

Papel del ^{18}F -FDG PET/CT en la evaluación de tumores primarios de origen desconocido y síndrome paraneoplásico; experiencia del Hospital Ángeles del Pedregal

Nicolás Ricardo de Jesús Sánchez Casas,* José Antonio Serna Macías,**
Óscar Quiroz Castro,*** Yancarla Conde Canaviri,**** Catalina Romo,*****
Jorge Valenzuela,***** José Luis Ramírez Arias*****

Resumen

Objetivo: Determinar el papel del estudio ^{18}F -FDG PET/CT en la detección de la lesión primaria en pacientes con tumor primario de origen desconocido (TOD), pacientes que presentan alta sospecha clínica de proceso tumoral maligno y/o síndrome paraneoplásico. **Material y métodos:** Fueron incluidos 102 pacientes (58 mujeres y 44 hombres; rango de edad 7-89 años) enviados para valoración con ^{18}F -FDG PET/CT. 6/102 pacientes (5.89 %), tenían diagnóstico anatomo-patológico de enfermedad metastásica de TOD. Los 96 pacientes restantes (94.11%), presentaban alta sospecha clínica de cáncer (49/96 con hallazgos radiológicos no-concluyentes). A todos ellos se les realizó el estudio ^{18}F -FDG PET/CT (incluyendo CT diagnóstica). **Resultados:** Se excluyeron 7 pacientes por falta de seguimiento. El estudio ^{18}F -FDG PET/CT detectó la lesión primaria en 44/95 pacientes (46.3%). En 5/95 pacientes (5.2%), la lesión primaria permaneció oculta. En 3/95 pacientes (3.1%), el ^{18}F -FDG PET/CT resultó falso-positivo. En 43/95 pacientes (45.3%), el ^{18}F -FDG PET/CT no reveló enfermedad tumoral maligna ni tampoco en su evolución clínica. **Conclusiones:** El estudio de ^{18}F -FDG PET/CT es una herramienta auxiliar de diagnóstico de gran valor en los pacientes en quienes se sospecha un proceso tumoral maligno incluyendo ambos escenarios clínicos (tumor primario de origen desconocido y síndrome paraneoplásico).

Palabras clave: PET/CT, tumores origen desconocido.

Summary

Purpose: To assess the role of the ^{18}F -FDG PET/CT study in detecting primary cancer lesions of an unknown primary tumor (CUP) and/or in patients with paraneoplastic syndrome. **Material and methods:** 102 patients (58 women and 44 men; with ages ranging between 7-89 years) were included to be evaluated with ^{18}F -FDG PET/CT; 6/102 patients (5.89%) were diagnosed with metastases of CUP. 96/102 patients (94.11%) were considered to have high clinical suspicion of cancer (49/96 had non-conclusive radiological findings). ^{18}F -FDG PET/CT imaging with a whole-body field of view was performed in all patients. Contrast agents were administered orally and intravenously in all patients to ensure diagnostic CT data. **Results:** We excluded 7 patients who denied/missed further diagnostic work-up after ^{18}F -FDG PET/CT. ^{18}F -FDG PET/CT depicted the primary tumor/malignancy in 44/95 (46.3%) patients. In 5/95 (5.2%) patients, the primary tumor site remained hidden. In 3/95 (3.1%) patients ^{18}F -FDG PET/CT was false-positive (2 pulmonary and a hepatic benign lesions). In 43/95 (45.3%) patients ^{18}F -FDG PET/CT did not reveal the suspected lesions as primary and malignancy were not found in these patients during clinical follow-up. **Conclusion:** ^{18}F -FDG PET/CT is a valuable diagnostic tool to be used in patients with suspected malignancies in both clinical scenarios (unknown primary tumors and paraneoplastic syndrome).

Key words: PET/CT tumors of unknown origin.

* Departamento de Medicina Nuclear y PET/CT. Hospital Ángeles Puebla; ** Departamento de Medicina Nuclear y PET/CT; *** Tomografía Computada; **** Radiología Oncológica; ***** Anatomía Patológica; ***** Jefe de Radiología eImagen. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia:

Nicolás Ricardo de Jesús Sánchez Casas. Privada de la 31 'A' Sur Núm. 3502, Departamento # 302. Col. El Vergel. Puebla, Puebla. México. Correo electrónico: nicolas.sanchez@saludangeles.com

Aceptado: 10-03-2008.

