

## Utilidad de PET/CT en el abordaje del paciente con tumor de primario no conocido

### Utility of PET/CT in the approach to the patient with tumor of unknown primary

Richard Ledesma-Vásquez<sup>1</sup>,  
Rosanna Morales Guzmán-Barrón<sup>2</sup>,  
Tatiana Vidaurre-Rojas<sup>3</sup>

Ledesma-Vásquez R, Morales Guzmán-Barrón R, Vidaurre-Rojas T. Utilidad de PET/CT en el abordaje del paciente con tumor de primario no conocido. Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(3): 97-103. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i3.677>

#### RESUMEN

El tumor de primario no conocido es una neoplasia poco frecuente pero con alta mortalidad al momento del diagnóstico. Un procedimiento como la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) puede determinar el tumor primario y ayudar en el manejo inicial y mejorar la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes. Constituye un grupo de enfermedades, cuyo abordaje es generalmente en estadio avanzado.

Palabras claves: tumor de primario no conocido, PET/CT, tumores neuroendocrinos, 68Ga DOTATOC, cirugía no invasiva, radiómica, tomografía computarizada.

#### ABSTRACT

Cancer of unknown primary is an infrequent disease, with high mortality. PET/CT can be a procedure to find the primary tumour and represents an aid in initial management, providing better survival and quality of life in these patients, which mainly come to physicians at an advanced stage of their disease.

Keywords: Carcinoma of unknown primary, Head and neck, PET/CT, Neuroendocrine tumors, 68Ga DOTATOC, radiomics, computed tomography.

#### INTRODUCCIÓN

El tumor de primario no conocido es un tipo de metástasis en la que no se detecta el tumor primario por métodos convencionales, como son una adecuada historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio.<sup>1</sup> Constituye un grupo de enfermedades neoplásicas, con un amplio espectro de manifestaciones, que lleva a metástasis a corto plazo. La sobrevida en estos pacientes es corta, de 3 a 6 meses, en el 80% de casos.

Este tipo de neoplasias representa el 2% a 3% de todos los cánceres y se sabe que tiene un mejor pronóstico si se conoce el origen. Ocupa el 6° a 8° lugar en prevalencia a

nivel mundial y es el cuarto en mortalidad. Se clasifican de acuerdo con sus características anátomo-patológicas. Existen perfiles característicos, como entidades diferentes, en los tipos relacionados a origen colorrectal, pulmonar y renal.<sup>2</sup>

Se tiene como metodología terapéutica ofrecer quimioterapia de manera empírica, lo que lleva a un pronóstico no muy adecuado, como se ve en los estudios estadísticos y de sobrevida. Existen estudios en los que se está revisando si el conocer el origen mejora la sobrevida de estos pacientes. Ding y colaboradores han encontrado que, en tumores sensibles a terapia específica, se puede concluir que los pacientes tienen mejor sobrevida y calidad de vida, con dicho tratamiento.<sup>3</sup>

Sin embargo, en el grupo de estudio de Rassy et al, en un metaanálisis sobre el tratamiento específico en tumores de primario no conocido, utilizando estudios de patología que sugieran la histología y localización del tumor primario, consideraron que dicho abordaje no aporta mejoría ni mayor sobrevida.<sup>4</sup>

Ding<sup>3</sup> ha resaltado que Hosegawa<sup>5</sup>, en 2018, reportó que sí existía ese beneficio para los pacientes, considerando el estudio anátomo-patológico, la clínica y estudios de

<sup>1</sup> Médico especialista en medicina nuclear. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Médico especialista en medicina nuclear. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0744>

<sup>3</sup> Médico especialista en oncología. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.



tomografía computarizada. Este estudio no fue considerado en el metaanálisis realizado por Rassy.<sup>4</sup> El tema sigue siendo controversial y hay estudios para brindar un mejor periodo libre de progresión, yendo hacia el hallazgo del tumor primario.

El objetivo de esta revisión fue el de utilizar la metodología de la tomografía por emisión de positrones en estos pacientes para hallar el tumor primario en casos seleccionados y mejorar la sobrevida.

### METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE LA BIBLIOGRAFÍA

Consulta de bases de datos (Pub Med, Elsevier, Scopus, Revisiones Cochrane, Google Scholar).

Lectura y evaluación de artículos originales relacionados con el tema a revisar.

