



# TUMORES DE ORIGEN DESCONOCIDO

Ana M<sup>a</sup> Jiménez Vicioso  
Roberto C. Delgado Bolton  
Belén Rivera Bravo

# 14

## INTRODUCCIÓN

El **tumor de origen desconocido (TOD)** es una neoformación sólida metastásica documentada por biopsia, de la cual no se logra establecer su origen tras obtener la historia clínica, la exploración física, los estudios de laboratorio y los estudios de imagen, que incluyen radiografías de tórax y abdomen, tomografía de tórax, abdomen y pelvis y mastografía en la mujer. En este grupo no se contemplan las hemopatías ni los síndromes linfoproliferativos malignos. Otros términos utilizados para definir esta patología son: *metástasis de origen desconocido*, *adenocarcinoma de origen desconocido*, *metástasis de tumores primarios no detectados*, *cáncer de primario desconocido* o *patología maligna oculta*. El estudio de estos pacientes consume muchos recursos económicos y tiempo, lo cual agrava el pronóstico de los pacientes. Solo en el 20 a 27% de los pacientes se logra identificar el primario antes de que fallezcan.<sup>1-3</sup>

Los pacientes diagnosticados con TOD constituyen un grupo heterogéneo en cuanto a las formas de presentación de la enfermedad, tipos anatomopatológicos y evolución clínica, lo que dificulta su estudio sistemático. En 1994 aparece el primer trabajo<sup>4</sup> que aplica la tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-D-18-flúor-2-desoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) en los pacientes con TOD. A partir de entonces surgen diversos estudios que apoyan la utilidad clínica de este método diagnóstico en la detección del **tumor primario**.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación y análisis de los TOD se realiza en función de las características anatomopatológicas de las metástasis. El estudio histopatológico

inicial permite diferenciar cuatro grupos principales: neoplasia con pobre diferenciación, adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma pobremente diferenciado. La localización del tumor primario tiene un gran impacto en el tratamiento y en el pronóstico de los pacientes.

## EPIDEMIOLOGÍA

En países desarrollados, la incidencia de los TOD va del 0,5 al 9%,<sup>5,6</sup> con una prevalencia del 3 al 15% de los pacientes oncológicos.<sup>7,8</sup> Es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Suelen ser más frecuentes entre los 50 y 60 años, con ligero predominio en varones, y en un 10% de los pacientes existen antecedentes de otras neoplasias. La supervivencia media desde el momento del diagnóstico inicial oscila entre los 6 y 8 meses, pero puede ser menor, y la supervivencia a los 3 y 5 años es de 11 y 6%, respectivamente.<sup>1,2</sup>

## INDICACIONES CLÍNICAS

La estrategia a seguir para la búsqueda de los TOD depende fundamentalmente de la localización de las metástasis y de su diagnóstico histológico, considerando además otros factores como edad, sexo y datos clínicos del paciente.

Uno de los principales problemas en la localización de la lesión primaria es el comportamiento biológico diferente de los TOD respecto de los tumores malignos primarios conocidos, pues no se someten a las mismas reglas y suelen presentar patrones metastásicos inusuales o incluso "aleatorios", lo que dificulta la elección de los procedimientos diagnósticos.

La orientación del tratamiento se determina en función de la clínica y las pruebas complementarias, y no de forma específica hacia el tumor primario.<sup>9</sup> En la actualidad, el papel de la PET con <sup>18</sup>F-FDG en pacientes con TOD es discutido y existen discrepancias sobre su aplicación entre los diferentes países y publicaciones. Estas diferencias pueden ser ocasionadas por la variación en los diseños de los estudios, los criterios de selección de la muestra y de las variables de estudio, así como por la heterogeneidad en la elección y extensión de los procedimientos diagnósticos, incluyendo la PET con <sup>18</sup>F-FDG.<sup>1,2,4,10</sup>

Se reconoce que los tumores primarios se detectan en menos del 40% de los pacientes con TOD, a pesar de los numerosos y costosos procedimientos diagnósticos realizados.<sup>1,2</sup>