INTRODUCCIÓN

El tumor de origen desconocido (TOD) se define como la presencia de enfermedad metastásica comprobada por análisis anatomo-patológico y sin evidencia de localización de su origen (tumor primario) tras efectuar historia clínica, exploración física y estudios complementarios. En este término no se incluyen las hemopatías y síndromes linfoproliferativos malignos. En los países desarrollados la incidencia de TOD en los pacientes oncológicos es del 0.5 al 7% al momento del diagnóstico, mientras que la prevalencia se estima entre el 3 y el 15%. La supervivencia promedio desde el momento del diagnóstico inicial es < 6 meses y la estimada a los 3 y 5 años es del 11% y 6% respectivamente.^{1,3,4}

Los pacientes diagnosticados con TOD constituyen un grupo muy heterogéneo de tumores con variadas características clínicas (presentación, tipo histológico y evolución), lo que dificulta su estudio sistemático.^{1,2} Los pacientes con TOD, por ejemplo, presentan patrones de diseminación metastásica diferentes a los observados en los tumores primarios conocidos: a) Es frecuente observar un corto intervalo de síntomas pre-diagnóstico y un rápido crecimiento tumoral; b) Los TOD se vuelven sintomáticos al momento de ocurrir su diseminación metastásica; c) Los sitios del tumor primario más frecuentes en los pacientes con TOD no incluyen varios de los tumores primarios comunes de la población general como el cáncer de mama y el cáncer de próstata. Estos aspectos hacen difícil la localización del origen del tumor primario, lo que resulta ser, a su vez, uno de los factores más importantes en la selección de la estrategia de tratamiento más efectiva.^{1,3} En este tipo de pacientes (TOD), se ha calculado que el tumor primario es detectado en < 40% de los casos mediante los procedimientos diagnósticos convencionales; frecuentemente después de haber realizado varios exámenes en todos ellos. Dichos exámenes frecuentemente resultan no concluyentes y generan molestias para los pacientes así como altos costos económicos.¹⁻³

Fue en 1994 cuando aparecen publicados estudios que evalúan la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET; por sus siglas en inglés) realizada con 2-[fluoro-18] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) como radiotrazador, a pacientes con TOD; a partir de entonces surgen diversos estudios que apoyan la utilidad clínica del estudio con ¹⁸F-FDG PET en la detección del tumor primario. Es así como se ha calculado que el estudio con ¹⁸F-FDG PET es capaz de detectar el tumor primario en alrededor del 40% de los pacientes con resultados negativos en los procedimientos diagnósticos convencionales. El estudio del cuerpo completo mediante PET/CT con ¹⁸F-FDG permite detectar diferentes tipos de tumores malignos y sus metástasis en casi cualquier órgano o tejido en una sola exploración,

de forma rápida y no invasiva. Numerosos estudios han demostrado su gran capacidad y elevada sensibilidad en la detección de una gran variedad de tumores malignos, considerándose hoy en día una técnica imprescindible en los diferentes escenarios clínicos oncológicos.^{1,3} También aseguran que cuando el estudio con ¹⁸F-FDG PET no localiza el tumor primario, tampoco es detectado durante el seguimiento en la mayoría de los casos gracias a su alta sensibilidad y especificidad.^{1,3}

Hasta el momento, la mayoría de los estudios publicados en relación a los tumores primarios de origen desconocido evalúan únicamente el papel del estudio con ¹⁸F-FDG PET, sin incluir a la técnica de fusión de imágenes de la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computada convencional (PET/CT), la cual ha demostrado en diversos estudios, en escenarios oncológicos diferentes de los TOD, una certeza diagnóstica superior. El propósito de este trabajo fue evaluar el valor del estudio de fusión de imágenes ¹⁸F-FDG PET/CT en los pacientes con tumores primarios de origen desconocido (incluyendo también algunos pacientes con síndrome paraneoplásico).