Búsqueda de bibliografía que aclare algunos temas de manejo del cáncer de primario no conocido

Establecimiento de la estrategia de búsqueda: se utilizaron como palabras claves PET/CT, CUP, cancer of unknown primary, metástasis de primario no conocido, terapia no invasiva, radiómica, radiomics

Se establecieron los últimos 10 años como año de publicación y se incluyeron algunos artículos de mayor antigüedad válidos por su importancia y relevancia. Se excluyó a los estudios con menos de 20 pacientes.

Selección de resultados: se seleccionó aquellos artículos originales en los que se pudiera determinar la utilidad práctica de la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) en el manejo inicial y estadiaje del paciente con tumor de primario no conocido (CUP, siglas del inglés *cancer of unknown primary*).

Se encontraron 25 artículos que permitieron realizar este artículo de revisión, que cumplieron con los criterios de selección: título relacionado con el tema, resumen claro y específico hacia el tema de estudio, resultados relevantes, declaración de limitaciones del estudio y número apropiado de casos, además de estudios multicéntricos. A estos artículos se añadió nueve estudios que aportaban conceptos generales para clarificar el tema de revisión.

Se puede confiar en los resultados de los trabajos examinados, que miden adecuadamente el efecto de utilizar PET/CT en el manejo del paciente con tumor de primario no conocido.

### DESARROLLO DEL TEMA

Se realizó una revisión descriptiva.

#### Estadiaje y posible diagnóstico del tumor primario

La tomografía computada (TC) es actualmente el método más utilizado para la búsqueda del CUP. La base del método para esta detección es la búsqueda de áreas con alteraciones anatómicas o captación anómala de contraste, y tiene como punto más fuerte su alta resolución espacial.

Sin embargo, la resonancia magnética (RM) busca la alteración de la señal emitida por las moléculas de hidrógeno (principalmente, del agua contenida en los tejidos), tras su impregnación con gadolinio, lo que resulta

en un contraste anómalo en las imágenes; estos métodos disminuyen la sensibilidad por el pequeño tamaño o incluso la impregnación del gadolinio puede limitar la sensibilidad porque muchos tumores en estadio inicial muestran atenuación de rayos X o una cantidad de agua similar a la de los tejidos que los circundan.

Ambos métodos permiten la detección del foco tumoral primario en cerca del 20%-27% de los casos.

En la PET o PET/CT, las alteraciones metabólicas que acompañan a la infiltración neoplásica o a la inflamación pueden ocurrir de forma precoz sin que exista alteración en la estructura tisular, y esta es la base de la detección por la PET con 18F FDG. Las células neoplásicas tienen en general una tasa de mitosis y metabolismo mayores que el tejido que las circunda, por eso la evaluación metabólica de la glucosa es bastante sensible.

En comparación con la TC y la RM, se ha encontrado que FDG-PET o PET/CT son capaces de identificar mejor el sitio del tumor primario. Diversos metaanálisis han mostrado que podía detectar el sitio primario en más de un tercio de los pacientes con CUP, hasta en el 44 % (95 % intervalo de confianza [IC] 31 % a 58 %) de los pacientes que presentan ganglios cervicales y en el 41% (95 % IC 39 % a 43 %) de los que presentan manifestaciones extra cervicales de CUP.

Además, los investigadores han descubierto que la PET puede detectar sitios de metástasis previamente desconocidos en pacientes con CUP. Con estas fortalezas, la PET tiene el potencial de modificar el régimen de quimioterapia (para que pueda adaptarse al sitio primario sospechado) o alterar el objetivo del tratamiento (por ejemplo, de curativo a paliativo o viceversa). Se recomienda PET/CT como una herramienta de diagnóstico adicional si no se detecta el tumor primario después del estudio convencional en pacientes con CUP y metástasis en los ganglios linfáticos cervicales.<sup>6</sup>

Una revisión sistemática y metaanálisis publicado por Burglin y colaboradores<sup>7</sup> indica que, por la propia naturaleza de la enfermedad, la PET es útil para la detección del primario solo cuando se aplica temprano en el curso de la enfermedad. Cuando se desarrollan más de unos pocos focos sospechosos, se vuelve cada vez más difícil para la PET apuntar a un posible tumor primario, a medida que se hacen visibles más lesiones; y, paradójicamente, estos casos contarán como “falsos negativos”.

El valor máximo de captación estandarizado de 18F-FDG (SUVmax) es una medida relativa de la actividad glucolítica, relacionada con la agresividad, la tasa mitótica y el grado histológico de las neoplasias.<sup>8</sup>

#### Limitaciones de PET/CT

La PET/TC con 18F-FDG tiene limitaciones clínicas, como resultados falsos negativos o falsos positivos, que a menudo plantean dilemas difíciles. Se notifican falsos negativos por diversas razones, como proximidad de la lesión a áreas con alto metabolismo, artefactos dentales, resolución PET limitada, baja avidéz inherente a la FDG de algunos

tumores, componente quístico o necrótico prominente del tumor y tamaño de la lesión<sup>9</sup>.