En la III Conferencia del Consenso Interdisciplinar Alemán, "Onko-PET III", celebrada en el año 2000 y encargada de la evaluación y actualización de la eficacia clínica de la PET con <sup>18</sup>F-FDG en la valoración de las patologías oncológicas, se sitúa este método para la evaluación del TOD como de uso clínico establecido (evidencia 1A de medicina basada en evidencias).<sup>10</sup> En Estados Unidos, el sistema Medicare no incluye la evaluación de pacientes

con TOD como indicación aprobada para la cobertura del estudio en el financiamiento de los servicios de salud. Mientras tanto, en España se acepta el procedimiento diagnóstico de "uso tutelado" (previo a la aplicación generalizada) cuando se espera que el resultado de la PET con <sup>18</sup>F-FDG pueda cambiar el manejo terapéutico del paciente.<sup>11,12</sup>

## DETECCIÓN DE TUMOR PRIMARIO

La identificación del tumor primario ofrece la posibilidad de una terapéutica más específica y eficaz de aquella en la que el paciente se somete a un tratamiento no específico. La detección del tumor primario cambia el pronóstico, ya que se sabe que la supervivencia media de los pacientes con TOD es menor de 1 año, pero se ha descrito una supervivencia media de 23 meses en grupos de pacientes en los que se logra identificar el tumor primario y que han sido convenientemente tratados.<sup>13,14</sup> En la búsqueda del tumor primario el paciente debe atravesar una serie de procedimientos de exploración, algunos de ellos invasivos. El oncólogo se encuentra con el dilema de someter al paciente a exploraciones cruentas y molestas que pueden dar lugar a complicaciones, como por ejemplo las endoscopias bajo anestesia general, o bien realizar menos exploraciones y tratar al paciente con un régimen general de TOD.

**CUADRO 14-1.** Estudios tipo 1. Todos los procedimientos diagnósticos previos a la PET han sido negativos.

Autor, año	N	TOD características	PET técnica	PET detección de primario	PET sensibilidad	PET especificidad	PET % DP
Rodríguez-Garrido y cols., 2005 <sup>11</sup>	33	Mtx TOD	C	19/33	83	80	57
Schipper y cols., 1996 <sup>14</sup>	16	Cx	C	4/16	100	75	25
Kole y cols., 1998 <sup>15</sup>	29	Mtx TOD	C	7/29	70	100	24
Lonneux y cols., 2000 <sup>16</sup>	24	Mtx TOD	C	13/24	100	45	54
Miller y cols., 2007 <sup>17</sup>	31	Cx	C	9/31	64	94	29
Johansen y cols., 2007 <sup>18</sup>	60	Cx	C	18/60	86	69	30
Dong y cols., 2008 <sup>19</sup>	28	Cx	C	7/28	78	79	28
Yabuki y cols., 2010 <sup>20</sup>	24	Mtx TOD	C	9/24	80	76	37
Scott y cols., 2005 <sup>21</sup>	31 (7)	Extra Cx	C	8/31	80	66	26
Kolesnikov-Gauthier y cols., 2005 <sup>22</sup>	25 (6)	Mtx TOD	C	6/25	100	64	46
Bohuslavizki y cols., 2000 <sup>23</sup>	52 (1)	Mtx TOD	C	20/52	83	79	38
Rades y cols., 2001 <sup>24</sup>	42	Mtx TOD	C	18/42	100	67	43
Joshi y cols., 2004 <sup>25</sup>	63 (13)	Extra Cx	C	16/63	51	81	25
Delgado-Bolton y cols., 2003 <sup>26</sup>	68	Mtx TOD	C	28/68	90	83	41
Shinohara y cols., 1999 <sup>27</sup>	4	Mtx TOD	C	2/4	67	100	50
Lassen y cols., 1999 <sup>28</sup>	20	Mtx TOD	C	9/20	82	56	45
Safa y cols., 1999 <sup>29</sup>	14	Cx Esc	C	3/14	75	90	21
Trampal y cols., 2000 <sup>30</sup>	9 (3)	Mtx TOD	C	4/9	100	80	44
Jungehülsing y cols., 2000 <sup>31</sup>	27	Mtx TOD	L	7/27	78	100	26