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de pacientes

Fueron evaluados de manera retrospectiva, de diciembre del 2004 a febrero del 2007, 102 pacientes (58 mujeres y 44 hombres; rango de edad de 7 a 89 años) enviados para valoración mediante el estudio de ¹⁸F-FDG PET/CT por sospecha diagnóstica de tumor primario de origen desconocido. Solamente 6/102 (5.89%) pacientes tenían estudio anatomo-patológico (3 con biopsia ganglionar, 1 con citología de esputo, 1 con citología de líquido pleural y 1 con citología de líquido de ascitis) con diagnóstico de enfermedad metastásica de primario desconocido en el momento previo al estudio con ¹⁸F-FDG PET/CT, que por definición son pacientes con síndrome TOD; 5/6 con diagnóstico de adenocarcinoma y 1/6 con diagnóstico de carcinoma no diferenciado. Los 96/102 (94.11%) de los pacientes restantes no contaban con estudio histopatológico de enfermedad metastásica, por lo que no se consideran pacientes con síndrome de TOD; sin embargo, tenían una alta sospecha clínica y 49/96 (51%) de ellos mostraban hallazgos radiológicos sugestivos de malignidad. Por lo tanto, también se consideró en nuestro estudio, como criterios de inclusión, al diagnóstico clínico/radiológico.

Protocolo de adquisición PET/CT

Se requirió a los pacientes con un ayuno de cuando menos 6 horas previas a la realización del estudio con la fina-

lidad de disminuir los niveles séricos de insulina y de esta manera disminuir la utilización de glucosa por el tejido normal. La adquisición de las imágenes se inició 45-60 minutos después de la administración intravenosa de ^{18}F -FDG con un cálculo por paciente de 150 microcuries/kg de peso corporal utilizando un equipo Gemini Allegro 16 Power PET/CT (Philips Medical Systems). Primero se realizó la CT de baja dosis con 120 kV, 100mAs, 0.75 segundos de rotación, con un pitch de 0.9 y con 28.8 mm/s de velocidad de avance de la cama. Inmediatamente después de la CT, se adquirieron las imágenes de PET de emisión sin modificar la posición del paciente. Se utilizaron de 9-11 camas de posición (3 minutos por cada una) para incluir desde la convexidad del cráneo hasta el tercio proximal de los muslos. Las imágenes de CT fueron utilizadas para la corrección de atenuación. Posteriormente se realizó CT diagnóstica con 120 kV, 250mAs, 0.5 segundos de rotación, con un pitch de 1 y con 24 mm/s de velocidad de avance de la cama. Se solicitó contener la respiración con el propósito de evitar artificios por movimiento y se administró medio de contraste endovenoso no iónico (100 mL) adquiriendo fases arterial, venosa y excretora; también se administró medio de contraste por vía oral yodado no iónico (50 mL) diluido en 1.5 litros de agua con la finalidad de delimitar el intestino y la cámara gástrica.

Interpretación de las imágenes

Las imágenes de cuerpo entero fueron revisadas e interpretadas de manera visual. Para las imágenes del estudio de CT participó un médico especialista en radiología e imagen y para las imágenes del estudio PET un médico especialista en medicina nuclear. Primero se revisaron ambos estudios por separado y posteriormente se realizó un consenso entre ambos especialistas para determinar el diagnóstico por estudio de fusión PET/CT; con el propósito de evitar los potenciales artificios propios de los agentes de contraste oral y endovenoso, las imágenes de PET fueron revisadas con y sin corrección de atenuación. Los criterios de evaluación fueron: para la localización del tumor primario en las imágenes de CT, la detección de una masa que se refuerza tras la administración del medio de contraste I.V.; y para las imágenes de PET, se consideró patológica una zona focal de incremento en la concentración del radiotrazador (igual o mayor al parénquima hepático) y/o con $\text{SUV} > 2.5$. El consenso para emitir el diagnóstico por estudio de fusión PET/CT se clasificó de la siguiente manera: a) PET/CT con localización de tumor primario cuando se evidenciaba una zona focal sobresaliente de mayor concentración del radiotrazador y que correspondía con alteración morfológica o también cuando se evidenciaba alteración morfológica concluyente de tumor prima-

rio, independientemente de la concentración del radiotrazador; b) PET/CT sin localización de tumor primario en pacientes con o sin diagnóstico histopatológico de cáncer y que no se evidenció una zona focal sobresaliente de mayor concentración del radiotrazador y tampoco se localizaba alteración morfológica concluyente; c) PET/CT negativo a malignidad cuando los estudios presentaban características normales.