Por otro lado, la inflamación y la fibrosis posteriores al tratamiento parecen ser las causas más comunes de resultados falsos positivos; las amígdalas faríngeas son el sitio más común de resultados falsos positivos y falsos negativos de la FDG-PET<sup>10</sup>.

PET o PET/CT también se utilizan para investigar el sitio primario, con PET que permite una tasa de detección de aproximadamente 30 % y PET/CT de aproximadamente 50 %. En general, con respecto a la resolución, es difícil detectar focos primarios menores de 5 mm. En cambio, el sitio primario es más fácil de detectar si se encuentra en un órgano de origen toracoabdominal en o debajo de la clavícula<sup>11</sup>.

Existen diversas circunstancias, en estos tumores que son heterogéneos, que se detallan a continuación, donde la tecnología PET/CT puede ser especialmente beneficiosa:

#### **Tumor primario no conocido que se manifiesta como compromiso ganglionar en la región de cabeza y cuello**

El tumor de primario no conocido es frecuente en la región de cabeza y cuello.

El cáncer de origen primario desconocido en cabeza y cuello a menudo afecta a ganglios linfáticos cervicales. A pesar de la evidencia histológica o citológica de cáncer de los ganglios linfáticos cervicales, los intentos de identificar el sitio primario del cáncer antes del comienzo del tratamiento inicial no han sido exitosos, y dichos cánceres se denominan “cáncer cervical metastásico de origen primario desconocido (MCCUP, por sus siglas en inglés)”<sup>12</sup>. La región de la cabeza y el cuello suele ser el sitio principal de MCCUP; sin embargo, estos tumores también pueden ser el resultado de metástasis de regiones en o debajo de la clavícula, o de los pulmones u órganos digestivos<sup>12</sup>.

Albertson y colaboradores<sup>13</sup> han reportado que añadir el estudio PET/CT puede ser una herramienta muy útil en definir la lesión primaria, para orientar el uso de métodos invasivos como endoscopia o cirugía y mejorar la supervivencia global del paciente.

Con los avances en la tecnología PET/CT, se ha incrementado la sensibilidad de estos estudios, para detectar el tumor primario en pacientes que presentan ganglios en la región de cabeza y cuello, sin tener el origen de dicho tumor.

Rudnik y colaboradores<sup>14</sup> mencionaron que se mejoraba el porcentaje de diagnósticos del tumor primario, al utilizar, antes del abordaje quirúrgico, CT, resonancia magnética y PET/CT. En su estudio preliminar, a doble ciego, llegaron a la conclusión que se duplicaba la sensibilidad del diagnóstico y sugirieron los estudios que se están realizando en la actualidad.

Bohuslavizki<sup>15</sup> mencionó que un lugar muy frecuente para el tumor de primario no conocido son los ganglios cervicales, de los que el 12% presentan ese problema. En su estudio resaltó la importancia de mejorar la tecnología PET/CT para llegar al diagnóstico.

Liu<sup>10</sup>, en el estudio ya citado, pudo identificar en el 40% de

los casos de carcinoma escamoso en ganglios cervicales, el tumor primario en la base de la lengua, amígdala palatina e hipofaringe. Hubo 10 falsos positivos y 6 falsos negativos, teniendo 4 de estos pacientes lesiones por debajo de 1 cm, lo que podría explicar que no fuesen detectados por la metodología PET/CT. Los hallazgos falsos positivos se debieron a procesos inflamatorios en amígdalas, que fueron confirmados. En un paciente, se pudo encontrar el tumor primario en el pulmón, lo que facilitó su manejo posterior. Chen<sup>16</sup> ha afirmado que se puede encontrar el primario, en tumores de primario no conocido, localizados en cabeza y cuello; sin embargo, se debe afinar el diagnóstico, para disminuir el número de falsos positivos y falsos negativos.

#### **Tumores primarios más frecuentemente hallados como primarios, por diversos medios de imágenes y PET/CT**

Los más frecuentemente hallados como tumores primarios son cáncer de pulmón, riñón y cáncer colorrectal.

Atilgan y Yalcin<sup>17</sup> han reportado una alta tasa de detección del tumor primario en el grupo de pacientes que estudiaron y mencionan que, además de la identificación del tumor primario, el estudio PET/CT añade la posibilidad de un estadiaje óptimo, predicción del pronóstico, monitoreo de la quimioterapia elegida en cada caso particular, así como la respuesta al tratamiento.

