversos subtipos histológicos de timomas no es posible mediante la imagen metabólica, debido a superposición de valores de SUV entre tumores de bajo y alto grado^(4,7). La CT tampoco permite distinguir entre los diferentes subtipos histológicos de timomas según la clasificación de la OMS⁽¹⁰⁾.

Nuestros hallazgos concuerdan con lo descrito respecto a que los timomas son generalmente de estructura interna heterogénea. Los carcinomas tímicos habitualmente son de contornos irregulares, mal delimitados, pudiendo ser homogéneos o heterogéneos, pero categóricamente tienen un mayor metabolismo que los timomas. La presencia de calcificaciones orientan a tumores epiteliales del timo; en cambio, los linfomas no presentan calcificaciones, salvo que hayan sido tratados.

La presencia de múltiples adenopatías en mediastino, derrame pleural y metástasis pulmonares es más característica de tumores más agresivos y estos hallazgos son menos frecuentes en los timomas. La presencia de infiltración de la grasa puede ser vista en timomas invasivos, carcinomas tímicos y linfomas. El derrame pleural o pericárdico, la evidencia de invasión de estructuras mediastínicas, la siembra pleural y la parálisis frénica son manifestaciones comunes de compromiso metastásico del carcinoma tímico. Las metástasis extratorácicas son raras, llegando hasta un 7% en otras series.

Los factores predictores de sobrevida son: timoma localmente avanzado o carcinoma tímico, la resección quirúrgica completa o no, el estadio Masaoka, el uso de quimioterapia neoadyuvante y la clasificación histológica OMS⁽¹¹⁾.

En el seguimiento de timomas o carcinoma resecaados, el PET-CT ha demostrado tener una mayor certeza diagnóstica que la TAC por sí sola, para la detección de recurrencia⁽¹²⁾. El PET-CT potencialmente sería de mayor utilidad en diferenciar fibrosis post-radioterapia versus recurrencia.

El compromiso del mediastino por linfoma habitualmente es una manifestación sistémica de la enfermedad, pero en un 5-10% puede tratarse de un linfoma primario del mediastino. En adultos, es la segunda causa de tumoraciones primarias del mediastino anterior, después de los timomas. Los linfomas de Hodgkin y No-Hodgkin difuso de células grandes B, se caracterizan ambos por un elevado metabolismo y es reconocida la utilidad del PET-CT en la estadificación, control de terapia y detección de recurrencia. El diagnóstico requiere de un estudio histológico con biopsia amplia en vez de una muestra por aspiración con aguja. De las características en el PET-CT que apoyan este diagnóstico se encuentran el elevado metabolismo, la presencia de otras adenopatías hipermetabólicas, la ausencia de calcificaciones y – en el linfoma de Hodgkin – el compromiso de las estructuras vasculares.

El tumor fibroso de la pleura es una neoplasia benigna, con muy bajo metabolismo, menor al resto de las estructuras normales del mediastino. En el caso de nuestra casuística, el PET al demostrar un bajo metabolismo alejó el diagnóstico de linfoma o carcinoma tímico, lo que orientó a una patología benigna previo a la confirmación histológica.

Una limitante de esta serie es el bajo número de pacientes y especialmente de timomas de alto riesgo, así como la falta de tumores de células germinales primarios del mediastino. Estos últimos representan aproximadamente el 15% de las masas del mediastino anterior, pudiendo tratarse de teratomas maduros, seminomas o tumores de células germinales no seminomas. Estos tumores presentan captación variable de ¹⁸FDG, dependiendo del tipo histológico. Los teratomas maduros muestran escasa captación de FDG, a diferencia del resto de los tumores de células germinales que son de elevado metabolismo. Estos últimos se manifiestan sólo en hombres, habitualmente menores de 40 años.

Conclusiones

El PET-CT con FDG es útil en el diagnóstico diferencial de las neoplasias de mediastino anterior, lo que evitaría una biopsia pre-quirúrgica en aquellos casos que orienten a un origen tímico, y en la estadificación de la enfermedad, lo cual tiene implicancia directa en el tratamiento.

Referencias

01. Nishino M, Ashiku S, Kocher O, et al. The thymus: A comprehensive review. *Radiographics* 2006;26:335-48.
02. Benveniste M, Rosado-de-Christenson M, Sabloff B, et al. Role of imaging in the diagnosis, staging and treatment of thymomas. *Radiographics* 2011;31:1847-61.
03. Tomiyama N, Honda O, Tsubamoto M, et al. Anterior mediastinal tumors: Diagnostic accuracy of CT and MRI. *Eur J Radiol* 2009;69:280-8.
04. Sung YM, Lee KS, Kim BT, et al. 18F-FDG-PET/CT of thymic epithelial tumors: Usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med* 2006;47:1628-34.
05. Kubota K, Yamada S, Kondo T, et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br J Cancer* 1996;73:882-6.
06. Kaira K, Endo M, Abe M, et al. Biologic correlation of 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose uptake on positron emission tomography in thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3746-53.
07. Kumar A, Kumar Regmi S, Dutta R, et al. Characterization of thymic masses using 18F-FDG PET-CT. *Ann Nucl Med* 2009;23:569-77.
08. Igai H, Matsuura N, Tarumi S, et al. Usefulness of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for predicting the World Health Organization malignancy grade of thymic epithelial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:143-5.

09. Eguchi T, Yashida K, Hamanaka K, et al. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for distinguishing between the histological types of early stage thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1059-62.
10. Marom EM. Imaging Thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S296-S303.
11. Cardillo G, Carleo F, Giunti R, et al. Predictors of survival in patients with locally advanced thymoma and thymic carcinoma (Masaoka stages III and IVa). *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:819-23.
12. El-Bawaba HY, Abouziedb MM, Rafaya MA, et al. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography in thymoma recurrence. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:395-9.