Análisis de los datos

Se comparó el diagnóstico emitido en el estudio de fusión ^{18}F -FDG PET/CT con el diagnóstico anatomo-patológico definitivo. Y para los casos así requeridos, se comparó el diagnóstico emitido en el estudio de fusión ^{18}F -FDG PET/CT con la evolución clínica de pacientes de los siguientes 3 a 6 meses. Se realizó un análisis cruzado entre los resultados emitidos por ambos métodos y se obtuvo la medida de concordancia con valor Kappa.

RESULTADOS

Fueron excluidos 7/102 pacientes por no contar con seguimiento clínico y/o diagnóstico anatomo-patológico definitivo.

Los 95 pacientes restantes se describen a continuación. Dentro de los estudios PET/CT con localización de tumor primario obtuvimos un total de 44/95 pacientes; estos pacientes tuvieron correlación de estudio ^{18}F -FDG PET/CT y el diagnóstico anatomo-patológico definitivo de cáncer (3 de estos pacientes contaban con estudio anatomo-patológico previo al estudio de PET/CT, con resultado positivo para enfermedad metastásica). Dentro de los tipos de cáncer encontrados tenemos 11/44 con cáncer de pulmón, 9/44 con linfoma no-Hodgkin, 5/44 con cáncer de páncreas, 4/44 con cáncer de riñón, 3/44 con cáncer de colon, 2/44 con enfermedad de Hodgkin, 2/44 con mieloma múltiple, 2/44 con hepatocarcinoma, 1/44 con cáncer gástrico, 1/44 con cáncer de hueso, 1/44 con neuroblastoma, 1/44 con leucemia, 1/44 con cáncer anaplásico de tiroides y 1/44 con cáncer de vesícula biliar (Figura 1).

En 3/95 pacientes, el estudio de ^{18}F -FDG PET/CT resultó falso-positivo, ya que el diagnóstico definitivo en estos tres pacientes fue de enfermedad benigna (2 pacientes con proceso neumónico y 1 con enfermedad hepática inducida por fármacos). Dentro de los estudios ^{18}F -FDG PET/CT en donde no se identificó al tumor primario (falsos-negativos) obtuvimos un total de 5/95 pacientes. Dichos pacientes tuvieron un diagnóstico anatomo-patológico definitivo de cáncer: 2/5 pacientes con cáncer de pulmón (1 paciente contaba con estudio anatomo-patológico previo al estudio de ^{18}F -FDG PET/CT, con resultado positivo para enfermedad metastásica), 1/5 pacientes con cáncer

de colon, 1/5 pacientes con gastrinoma y 1/5 pacientes con cáncer de ovario.

Dentro de los estudios ¹⁸F-FDG PET/CT negativos a malignidad, tuvimos un total de 43/95 pacientes, en quienes su diagnóstico definitivo mediante seguimiento clínico fue de proceso patológico benigno.

Así tenemos un cálculo del 3.1% de estudios falsos-positivos ($n = 3$), un 5.2% de estudios falsos-negativos ($n = 5$), un 46.3% de estudios verdaderos-positivos ($n = 44$) y un 45.3% de estudios verdaderos-negativos ($n = 43$). Con una sensibilidad del 89.8% para la localización del tumor primario de origen desconocido y/o síndrome paraneoplásico. Con una especificidad de 93.47%, un valor predictivo positivo del 93.6% y un valor predictivo negativo del 89.6%. La medida de concordancia resultó con un valor Kappa de 0.8316, $P < 0.001$ (Figura 2).

DISCUSIÓN

El manejo de los pacientes con metástasis de un tumor primario de origen desconocido, aún tiene un seguimien-

to clínico variable debido a que, a pesar de una exhaustiva búsqueda diagnóstica, el sitio del tumor primario no puede ser detectado en un significativo número de pacientes.^{3,4,6} En cuanto al pronóstico de los pacientes con cáncer de tumor primario desconocido es generalmente pobre; sin embargo, el mejor manejo terapéutico de los pacientes y la tasa de supervivencia dependen del conocimiento tanto de la localización como de la diseminación metastásica del tumor primario.^{4,7,8}