Cengiz y colaboradores<sup>18</sup> mencionan que se encontró el tumor primario en el 59 de 121 pacientes (49%), gracias a utilizar 18F- FDG PET/CT, siendo el tumor más frecuente el de pulmón, que se halló en 31 casos. Hubo un paciente en el que encontraron dos tumores, colon y próstata, corroborándose con biopsia ambos. Tuvieron resultados falsos positivos en 11 pacientes. Y no se pudo detectar el tumor en 51. De éstos, en 11 se encontró el tumor primario con otras metodologías de imágenes, considerándose como falsos negativos.

En el estudio citado se enfatiza la utilidad de PET/CT para lesiones que podrían no ser detectadas por tomografía computarizada o resonancia, debido a su pequeño tamaño y que tendrían un comportamiento metabólico que definiría su origen.

Lo mismo ha sido afirmado en un metaanálisis realizado en el año 2003, por Delgado-Bolton y colaboradores<sup>19</sup>, donde tuvieron en cuenta un valor de eficacia de los estudios de imágenes, que se ha conseguido en un estudio del año 1998: Eficacia nivel 5, donde la supervivencia de los pacientes en aquellos que se conoció el tumor primario con PET fue mejor por el hallazgo. La limitación es que se trata de un grupo pequeño de pacientes.

Un tema que ha sido descubierto recientemente es que se benefician más aquellos pacientes en los que se descubre el tumor primario y se puede realizar terapia dirigida. Nissan y colaboradores<sup>20</sup> afirman que es importante determinar el subtipo histológico del tumor de primario no conocido, para así tener resultados que guíen el tratamiento. En su estudio de pacientes con diagnóstico CUP con imágenes convencionales negativas, FDG-PET/CT detectó el Tumor Primario en solo 1 (10%) de los pacientes con carcinoma de



células escamosas en comparación con el 50% de los que tuvieron otras patologías.

Sin embargo, los efectos aparentes de los hallazgos de la FDG-PET/CT en el manejo clínico fueron similares entre estos dos grupos: 11 % frente a 13 %. La mayoría de los investigadores actualmente creen que el síndrome CUP es una colección heterogénea de tumores metastásicos.

Es importante destacar que la detección del sitio de tumor primario y metástasis adicionales ayuda a definir el pronóstico y puede orientar mejor con relación a una intervención quirúrgica con intención curativa.

En efecto, varios estudios han demostrado tiempos de supervivencia más prolongados en pacientes con diagnóstico CUP en los que se detectó el tumor primario.

El resultado ha sido mejor en otros tipos histológicos e incluso en tumores neuroendocrinos, lo que también fue estudiado por Chen<sup>21</sup> y su grupo de estudio, en el que confirmaron que los tumores neuroendocrinos de primario no conocido representan el 5% de todos los tumores con primario desconocido y que se puede realizar estudios con <sup>68</sup>Ga DOTATATE, que dan más información en esta histología.

A las mismas conclusiones, estudiando metástasis ganglionares, llegaron Nikolova y colaboradores<sup>22</sup>, indicando que añadir PET/CT a la tomografía y resonancia, como se ha hecho en años anteriores, aumenta la posibilidad de encontrar al tumor primario en estos casos

#### **Tumor primario no conocido que se manifiesta como compromiso hepático o compromiso óseo**

En el estudio de Li y colaboradores<sup>23</sup>, utilizando PET/CT y la herramienta cuantitativa SUVmax, hallaron el tumor primario, responsable de las metástasis hepáticas, en 76% de casos, siendo un porcentaje mayor que en otras localizaciones. Afirmaron que un valor de SUVmax mayor a 4.7 permite localizar la lesión primaria, además del análisis visual.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión de la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG en la detección de tumores primarios fueron del 88,78 %, 52,94 %, 91,35 %, 40 % y 83,06 %, respectivamente. Los sitios de tumor primario de las metástasis hepáticas se ubicaron principalmente en los órganos gastrointestinales y los pulmones.

En el trabajo de Budak y Yanarates<sup>24</sup>, estudiaron a 100 pacientes con metástasis ósea de primario no conocido, encontrando el 92% de localización de su origen, con el uso de PET/CT, siendo el más frecuente lugar el pulmón. Según reportan, “el tipo histopatológico más común en los pacientes en los que se detectó el tumor primario fue el adenocarcinoma (65.2%)”, coincidiendo con otros autores que el lugar del tumor primario no conocido y la histología facilitan el hallazgo del tumor primario y el tratamiento dirigido en esos pacientes.

