

Aplicación del PET-CT con ^{18}F -FDG en la localización de neoplasias de origen primario desconocido

Blanca Karina González Alonso¹, Juan Pablo Chávez Torres¹, Rodrigo Hernández Ramírez¹, Eva Juárez Hernández¹, Mauricio Enríquez Pineda¹.

1 - Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México..

Resumen

Objetivo: Describir la precisión diagnóstica del PET-CT con ^{18}F -FDG para la localización de tumores primarios de origen desconocido.

Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de origen primario desconocido a los cuales se les realizó un estudio de PET-CT con ^{18}F -FDG. Los casos de cáncer primario ya localizado y los casos que ya habían recibido tratamiento fueron excluidos. Se realizó el cálculo del índice de detección (ID) y la proporción de falsos positivos (FP).

Resultados: Se estudiaron 100 pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de origen primario desconocido que contaban con un estudio de PET-CT con ^{18}F -FDG. En 74 existió al menos un hallazgo positivo por PET-CT, en 47 se confirmó etiología maligna por biopsia o seguimiento; en 4 la etiología fue benigna / premaligna; mientras que en 5 se identificó una causa infecciosa/inflamatoria. El ID obtenido fue de 47% y la proporción de FP del 27%. El diagnóstico de anatomía patológica más frecuente fue el de adenocarcinoma pobremente diferenciado, siendo el sitio de localización más común del primario el pulmón, seguido del páncreas.

Conclusiones: El PET-CT con ^{18}F -FDG es de utilidad en la detección de tumores de origen primario desconocido. Sin embargo, se debería recurrir a este método cuando las modalidades de imagen convencional no fueron suficientes para determinar el sitio de origen primario.

Palabras clave: PET-CT, tomografía por emisión de positrones, tumor primario desconocido, primario oculto.

Abstract

Objective: To describe the diagnostic accuracy of PET-CT with ^{18}F -FDG for the location of primary tumors of unknown origin.

Methods: Patients with a clinical diagnosis of cancer of unknown primary origin who underwent a PET-CT study with ^{18}F -FDG were included. Cases of primary cancer already localized and cases that had already received treatment were excluded. The detection rate (DR) and the proportion of false positives (FP) were calculated.

Results: One-hundred patients with a clinical diagnosis of cancer of unknown primary origin who underwent ^{18}F -FDG PET-CT were studied; in 74 cases there was at least one positive finding by PET-CT, of which a malignant etiology was confirmed by biopsy or follow-up in 47; in 4 the etiology was benign / premalignant and in 5 patients the cause of uptake was determined as infectious / inflammatory. The DR obtained was 47%, and the FP proportion was 27%. In patients with malignancies confirmed by biopsy the most frequent diagnosis was poorly differentiated adenocarcinoma, being the most common site of location the lung, followed by the pancreas.

Conclusions: PET-CT with ^{18}F -FDG is useful in the detection of tumors of unknown primary origin; however, this method should be used when conventional imaging methods were not sufficient to determine the primary site of origin.

Key words: PET-CT, positron emission tomography, unknown primary tumors, occult primary.

Introducción

El cáncer de origen primario desconocido (COPD) se define como la presencia de enfermedad metastásica comprobada histológicamente, sin haber logrado identificar el sitio de origen a pesar de un análisis exhaustivo mediante historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio y métodos de imagen convencionales^(1,4,6,8). Representa uno de los diez cánceres más frecuentes (entre el 3 y el 5% de todas las neoplasias malignas)^(1,3) y es la cuarta causa más común de muerte relacionada con cáncer⁽¹⁾. La falta de detección del tumor primario impide una óptima planificación del tratamiento, lo que influye negativamente en el pronóstico del paciente^(1,2). La sobrevida es menor a un año⁽¹⁾; sin embargo, se ha demostrado un incremento en la supervivencia una vez que se localiza el tumor primario, debido a que permite brindar un tratamiento específico^(1,2).