De acuerdo a las diferentes publicaciones internacionales, se han descrito múltiples causas de errores en los resultados de los estudios de PET/CT con ¹⁸F-FDG; es decir, que diferentes procesos no malignos pueden ser causa de resultados falsos-positivos y falsos-negativos: A). Falsos-positivos: Concentración fisiológica, procesos inflamatorios, neoplasias benignas, hiperplasia o displasia, artificios. B). Falsos-negativos: Tumores de pequeño tamaño (menores a la capacidad de resolución de los equipos), necrosis tumoral, tratamiento reciente con quimio/radioterapia, administración reciente de alta dosis de esteroides, hiperglicemia e hiperinsulinemia, algunos tumores de bajo grado (sarcomas, linfomas, tumores cerebrales, etc.), tumores con gran componente mucinoso, algunos carcinomas hepatocelulares (principalmente los bien diferenciados), algunos carcinomas genitourinarios (principalmente los bien diferenciados), carcinoma de próstata (en particular los bien diferenciados), algunos tumores neuroendocrinos (en particular los bien diferenciados), algunos carcinomas tiroideos (en particular los bien diferenciados), algunos carcinomas bronquiolo-alveolares, algunos carcinomas lobulares de mama, algunas metástasis óseas (particularmente lesiones osteoblásticas o escleróticas) y algunos osteosarcomas.⁹⁻¹¹

Los hallazgos en un estudio mostraron por ejemplo que el pronóstico de los pacientes con cáncer orofaríngeo de un tumor primario desconocido se mejora significativamente ($P < 0.05$) cuando se conoce su localización y el tipo histológico. En ese mismo estudio, la supervivencia a 3 años para

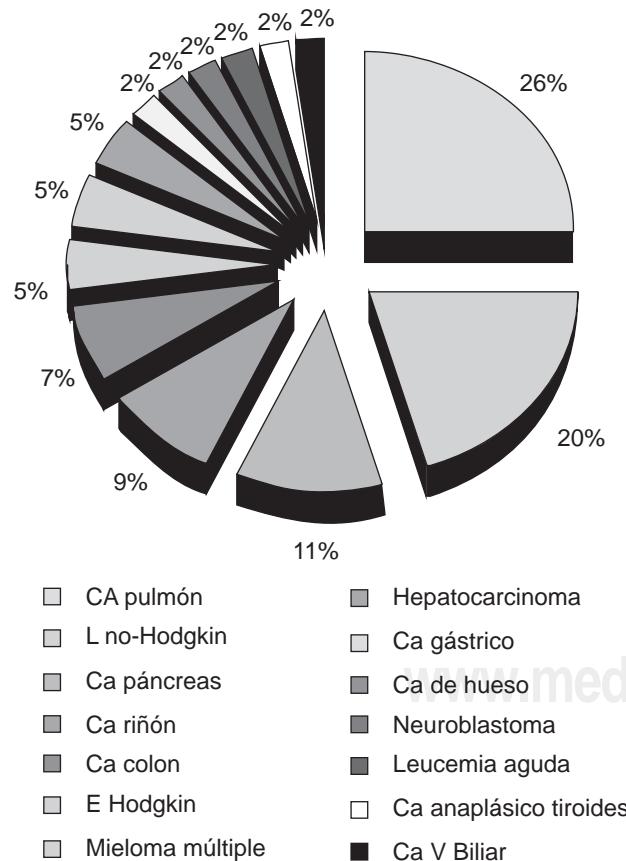


Figura 1. Resultados verdaderos-positivos.