La sensibilidad, especificidad, exactitud y índice de detección de la PET/TC en la detección del tumor primario fue de 84.7%, 46%, 79% and 72%, respectivamente. El

tumor primario más frecuente fue el cáncer de pulmón (n:52) seguido por los tumores de próstata (n:13), mama (n:7), colon (n:4) y otros. Aunque concluyen que no se mejora sustancialmente la sobrevida, sí la calidad de vida, al dar terapia dirigida.

Los hallazgos del grupo anteriormente citado coinciden con Takagi y colaboradores<sup>25</sup>, quienes encontraron el tumor primario en 88,8% de pacientes con metástasis óseas únicas o múltiples, de primario no conocido, utilizando PET como una de las herramientas diagnósticas, siendo considerado como el paso 9, en una serie de pasos para encontrar el primario y pudieron obviarlo en la mayoría de los casos.

Evaluación del efecto del manejo seleccionado en pacientes con primario no conocido

En el estudio ya citado de Woo y colaboradores<sup>6</sup>, llegaron a la conclusión que la PET o PET/CT con <sup>18</sup>F FDG cambio el manejo terapéutico hasta en el 35% (95% IC; 31-40%) de los pacientes con diagnóstico de CUP sometidos a este estudio, siendo la razón específica la detección de tumor primario en un 22% y la detección de una metástasis no conocida en un 14%; de un total de 2795 pacientes con CUP sometidos a PET o PET/CT reportados en 38 estudios. No solo fue el cambio en el esquema quimioterapéutico, sino en ocasiones en la intención del tratamiento de curativo a paliativo o viceversa.

#### **Avances recientes basados en las características metabólicas del tumor de primario no conocido**

Existen pruebas de laboratorio y diversos marcadores para tejidos, además de inmunohistoquímica, que permiten conocer algunas características del tumor de primario no conocido. Estos estudios tienen un alto costo; se tiene, en un momento anterior, que agotar las posibilidades de encontrar el tumor primario, con estudios de imágenes, como lo recomiendan en la revisión exhaustiva, de las pruebas moleculares, realizada por Kato y colaboradores.<sup>26</sup>

Los avances en medicina molecular de precisión están llevando a poder diagnosticar un grupo de pacientes que se puede beneficiar de terapia dirigida. Sin embargo, existen teorías que afirman que el tumor primario se transforma en estructuras muy pequeñas, no detectables, en otro grupo de pacientes, en los que las metástasis siguen un camino de avance sumamente acelerado, que explica el pobre pronóstico que acompaña a este tumor. Estos conceptos han sido estudiados en profundidad por el grupo de Olivier et al.<sup>27</sup>

Utilizando PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG no se puede distinguir con precisión entre pequeños tumores ocultos e inflamación crónica, especialmente en el anillo amigdalino de Waldeyer. Para mejorar la precisión en la detección de tumores primarios en el anillo amigdalino de Waldeyer, se utilizó el nuevo trazador PET <sup>68</sup>Ga-Ga-FAPI-4 para obtener imágenes específicas de la expresión de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) como un objetivo más específico para las imágenes del cáncer. Las imágenes no invasivas de la expresión de FAP mediante PET/TC con [<sup>68</sup>Ga]FAPI dieron como resultado una mejor detección

visual del tumor primario maligno en CUP, en comparación con las imágenes con [18F]FDG.<sup>28</sup>

Estudios de costo-efectividad del uso de PET/CT en tumor de primario no conocido

Existen pocos estudios relacionados con este tema. Qaseem y colaboradores<sup>29</sup> han estudiado, como otros autores, que el uso de matrices de patología puede ayudar al descubrimiento del tumor primario. Pero se cuestionan si se justifica el costo de estos estudios. Continúan haciéndose las preguntas que mantienen en estado de incertidumbre: ¿Por qué estos pacientes no presentan síntomas en un estadio precoz? ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar un tumor de primario no conocido? ¿Por qué permanecen asintomáticos, por mucho tiempo? ¿Cuán eficaz es la terapia dirigida en disminuir la mortalidad de estos pacientes y mejorar el tiempo de supervivencia?