N: número de pacientes. ( ): número de pacientes sin resultado de la PET confirmado. TOD: tumor de origen desconocido. MtxTOD: metástasis de TOD en cualquier localización. Cx: adenopatía cervical de TOD. Cx Esc: adenopatía cervical de carcinoma escamoso de TOD. Extra Cx: metástasis de TOD excepto cervical única. C: cuerpo completo. L: localizada cabeza-cuello-tórax superior. PDB: panendoscopia directa con biopsia. %DP: porcentaje detección del tumor primario.

Se realizó una revisión sistemática en Medline, MDConsult y Cancerlit de los artículos publicados sobre la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en los TOD, los cuales hemos agrupado en tres tipos de estudio:

- Tipo 1: estudios en los que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG convencional se realiza después de que todos los procedimientos de imagen diagnóstica habituales no han sido capaces de detectar el tumor primario.<sup>11,14-31</sup>
- Tipo 2: estudios en los que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG convencional se compara con otros procedimientos de diagnóstico.<sup>4,9,32-41</sup>
- Tipo 3: estudios realizados con los equipos PET/CT como primera opción.<sup>19,42-51</sup>

### Estudios tipo 1

En estos estudios, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG se realiza en última instancia cuando los métodos de diagnóstico convencionales (MDC) han fallado en la detección del tumor primario. Se encontró un total de 19 trabajos (**cuadro 14-1**). La técnica de PET empleada en todos ellos, excepto en uno, es de cuerpo completo.

Las series incluyen pacientes con metástasis de TOD en cualquier localización, excepto en cinco estudios que solo contemplan metástasis de cabeza-cuello,<sup>15-20</sup> y en otros dos que excluyen pacientes con metástasis única cervical.<sup>21,22</sup> La mayoría presenta series con bajo número de individuos, pues solo hay seis estudios con más de 30, sumando entre todos ellos un total de 543 pacientes con TOD. Se obtienen tasas de detección del tumor primario que varían desde el 21 al 57%, y en 11 estudios es igual o mayor del 30%.

Miller y cols.<sup>17</sup> tuvieron un porcentaje de detección de tumor primario del 29%, con sensibilidad del 64,3% y especificidad del 94,1%, así como valor predictivo positivo (VPP) del 90% y valor predictivo negativo (VPN) del 76,2%.

Johansen y cols.,<sup>18</sup> de un total de 60 pacientes con metástasis linfáticas a cuello de TOD, tuvieron una detección del primario del 30%.

Dong y cols.,<sup>19</sup> en la evaluación de pacientes con TOD del tipo carcinoma, encontraron una sensibilidad de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG del 78% y una especificidad del 79%, detectando el 28,54% de los tumores primarios no descubiertos por otros métodos diagnósticos.

Scott y cols.,<sup>21</sup> en una muestra de 31 pacientes, detectaron ocho primarios obteniendo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 66%.

Bohuslavizki y cols.,<sup>23</sup> en 52 pacientes con estudios negativos, incluyen la **panendoscopia**, encontraron que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG sugirió la ubicación del tumor primario en 26 de ellos, con 20 casos confirmados (38%). Los seis falsos positivos (FP) correspondieron a procesos inflamatorios benignos y 22 de los 26 estudios de PET negativos resultaron verdaderos negativos (VN) tras un seguimiento de 24 meses.

Rades y cols.,<sup>24</sup> en 42 pacientes con TOD, con estudios que incluían la **tomografía computarizada** (TC) y la **resonancia magnética** (RM), detectaron con la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG el tumor primario en 18 (43%) pacientes. En el seguimiento de los pacientes no se encontró ningún falso negativo, obteniendo una sensibilidad del 100%.