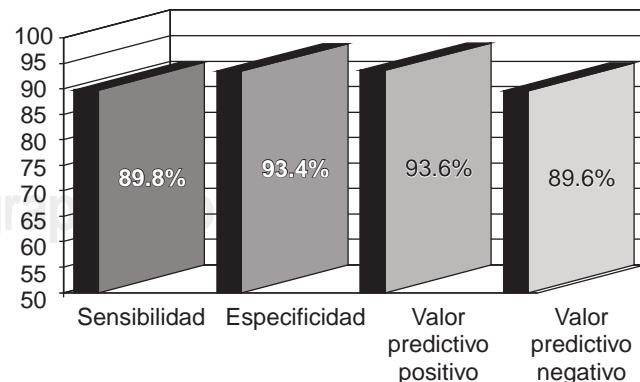
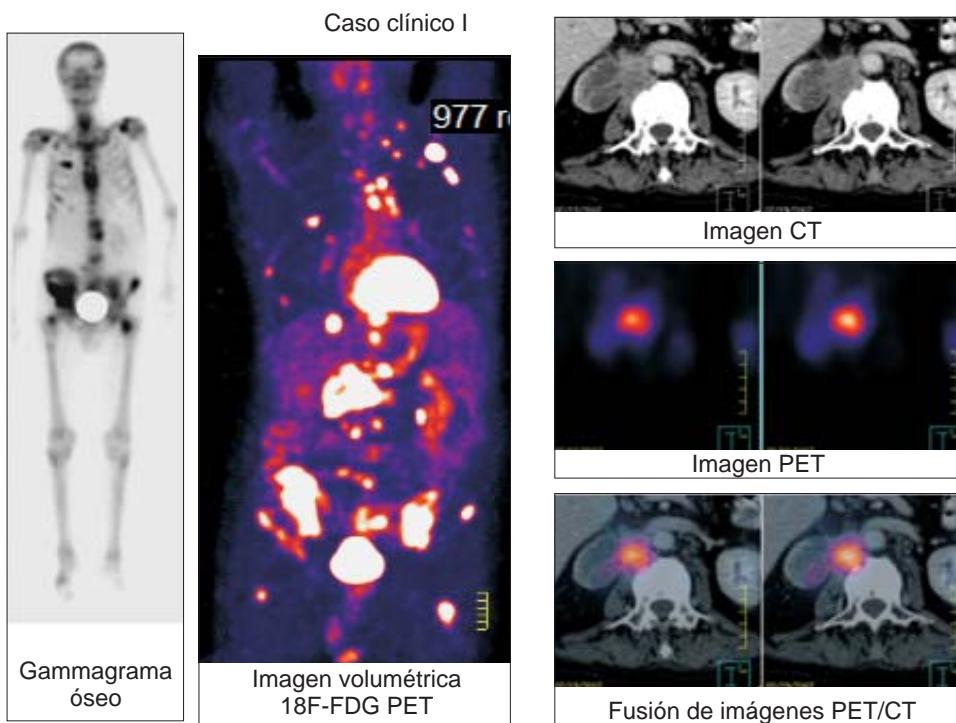


Figura 2.

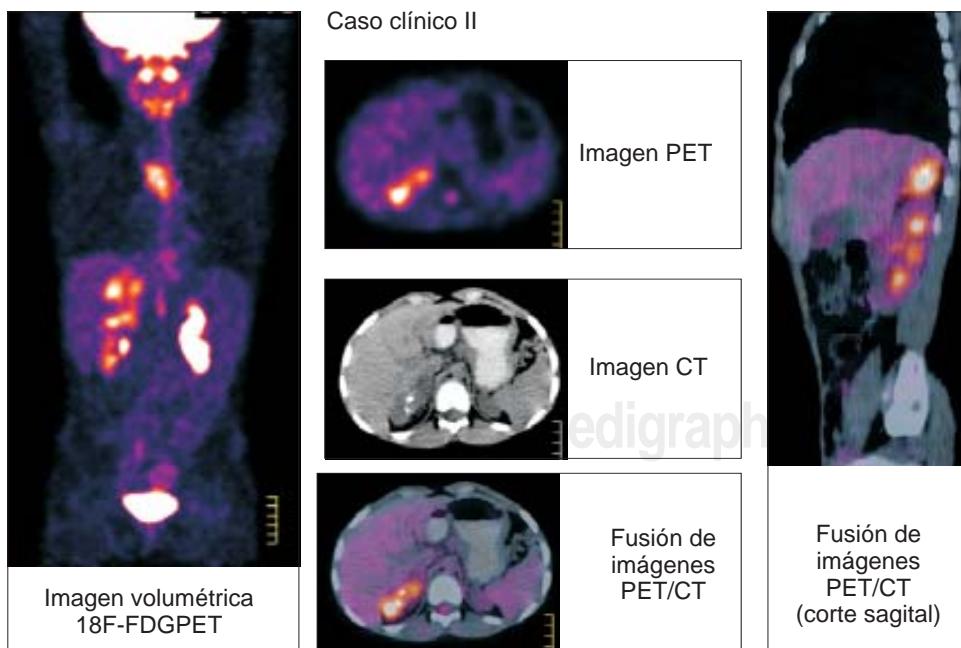
los pacientes con cáncer de orofaringe oculto fue del 100% después del tratamiento, mientras que la tasa de supervivencia a 3 años para los pacientes con tumor primario de origen desconocido fue del 58%.⁵ El estudio de fusión de imágenes

PET/CT localiza con mayor certeza, un gran número de lesiones primarias en los pacientes con cáncer de un tumor primario desconocido en comparación incluso con estudio PET y CT realizados por separado.^{4,6} Aunque la diferencia estadís-



Caso clínico I. Descripción de las imágenes.