Otros autores, como Buck<sup>30</sup>, consideran que el PET es una herramienta útil que debe ser considerada en el estudio del tumor de primario no conocido, por lo que está cubierto en el diagnóstico inicial y luego puede ser ingresado en el Registro Nacional Oncológico de estudios PET (National Oncologic PET Registry [NOPR])

Smith y colaboradores<sup>31</sup> realizaron un estudio para ver si se puede comparar otras medidas que se realizan en tumor de primario no conocido, en ganglios cervicales de cabeza y cuello y llegaron a la conclusión que el uso de PET/CT en pacientes con N1 y N2 es costo-efectivo, mientras que en aquellos que son N3, es cuestionable y debería analizarse el uso, caso por caso. Utilizaron un árbol de decisiones económico, para evaluar esta localización específica, lo que los autores consideraron una limitación de sus cálculos y que tal vez no podría extrapolarse a otras áreas.

#### Utilidad de PET/CT en ensayos clínicos de pacientes con tumor primario no conocido (CUP)

Kamada y colaboradores<sup>32</sup> reportaron que los Cánceres de Primario No Conocido (Cancers of Unknown Primary Site - CUP) son tumores malignos histológicamente confirmados que se manifiestan en etapa avanzada, sin sitio primario identificable, lo que dificulta el uso de procedimientos estándar de diagnóstico, estos cánceres representan del 3 al 5% de todas las neoplasias malignas y tienen un pronóstico extremadamente pobre.

Se refiere que existen tratamientos establecidos para subtipos asociados a una mejor supervivencia a largo plazo; sin embargo, la mediana general la supervivencia es corta, de 3 a 4 meses. La quimioterapia de primera línea con combinaciones basadas en platino o taxanos se recomienda para el grupo de pacientes con diagnóstico CUP de mal pronóstico; sin embargo, los resultados siguen siendo insatisfactorios.

Mencionaron que, en 2018, un ensayo doble ciego de fase 3 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no escamoso metastásico no tratado previamente sin mutaciones de EGFR o ALK, en los que la adición de Pembrolizumab a la quimioterapia estándar con Pemetrexed y un fármaco a base de platino, en comparación con la

quimioterapia sola, resultó en una supervivencia global significativamente más larga y mejor supervivencia libre de progresión.

Kamada informó que la tasa de respuesta fue mayor en el grupo de combinación de pembrolizumab, que en el grupo de combinación de placebo en todas las categorías de puntuación de proporción tumoral PD-L1 ( $\geq 50$  [n = 132], 1-49 [n = 128],  $< 1$  [n = 127], y no se pudo evaluar [n = 23]), sin embargo, se encontraron diferencias en la tasa de respuesta entre categorías (61,4 % frente a 48,4 % frente al 32,3%), siendo la tasa de respuesta mayor en los pacientes con tumor puntuación de proporción de  $\geq 50\%$  para PD-L1 pero fue menor en los pacientes con una puntuación de proporción tumoral de  $< 1\%$ .

Además, hubo respuesta completa (CR) confirmada en dos pacientes (0,48 %) de 410, en el grupo de combinación de pembrolizumab. El régimen de pembrolizumab, pemetrexed y carboplatino fue elegido porque esta combinación se puede utilizar de forma continua, incluso en pacientes con baja función cardíaca y mantiene la calidad de vida; siendo esta quimioterapia eficaz para pacientes CUP desfavorable, es decir, quimioterapia con pembrolizumab, platino y pemetrexed puede ser valiosa como opción de tratamiento para CUP de pronóstico desfavorable.

En los casos seleccionados mostraron uno con PET/CT anormal en varias localizaciones ganglionares, las que desaparecieron después de seis cursos de la quimioterapia, enfatizando la utilidad de la herramienta de imágenes.

Olivier et al<sup>33</sup> comentaron que los pacientes CUP, se podrían ver como la quintaesencia de la oncología. Aunque es un grupo muy heterogéneo de cánceres, los pacientes CUP se pueden categorizar en dos grupos muy distintos, a nivel de biología, presentación clínica, estrategias de tratamiento y pronóstico. Un primer grupo de subconjuntos específicos de CUP se comporta de manera muy similar a su contraparte de primarios conocidos, y se benefician de las mismas estrategias de tratamiento que conducen a los mismos resultados. En el segundo grupo, los pacientes pertenecen al subgrupo de CUP desfavorable e inespecífico, se presentan como tumores muy poco diferenciados, alta inestabilidad cromosómica, agresivos e impredecibles en su patrón metastásico y de mal pronóstico.

Los ensayos aleatorios recientes han demostrado que los clasificadores de tejido de origen, utilizados para guiar el tratamiento, no modifican los resultados. El análisis molecular, para encontrar terapias dirigidas coincidentes, probablemente podría seleccionar una proporción de pacientes que podrían beneficiarse de estos tipos de tratamientos, pero se espera evidencia prospectiva. En este reto se encuentran los estudios de PET/CT, como alternativa promisoriosa.