Los estudios de imagen desempeñan un papel fundamental en la evaluación inicial de los pacientes con COPD; se considera que el PET-CT (tomografía por emisión de positrones con tomografía computada) utilizando 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) como radiotrazador es capaz de detectar hasta un 37% de tumores primarios en pacientes con COPD, disminuyendo cuando la indicación del mismo se realiza sin una previa valoración clínica detallada⁽¹⁾. El fundamento del uso del radiotrazador ¹⁸F-FDG para la obtención de imágenes PET-CT en COPD, se debe a que las células neoplásicas presentan aumento en el metabolismo de la glucosa (efecto Warburg), por lo cual tendrán una mayor captación del radiofármaco respecto a los tejidos normales⁽⁶⁾. Sin embargo, se ha planteado que los tumores primarios, sobre todo aquellos pobremente diferenciados, pueden desaparecer una vez que se han diseminado debido a que su incompetencia angiogénica conduce a una marcada apoptosis y recambio celular, imposibilitando localizar el sitio de origen.

Los hallazgos obtenidos por PET-CT con ¹⁸F-FDG suelen ser confirmados mediante anatomía patológica para su manejo específico. No obstante, en los casos en que esto no es posible, también es aceptado realizar la confirmación mediante otro método de imagen, o bien mediante seguimiento clínico⁽²⁾. Los tumores primarios detectados con mayor frecuencia varían según la referencia bibliográfica, coincidiendo como los más comúnmente detectados los de pulmón y páncreas⁽¹⁾.

El objetivo del estudio fue describir la precisión diagnóstica del PET-CT con ¹⁸F-FDG para la localización de tumores primarios de origen desconocido.

Método

Se incluyeron pacientes referidos con diagnóstico clínico de COPD que contaban con un estudio de PET-CT con ¹⁸F-FDG entre el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018, llevándose a cabo un muestreo no probabilístico de conveniencia utilizando los registros electrónicos de un hospital de tercer nivel en la ciudad de México. Se excluyeron los pacientes con cáncer primario ya localizado y aquellos que ya habían recibido tratamiento. El protocolo de investigación fue aprobado previamente por el comité local de ética y ensayos clínicos.

Los estudios se realizaron en equipo PET-CT LSO (Siemens Biograph 16) 90 minutos después de administrar ¹⁸F-FDG (150 µCi/Kg) por vía endovenosa, obteniendo reconstrucciones tomográficas desde la convexidad del cráneo hasta el tercio medio de los muslos. Los pacientes contaban con al menos 8 horas de ayuno, dieta baja en carbohidratos durante el día anterior y medición de niveles de glucosa en ayuno previo a la inyección del ¹⁸F-FDG. Los estudios se revisaron por dos médicos nucleares y dos radiólogos, todos ellos especializados en PET-CT.

Se calculó el índice de detección (ID) y la proporción de falsos positivos (FP), definiendo ID como el número de pacientes con hallazgos positivos por PET-CT en los cuales se confirmó el sitio del primario mediante biopsia, otro método de imagen o seguimiento, dividido entre el número total de pacientes incluidos. Los FP fueron definidos como aquellos pacientes con hallazgos positivos por PET-CT en los cuales la biopsia o el seguimiento demostró una entidad benigna / premaligna o infecciosa / inflamatoria, así como aquellos que no fueron confirmados mediante biopsia, otro método de imagen o seguimiento.

Resultados

Se estudió un total de 100 pacientes, 63 hombres y 37 mujeres, con una media de 58 años de edad (rango entre 6 y 91 años), con diagnóstico clínico de COPD referidos para la realización de un estudio de PET-CT con ¹⁸F-FDG.

En 74 casos se obtuvo al menos un hallazgo positivo por PET-CT, de los cuales en 47 fue confirmado como el sitio primario mediante biopsia o seguimiento, mientras que en 4 se trataba de lesiones de etiología tumoral benigna / premaligna y en 5 la causa identificada fue infecciosa / inflamatoria. En 18 de los pacientes con hallazgos positivos no fue posible determinar la etiología por biopsia o seguimiento.