Paciente masculino de 60 años de edad que inició su padecimiento con pérdida de peso, cuadros febriles y posteriormente dolor óseo generalizado sin causa aparente. El USG abdominal reveló hallazgos sospechosos de malignidad a nivel del riñón derecho. El gammagrama óseo evidenció múltiples metástasis, tanto en el esqueleto axial como apendicular. Finalmente se le solicitó un estudio de PET/CT con 18F-FDG para búsqueda del tumor primario, encontrando dicho primario dependiente del riñón derecho y además con enfermedad metastásica en múltiples órganos y tejidos.



Caso clínico II. Descripción de las imágenes.

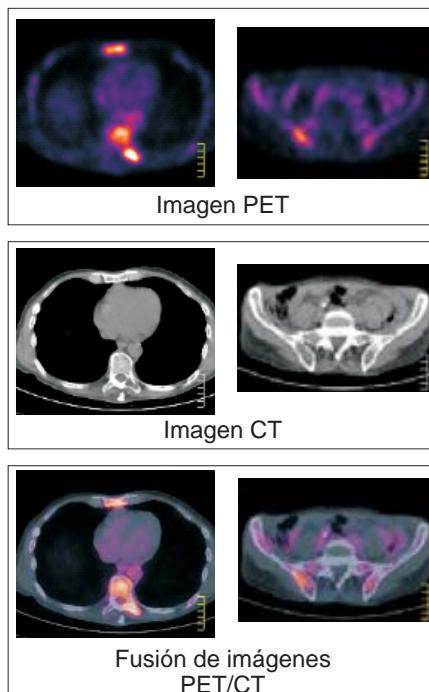
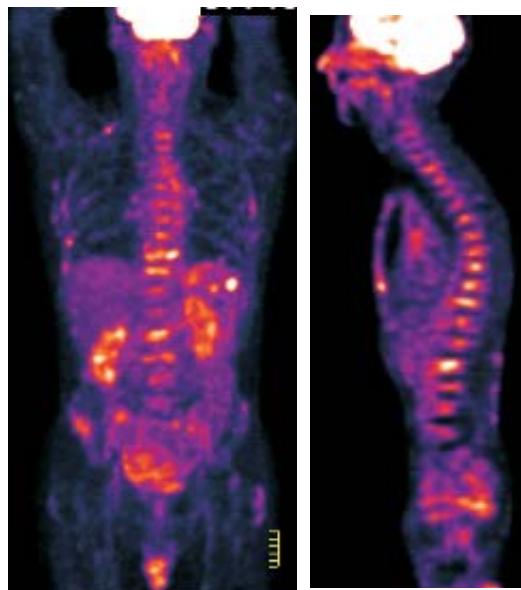
Paciente masculino de 6 años de edad que inició su padecimiento con pérdida de peso, cuadros febriles y dolor abdominal sin causa aparente. El USG abdominal reveló hallazgos sospechosos a nivel del polo superior del riñón derecho. Se le solicitó un estudio de PET/CT con 18F-FDG para valoración de benignidad vs malignidad evidenciando masa única hipermetabólica dependiente de la glándula suprarrenal derecha. El análisis histopatológico reportó neuroblastoma.

tica no ha sido significativa, algunos estudios sugieren que la modalidad de fusión de imágenes PET/CT es una alternativa prometedora a la adquisición por separado del estudio morfológico y del estudio funcional cuando se valora a los pacientes con tumor primario de origen desconocido.^{4,12,14}

CONCLUSIÓN

Del presente estudio podemos concluir que en la evaluación de los pacientes con diagnóstico de tumor primario de origen desconocido y/o en pacientes con alta sospecha clí-