Joshi y cols.,<sup>25</sup> de 63 pacientes con TOD, detectaron tumor primario en 16 (25%), excluyendo los que presentaron metástasis cervical aislada. Los 12 falsos

negativos correspondieron a lesiones con captación patológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG pero que fueron reportadas como metástasis y no como lesiones primarias. Los cuatro falsos positivos fueron un absceso mamario, eliminación renal equívoca tras linfadenectomía supra e infradiaphragmática, granuloma de pulmón y captación en estómago en un colangiocarcinoma con metástasis hepáticas múltiples. Además, la PET orientó acerca del lugar idóneo para la toma de las biopsias.

La PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG ha demostrado detectar el tumor primario en más del 40% de los pacientes con TOD, con sensibilidad del 90%, especificidad mayor al 80% y exactitud diagnóstica mayor al 85%.<sup>26</sup>

En España, en el Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, se evaluaron 110 pacientes con TOD de diversas localizaciones entre marzo de 1999 y marzo de 2003, a los cuales se les realizó PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG de cuerpo completo. Se obtuvo una sensibilidad del 90%, una especificidad del 83,8%, una exactitud diagnóstica del 86,8% y una proporción de detección del tumor primario del 41,2%.<sup>28</sup>

Un estudio multicéntrico realizado en España por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias<sup>11</sup> recoge una serie de pacientes con metástasis de TOD de diferentes hospitales públicos y privados. Obtiene confirmación de los resultados en 33 pacientes, con una tasa de detección del primario del 57% (19/33). La técnica empleada es en la mayoría de los casos PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG únicamente y en menos ocasiones PET/CT.

### Estudios tipo 2

En los estudios del grupo 2, los investigadores comparan los resultados de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG con otros procedimientos diagnósticos, generalmente de imagen, como la TC y la RM. En algunas series de tumores de cabeza-cuello se comparó con la panendoscopia directa con biopsia (PDB). De los 11 trabajos analizados (**cuadro 14-2**), ocho se refieren a series de pacientes con metástasis en cabeza-cuello extracraneales de TOD, y en seis de estos la técnica de PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG empleada estuvo localizada en cabeza-cuello y en la parte superior del tórax.

Otro trabajo estudia una serie de pacientes con metástasis intracraneales,<sup>32</sup> y los otros dos restantes incluyen pacientes con metástasis en cualquier localización.<sup>33,34</sup>

Hanasono y cols.<sup>35</sup> publicaron un estudio retrospectivo en el que se realizó la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG a 20 pacientes con adenopatías cervicales de **carcinomas escamosos** de TOD; a siete de ellos además se les realizó una TC, a nueve RM, y dos fueron sometidos a ambas exploraciones. La PET identificó correctamente el tumor primario en siete pacientes (35%), resultando tres falsos negativos, dos en la base de la lengua y uno en la amígdala palatina. La TC reconoció correctamente el tumor primario en dos de nueve pacientes (22%) y la RM en cuatro de 11 (36%). En conjunto las tres exploraciones detectaron el tumor primario en nueve pacientes (40%). Concluyen que los resultados de la PET son comparables con los de la TC y los de la RM, que en casos específicos es superior a ambas, y que las tres técnicas se complementan en la detección del tumor primario.<sup>35</sup>

En casos específicos la  $^{18}\text{F}$ -FDG es superior a los métodos de diagnóstico convencionales en pacientes con TOD en la detección del tumor primario.<sup>35</sup>