El ID calculado considerando los pacientes con etiología maligna confirmada mediante biopsia o seguimiento, arrojó un valor de 47%. La proporción de FP tomando en cuenta aquellos pacientes con al menos un hallazgo positivo en el PET-CT con otra etiología confirmada que no fuera maligna y aquellos en los cuales no fue posible determinar el tipo de etiología mediante biopsia o seguimiento, fue de 27%. De los pacientes en los que se encontró una etiología maligna, 49 casos fueron confirmados mediante biopsia y 1 mediante seguimiento. De los pacientes con biopsia, el diagnóstico de anatomía patológica más frecuente fue el adenocarcinoma pobremente diferenciado (tabla 1). En cuanto a localización, el sitio primario más común fue el pulmón, seguido del páncreas (tabla 2). Las figuras 1-4 ilustran algunos casos representativos de nuestra serie.

Tabla 1: Diagnóstico de anatomía patológica según frecuencia en pacientes con biopsia.

Diagnóstico	No. de casos
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	10
Adenocarcinoma de ovario	2
Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado	2
Leucemia	2
Adenocarcinoma de pulmón	2
Carcinoma seroso de peritoneo	2
Adenocarcinoma de páncreas	2
Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado	2
Linfoma	2
Carcinoma papilar de tiroides	2
Carcinoma neuroendócrino de células grandes	2
Adenocarcinoma bien diferenciado	1
Mixofibrosarcoma	1
Adenocarcinoma de próstata	1
Carcinoma epidermoide de pulmón	1
Oligodendroglioma	1
Carcinoma ductal infiltrante	1
Tumor de células germinales	1
Carcinoma hepatocelular	1
Mesotelioma epitelioide papilar	1
Sarcoma de Ewing	1
Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica	1
Carcinoma de células claras	1
Adenocarcinoma con células en anillo de sello	1
Mieloma múltiple	1
Mielodisplasia	1
Tumor de células gigantes	1
Hiperplasia linfoide atípica	1
Osteomielitis	1
Tumor miofibroblástico inflamatorio	1
Total	49

Tabla 2: Sitio de localización de tumor primario (confirmado por biopsia).

Localización	No. de casos
Pulmón	8
Páncreas	6
Hueso	4
Tejido linfoide	4
Peritoneo	4
Mediastino	3
Médula ósea	3
Ovario	3
Cuello	2
Hígado	2
Sistema Nervioso Central	1
Mama	1
Peribronquial	1
Pleura	1
Próstata	1
Unión esófago gástrica	1
Tiroides	1
Testículo	1
Colon	1
Riñón	1
Total	49