Shumei y colaboradores<sup>34</sup> mencionan que, aunque se han hecho rápidos avances en algunas áreas de la oncología, especialmente a través del uso de la secuenciación de nueva generación (siglas en inglés NGS) y de la inmunoterapia, en el manejo de CUP sigue siendo un desafío, con un mal pronóstico incluso en una variedad de regímenes de



quimioterapia citotóxica.

Los datos actuales sugieren que los pacientes con CUP tienen características moleculares complejas. CUP alberga una mediana de cuatro alteraciones genómicas caracterizadas por tumor y casi el 90% de los pacientes tienen un patrón único de anomalías moleculares que difieren entre sí.

El estudio I-PREDICT demostró que los pacientes que recibieron una terapia combinada que impactó en más de la mitad de sus alteraciones genómicas (coincidencia más alta; objetivo >50 % de las alteraciones genómicas) tuvo resultados clínicos significativamente mejores en comparación con los pacientes del grupo de menor compatibilidad (objetivo ≤50 % de alteraciones genómicas): tasa de respuesta completa (CR)/PR/SD ≥6 meses, 50 % versus 22,4 % (p = 0,028); mediana de SLP, 6,5 meses versus 3,1 meses (P=0,001).

El estudio I-PREDICT es un ensayo clínico que está en curso y se están acumulando pacientes adicionales en varios subgrupos, incluido CUP. Los estudios de imágenes están incluidos en este ensayo clínico.

### Conclusiones

Los tumores de primario no conocido son un grupo muy heterogéneo y con pobre pronóstico al momento del diagnóstico.

Se concluye que el estudio PET/CT es útil para conocer el tumor primario, en especial en algunos tipos histológicos y localizaciones y, en concreto, muy útil en tumor primario no conocido, localizado en el esqueleto, ya sea como lesión única o múltiple.

Queda mucho terreno por explorar, combinando las imágenes con las matrices de patología diversa, para poder encontrar soluciones a este tumor de mal pronóstico

Las limitaciones son fundamentalmente el costo de los estudios y el estado de los pacientes con esta patología.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yulian E, Yen L, Tambun R, Siswoyo A, Ham M, Suroyo I. Comprehensive evaluation on cancer of unknown primary site and how we managed it: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2022; 93: 106954. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106954>
2. Rassy E, Parent P, Lefort F, Boussiose S, Baciarello G, Pavlidis N. New rising entities in cancer of unknown primary: Is there a real therapeutic benefit? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020; 147: 102882. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102882>
3. Ding Y, Jiang J, Xu J, Chen Y, Zheng Y, Jiang W et al. Site-specific therapy in cancers of unknown primary site: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open Cancer Horizons*. 2022; 7(2) <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100407>
4. Rassy E, Bakouny Z, Choueiri T, Van Allen E, Fizazi K, Greco A, Pavlidis N. The role of site-specific therapy for cancers of unknown of primary: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2020; 118-122. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.016>
5. Hasegawa H, Ando M, Yatabe Y, Mitani S, Honda K, Masuishi T et al. Site-specific chemotherapy based on predicted primary site by pathological profile for carcinoma of unknown primary site. *Clinical Oncology*. 2018; 30:667-673. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.06.012>
6. Woo S, Becker A, Do R, Schoder H, Hricak H, Vargas A. Impact of 18 F FDG PET on management of cancer of unknown primary, systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2021; 159: 60-77.
7. Burglin A, Hess S, Hoiland-Carlslen P, Gerke O. 18 F 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.
8. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(2):328-54. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>
9. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, Becker CD, Ratib O, Becker M. FDG-PET/CT pitfalls in oncological head and neck imaging. *Insights Imaging*. 2014; 5:585-602. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0349-x>
10. Liu Y. FDG PET/CT for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Oral Oncology*. 2019; 92:46-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.03.014>
11. Ota I, Kitahara T. Cancer of unknown primary in the head and neck; diagnosis and treatment. *Auris Nasus Larynx* 2021; 48:23-31.
12. Arosio A, Pignataro L, Gaini R, Garavello W. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer treatment reviews*. 2017; 53: 1-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.014
13. Albertson M, Chandra S, Sayed Z and Johnson C. PET/CT Evaluation of Head and Neck Cancer of Unknown Primary. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2019; 40:414-423.
14. Rudmik L, Lau H, Matthews W, Bosch D, Kloiber R, Molnar C, Dort J. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*. 33: 935-940, 2011.
15. Bohuslavizky K, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner J et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2000; 41: 816-820.
16. Chen B, Zhang H, Liu D, Wang X, Jia B, and Gao S. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT for the detection of occult primary tumors in squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: a single-center retrospective study. *Nuclear Medicine Communications*. 2021, 42:523-527.
17. Atilgan H, Yalcin H. Sensitivity of [18F] FDG PET/CT and classification of the primary tumor site in patients with carcinoma of unknown primary. *Nuclear Medicine Review*. 2022, 25, 1: 1-5 DOI: 10.5603/NMR.a2022.0002
18. Cengiz A, Goksel S, Yurekli Y. Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Patients with Carcinoma of Unknown Primary. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2018; 27: 126-132 DOI: 10.4274/mirt.64426
19. Delgado-Bolton R, Fernández-Pérez C, González-Maté A, and Carreras J. Meta-Analysis of the Performance of 18F-FDG PET in Primary Tumor Detection in Unknown Primary Tumors. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1301-1314
20. Nissan E, Amit U, Baron L, Zabotani A, Urban D, Barshack I & Davidson T. The usefulness of [18F] FDGPET/CT in detecting and managing cancers with unknown primary site depends on histological subtype. *Nature portfolio Scientific reports*. 2021 11: 17732 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96451-z>
21. Chen S, Chang Y, Hwang T, Chen J, Chou W, Hsieh C et al. 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG PET/CT for identifying the primary lesions of suspected and metastatic neuroendocrine tumors: A prospective study in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018; 117: 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.07.007>
22. Nikolova P, Hadzhiyska H, Mladenov K, Ilcheva M, Veneva S, Grudeva V et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymph node metastasis of unknown primary origin. *Neoplasma*. 2021; 68(1): 180-189. doi: 10.4149/neo\_2020\_200315N263
23. Li Y, Li F, Li X, Qu L, Han J. Value of 18F-FDG PET/CT in patients with hepatic metastatic carcinoma of unknown primary. *Medicine*. 2020; 99:50(e23210). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000023210>
24. Budak E, Yanarates A. Role of 18F-FDG PET/CT in the detection of primary malignancy in patients with bone metastasis of unknown origin. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020; 39(1): 14-19
25. Takagi T, Katagiri H, Kim Y, Suehara Y, Kubota D, Akaike K et al. Skeletal Metastasis of Unknown Primary Origin at the Initial Visit:

- A retrospective analysis of 286 cases. *PLoS ONE*. 10 (6): e0129428. doi: 10.1371/journal.pone.0129428
26. Kato S, Alsafar A, Walavalkar V, Hainsworth J and Kurzrock R. Cancer of unknown primary in the molecular era. *Trends in Cancer*. 2021; 7 (5): 465-477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.11.002>
  27. Olivier T, Fernández E, Labidi-Galy I, Dietrich P, Rodríguez-Bravo V, Baciarello G et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treatment Reviews*. 2021; 102204. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102204>
  28. Chen H, Pang Y, Wu J, Zhao L, Hao B, Wu J et al. Usefulness of [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [18F]FDG PET/CT findings. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04940-6>
  29. Qaseem A, Usman N, Jayaraj J S, Janapala R, Kashib T. Cancer of unknown primary: A review on clinical guidelines in the development and targeted management of patients with the unknown primary site. *Cureus*. 2019; 11(9): e5552. DOI 10.7759/cureus.5552
  30. Buck A, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T, Krause B, and Schreyogg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2010; 38:6-17 DOI: 10.2967/jnmt.108.059584
  31. Smith K, Dort J, Hall S, Rudmik L. Cost-effectiveness of positron emission tomography-CT in the evaluation of cancer of unknown primary of the head and neck. *Head and Neck* 2014; DOI 10.1002/hed.23830
  32. Kamada T, Ishiguro H, Okada S, Takeuchi H, Takahashi J, Nakashima K et al. Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy for unfavorable cancer of unknown primary site: Case report. *Annals of Medicine and Surgery* 60 2020; 31 – 35.
  33. Olivier T, Fernández E, Labidi-Galy I, Dietrich P, Rodríguez-Bravo V, Baciarello G et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treatment Reviews* 2021; 97 102204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102204>
  34. Shumei K, Alsafar A, Walavalkar V, Hainsworth J and Kurzrock R. Cancer of Unknown Primary in the Molecular Era. *Trends in Cancer* 2021; 7 (5): 465-477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.11.002>

## CORRESPONDENCIA

Richard Ledesma-Vásquez  
richardjlv@gmail.com

Fecha de recepción: 24-05-2022.

Fecha de aceptación: 27-06-2022.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.

Financiamiento: por los autores.