**CUADRO 14-2.** Estudios tipo 2. Se compara la PET con otros procedimientos diagnósticos.

Autor, año	N	TOD características	PET técnica	Otros procedimientos diagnósticos	PET detección primario	PET Sensibilidad	PET Especificidad	PET % DP	TC/RM/ otros
Waltonen y cols., 2009 <sup>9</sup>	183	Mtx TOD	C	TC: 146 pac RM: 13 pac	41/183	–	–	22	TC: 14/146 RM: 3/13
Rege y cols., 1994 <sup>4</sup>	4	Extracr	L	RM	2/4	100	100	50	RM: 0/4
Gupta y cols., 1999 <sup>32</sup>	31	Intracr	C	PET/CT: 22 pac	20/31	91	100	64	TC: 6/31
Mantaka y cols., 2003 <sup>33</sup>	25	Mtx TOD	C	TC: 11 pac	12/25	100	61	48	TC: 8/11
Alberini y cols., 2003 <sup>34</sup>	41	Mtx TOD	C	TC	26/41	92	100	63	TC: 12/41
Hanasono y cols., 1999 <sup>35</sup>	20	Cx Esc	C	PET / TC+RM: 2 pac PET/CT: 7 pac PET/RM: 9 pac Solo PET: 2 pac	7/20	70	65	35	TC: 2/9 RM: 4/11
Aassar y cols., 1999 <sup>36</sup>	17	Cx	L	TC y/o RM	9/17	100	62	53	TC y/o RM: 5/17
Cheng y cols., 2000 <sup>37</sup>	18	Cx	L	TC y/o RM	9/18	100	78	50	TC y/o RM: 2/18
Stoeckli y cols., 2003 <sup>38</sup>	18	Cx	L	PDB	5/18	63	90	28	PDB: 8/18
Miller y cols., 2005 <sup>39</sup>	26	Cx Esc	C	PBD	8/26	66	93	31	PBD: 4/26
Greven y cols., 1999 <sup>40</sup>	13	Cx Esc	L	PET/CT: 8 pac PET/RM: 5 pac PET/PDB: 13 pac	1/13	50	46	8	TC: 0/13 RM: 0/13 PDB: 0/13
Wong y cols., 2003 <sup>41</sup>	17	16 Cx Esc, 1 Cx	L	PDB	8/17	62	66	29	–

N: número de pacientes. ( ): número de pacientes no incluidos por no haber sido confirmado el resultado de la PET. TOD: tumor de origen desconocido. Mtx TOD: metástasis de TOD en cualquier localización. Cx: adenopatía cervical de TOD. Cx Esc: adenopatía cervical de carcinoma escamoso de TOD. Extra Cx: metástasis de TOD excepto cervical. Extracr: metástasis extracraniales de TOD. Intracr: metástasis intracraneal de TOD. C: cuerpo completo. L: localizada a cabeza-cuello-tórax superior. PDB: panendoscopia directa con biopsia. %DP porcentaje de detección del tumor. pac: pacientes.

Assar y cols.,<sup>36</sup> en una serie de 17 pacientes con adenopatías cervicales de TOD, emplean PET con <sup>18</sup>F-FDG en la búsqueda del tumor primario en cabeza y cuello, comparándola con la TC y la RM. Encontraron que la PET sugirió la localización del primario en 12 pacientes, y en dos de ellos se detectaron dos tumores primarios en los vértices pulmonares. De los diez pacientes restantes con PET positivo, se obtuvo confirmación mediante biopsia dirigida en siete (58%). La TC y la RM fallaron en demostrar el primario en dos de siete pacientes, detectando solo cinco localizaciones (29%). En los cinco pacientes con PET negativo no se demostró tumor primario tras 8-42 meses de seguimiento clínico.

Cheng y cols.<sup>37</sup> comparan la PET con <sup>18</sup>F-FDG con la TC y la RM en 18 pacientes con adenopatías cervicales de TOD. La PET detectó el tumor

primario en nueve pacientes (50%), mientras que la TC y la RM en dos (11%). En este trabajo, la PET obtuvo cuatro falsos positivos debidos a alteraciones inflamatorias en la parótida, la laringe, la base de la lengua y el abdomen.