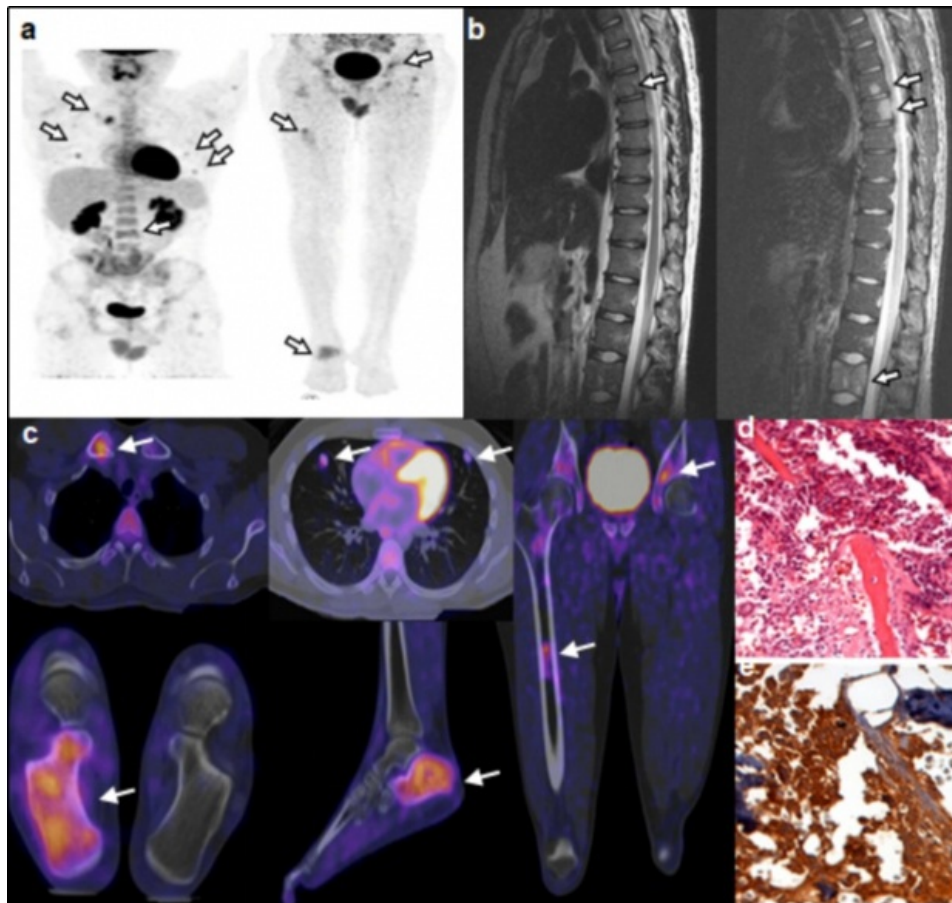


Figura 1 Hombre de 22 años de edad con dolor lumbar. a) Proyección de máxima intensidad de PET que muestra hipermetabolismo óseo en la columna lumbar, cresta iliaca, fémur derecho y calcáneo, así como nódulos pulmonares (flechas). b) Resonancia Magnética de columna dorsal potenciada en T2 y T2 que muestra lesión ósea en T6, T7 y L3 (flechas). c) Fusión PET-CT que muestra aumento de metabolismo en las lesiones óseas y nódulos pulmonares (flechas). d) Tejido de biopsia de hueso calcáneo con hematoxilina-eosina que muestra trabéculas óseas y un grupo de células pequeñas basófilas. e) Inmunotinción para FLI-1 intensamente positiva, compatible con sarcoma de Ewing.