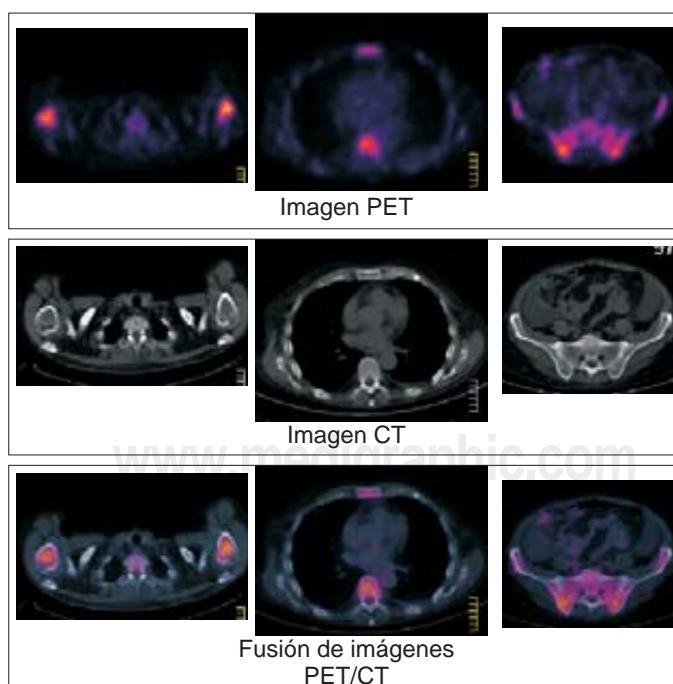
Caso clínico III



Caso clínico III. Descripción de las imágenes.

Paciente masculino de 65 años de edad que inició su padecimiento con ataque al estado general, pérdida de peso, fiebre y dolor osteoarticular generalizado sin causa aparente. Se le solicita un estudio de PET/CT con ¹⁸F-FDG en el que sobresale importante concentración del radiotrazador, con distribución heterogénea a nivel de la médula ósea (patrón en parches). El diagnóstico histopatológico fue de mieloma múltiple.

Caso clínico IV



Caso clínico IV. Descripción de las imágenes.

Paciente masculino de 67 años de edad que inició su padecimiento con pérdida de peso, fiebre y posteriormente ataque al estado general sin causa aparente. Se le solicita un estudio de PET/CT con ¹⁸F-FDG para diagnóstico y/o búsqueda de posible tumor maligno encontrando importante concentración del radiotrazador por la médula ósea, con un patrón muy homogéneo. Se acompaña además de importante incremento en el tamaño e incremento de la concentración del radiotrazador a nivel del hígado y bazo. El diagnóstico final fue una leucemia aguda.

nica y/o que presentan síndrome paraneoplásico, el estudio de fusión de imágenes PET/CT con ¹⁸F-FDG como radiotratador, resulta de gran utilidad tanto para localización como para la estadificación de enfermedad tumoral maligna.

REFERENCIAS

1. Kart H, Bohuslavizki S, Klutmann S, Kröger S. FDG PET Detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000; 41: 816-822.
2. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of ¹⁸F-FDG PET in primary tumors detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 1301-1314.
3. Jiménez-Vicioso A. *Tumores de origen desconocido*. In: J. Altamirano, G. Estrada, J. Carreras. PET y PET/CT en Oncología, México D.F.: Intersistemas S.A. de C.V.; 2005: 115-124.
4. Gutzeit A, Antoch G, Kühl H. Unknown primary tumors: Detection with dual-modality PET/CT- initial experience. *Radiology* 2005; 234: 227-234.
5. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 325-333.
6. Greco FA, Hainsworth JD. *Cancer of unknown primary site*. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 2423-2443.
7. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-1723.
8. Beyer T, Townsend DW, Brun T. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41: 1369-1379.
9. AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR. Metastatic head and neck cancer: Role and usefulness of ¹⁸F-FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210: 177-181.
10. Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA. Occult primary tumors of the head and neck: Detection with ¹⁸F-FDG SPECT. *Radiology* 1996; 199: 761-766.
11. Delbeke D, Coleman RE. Procedure guideline for tumor imaging with ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 885-895.
12. Schulthess G, Steinert H. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. *Radiology* 2005; 238: 405-422.
13. Ziessman HA, O'Malley JP. *Nuclear medicine: the requisites*. 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006.
14. Kostakoglu L, Hardoff R. PET/CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004; 24: 1411-1431.