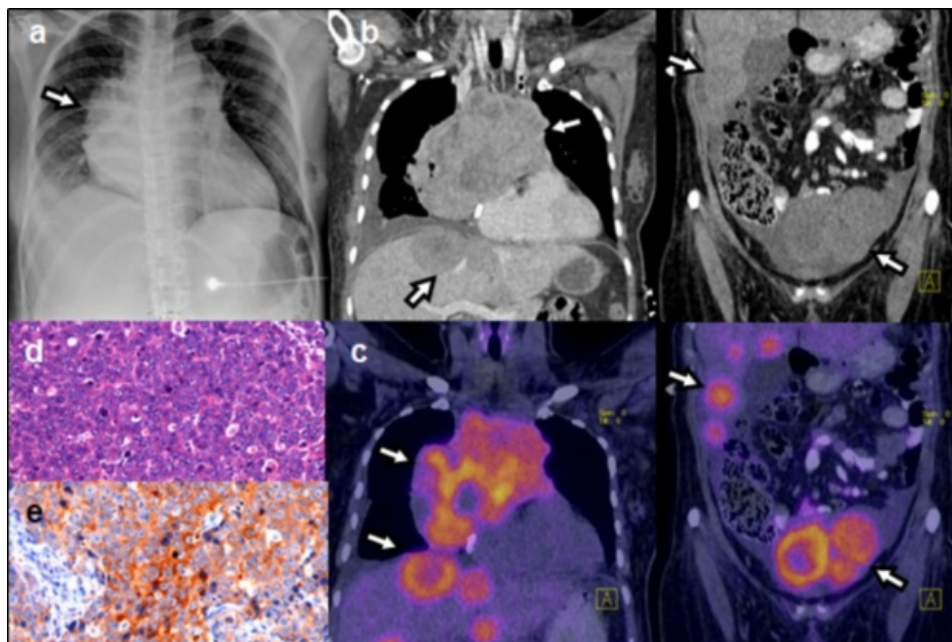


Figura 2 Mujer de 34 años de edad con disnea. a) Radiografía de tórax que muestra tumoración mediastinal. b) Reconstrucciones coronales de tomografía con contraste intravenoso en fase venosa que muestra extensa masa en mediastino anterior que desplaza las estructuras vasculares, lesiones en hígado y hueso pélvico (flechas), así como derrame pleural derecho. c) Fusión PET-CT 18F-FDG que muestra hipermetabolismo de las lesiones en mediastino, hígado y pelvis (flechas). d) Biopsia de masa mediastinal con tinción hematoxilina-eosina que evidencia células de citoplasma escaso con variabilidad en el tamaño nuclear y algunas con núcleo con cromatina en “sal y pimienta”. e) Inmunotinción para cromogranina positiva; datos compatibles con un carcinoma neuroendócrino de células grandes y pequeñas.

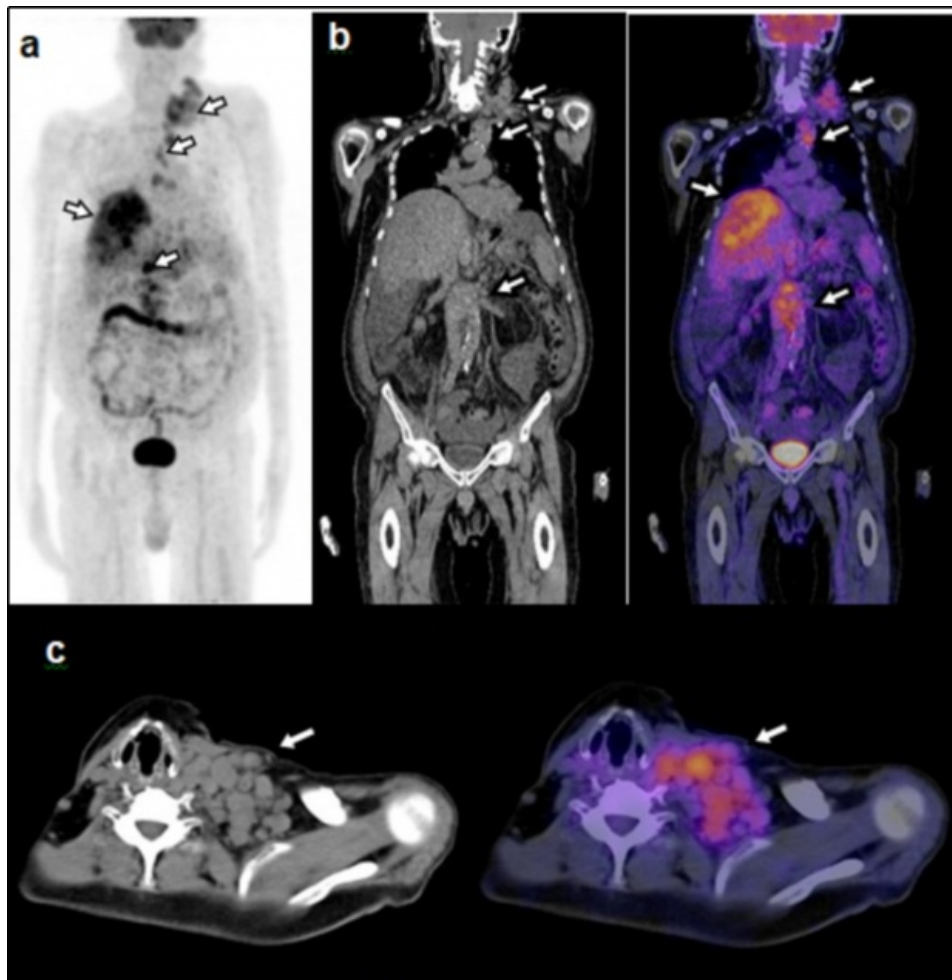


Figura 3 Hombre de 69 años con aumento de volumen en hemicuello izquierdo. a) Proyección de máxima intensidad de PET que muestra hipermetabolismo en conglomerado ganglionar en hemicuello izquierdo, adenopatías mediastinales y retroperitoneales, y lesiones hepáticas (flechas). b) Reconstrucción coronal de tomografía en fase simple e imagen fusionada de PET-CT 18F-FDG que evidencia las lesiones previamente descritas. c) Corte axial de tomografía en fase simple e imagen fusionada de PET-CT 18F-FDG que muestra conglomerado ganglionar en cuello izquierdo, asociado a importante hipermetabolismo del mismo (flechas). Se realizó biopsia en otra institución que diagnosticó carcinoma hepatocelular pobremente diferenciado.

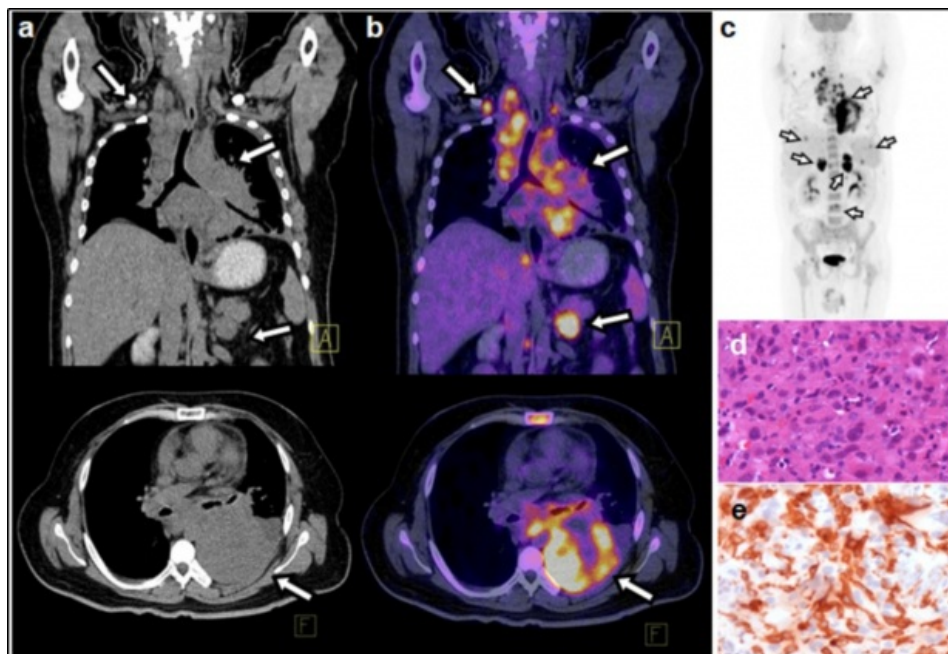


Figura 4 Hombre de 39 años con disnea. a) Tomografía contrastada en coronal y axial que muestra extensa lesión pulmonar izquierda (flechas). b) Fusión PET-CT 18F-FDG que evidencia hipermetabolismo en la lesión pulmonar, así como en adenopatías cervicales, retroclaviculares, mediastinales, hígado, bazo, glándulas suprarrenales y yeyuno. c) Proyección de máxima intensidad de PET que muestra el aumento de metabolismo en las lesiones descritas. d) Imagen teñida con hematoxilina y eosina que evidencia histiocitos con infiltrado inflamatorio mixto. e) Inmuntinción para CD163 (marcador histiocítico); datos compatibles con un sarcoma histiocítico.

Discusión

El COPD representa del 3 al 5% de todos los diagnósticos de neoplasia maligna y suele conllevar un mal pronóstico, con una mediana de supervivencia global de unos 6 meses, variable según la estirpe de la lesión primaria⁽¹⁴⁾. Las limitaciones que se enfrentan actualmente para el diagnóstico y tratamiento efectivo siguen siendo uno de los mayores desafíos en comparación con otros escenarios planteados en oncología clínica. En tal contexto, el PET-CT con ¹⁸F-FDG emerge como una herramienta promisorio por su potencial capacidad de identificar sitios ocultos de hipermetabolismo tisular.

De la totalidad de pacientes incluidos en nuestro estudio, 74% tuvo al menos un hallazgo positivo sugestivo de malignidad en el PET-CT, de los cuales únicamente en 47 casos fue de etiología maligna, correspondiendo a un ID del 47%, hallazgos similares a los de Bakhshayeshkaram et al⁽³⁾ y Burling et al⁽¹¹⁾, mientras que la proporción de FP fue del 27%, levemente mayor a la reportada por dichos autores. En el 5,4% de los pacientes con hallazgos positivos en el PET-CT se trataba de una lesión benigna o premaligna y en el 6,7% se identificó una etiología infecciosa o inflamatoria. El diagnóstico de anatomía patológica encontrado con mayor frecuencia fue el adenocarcinoma pobremente diferenciado con un total de 10 casos, coincidiendo con lo informado por Park et al⁽²⁾. Los sitios de origen de tumor primario más frecuentes fueron el pulmón y el páncreas, lo cual concuerda con el estudio de Kwee y Kwee⁽¹⁾.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que el PET-CT con ¹⁸F-FDG es de utilidad para la investigación de tumores de origen primario desconocido. Sin embargo, se debería recurrir a este método tras una exhaustiva correlación clínica fundamentada, en donde los métodos de imagen convencionales no hayan sido concluyentes para determinar el sitio de origen primario.

Referencias

01. Kwee TC, Kwee R M. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 2009; 19:731-44.
02. Park Jong Sun, Yim Jae Joon, Kang Won Jun, et al. Detection of primary sites in unknown primary tumors using FDG-PET or FDG-PET/CT. *BMC Research Notes* 2011; 4:56.
03. Bakhshayeshkaram M, Ghobadi M, Hassanzad M, et al. Diagnostic performance of F-18 FDG PET/CT in patients with cancer of unknown primary: Additional benefit over CT-based conventional work up. *Nov Biomed* 2016; 1:5-12.

04. Ettinger D, Agulnik M, Cates J, et al. Occult primary: Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2018. Version 1.2019.
05. Yaylali O, Kiral F, Dogangün Y. The role of 18F-FDG PET-CT in the detection of unknown primary malignancy: a retrospective study. Turk J Med Sci 2016; 46:474-82.
06. Kwee T, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2010; 37:635-44.
07. Shankar V. 18F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: An overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. Sem Nucl Med 2017; 37:400-19.
08. Møller A, Loft A, Berthelsen A, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. The Oncologist 2012; 17:1146-54.
09. Sürücü E, Aşcıoğlu M, Şengözc T, et al. The value of F-18 FDG PET/CT for detecting primary foci in the metastatic cancer of unknown primary origin. East J Med 2014; 19:79-83.
10. Kumar S, Kumar R, Sukthankar P, Anand S. Efficacy of PET CT scan in detecting occult primary with cervical lymph node metastasis. MedPulse International Journal of ENT 2017; 1:20-24.
11. Burglin S, Hess S, Flemming P, Gerke O. 18F- FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary, a systematic review and meta-analysis. Medicine 2017; 96:16.
12. Saidha N, Ganguly M, Sidhu H, Gupta S. The role of 18 FDG PET-CT in evaluation of unknown primary tumours. Indian J Surg Oncol 2013; 4:236-41.
13. Karapolat İ, Kumanlıoğlu K. Impact of FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumours in patients with cervical lymph node metastases. Mol Imaging Radionucl Ther 2012; 2:63-8.
14. Losa F, Soler G, Casado A, et al. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018; 20:89-96.