Por otra parte, Gupta y cols.<sup>32</sup> encontraron de gran utilidad la aplicación de la PET en el estudio de pacientes con metástasis intracraneales de TOD. Realizaron una PET con <sup>18</sup>F-FDG de cuerpo completo en 31 pacientes con evidencia de metástasis intracraneales y compararon los resultados con la TC. La PET detectó correctamente el tumor primario en 20 pacientes (65%), mientras que la TC en solo seis de ellos (19%). En un estudio prospectivo publicado por Stoeckli y cols.<sup>38</sup> sobre 18 pacientes con adenopatías cervicales de carcinoma escamoso de TOD, en el que realizan procedimientos diagnósticos habituales incluyendo la TC, se compara la PET con <sup>18</sup>F-FDG con la panendoscopia rígida con anestesia de tracto aerodigestivo superior. La

panendoscopia detectó el tumor primario en ocho de 18 pacientes (44%) y la PET en cinco de 18 (27,7%). Los tres falsos negativos de la PET correspondieron a dos zonas con captación fisiológica aumentada en la amígdala y a un tumor pequeño en la hipofaringe. Estos autores concluyen que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG convencional no es útil para detectar tumor primario de TOD escamoso cervical en los centros donde se realiza la panendoscopia rígida extensa de forma rutinaria. Sin embargo, consideran que la PET puede ser útil como instrumento de evaluación inicial, reservando el estudio con la panendoscopia para pacientes con PET negativas.

Miller y cols.<sup>39</sup> en un estudio prospectivo de 26 pacientes con metástasis cervicales de carcinoma escamoso de TOD, detectan el tumor en ocho de 26 pacientes (30%). Los cuatro falsos negativos eran milimétricos. Concluyen que una PET negativa no excluye la necesidad de una panendoscopia directa con biopsia.

Otros autores encuentran excelentes resultados en la búsqueda del tumor primario. Mantaka y cols.<sup>33</sup>, en 25 pacientes con metástasis de TOD en diversas localizaciones, detectan 12 tumores primarios (48%), mientras que Alberini y cols.<sup>34</sup> obtienen una tasa de detección del 63% en una serie de 41 pacientes.

Waltonen y cols.<sup>9</sup> identificaron y trataron a 183 pacientes con metástasis de carcinoma escamoso pobremente diferenciado, linfopitelial o sarcomatoso de tumor desconocido de cuello. Los pacientes fueron estudiados con uno o más de cuatro diferentes procedimientos de imagen: TC de cuello en 146 pacientes (79,8%) con detección del tumor primario en 14 (9,6%); la RM

de cuello en 13 enfermos (7,1%) identificó tres sitios probables de primario sin confirmación por biopsia; la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en 41 pacientes (22,4%) reconoció el tumor primario en seis (14,6%) y la PET/CT en 52 (28,4%), con detección de tumor primario en 23 (44,2%). Los autores concluyen que la PET/CT mejora el índice de identificación de la enfermedad metastásica oculta a nivel regional o a distancia, y que ofrece una ventaja sobre los procedimientos convencionales de TC y RM en la identificación de los tumores primarios ocultos.

En general, en los estudios tanto tipo 1 como tipo 2, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG obtiene muy buenos resultados en la detección del tumor primario de TOD. Los falsos negativos encontrados son pocos, y debidos principalmente a tumores pequeños, por debajo de la resolución espacial de la cámara de PET o a tumores de bajo grado (tiroides, próstata, etcétera), que habitualmente no captan  $^{18}\text{F}$ -FDG pero sí otros radiofármacos. En otros casos, los falsos negativos se deben al enmascaramiento de la lesión por la actividad fisiológica de fondo (base de lengua, amígdala palatina, estómago). Los falsos positivos encontrados son algo más numerosos, generalmente por procesos inflamatorios comunes o por asimetrías en las captaciones fisiológicas (colon, recto, base de lengua, laringe).

En la mayoría de los estudios publicados, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG detecta el tumor primario en al menos el 40% de los pacientes en los que los otros procedimientos diagnósticos disponibles, incluyendo la TC, la RM, las gammagrafías, las mastografías, la panendoscopia, etcétera, resultaron negativos.

**CUADRO 14-3.** Estudios tipo 3. Estudios realizados con los equipos PET/CT como primera opción.

Autor, año	N	TOD	Técnica	PET detección de primario	PET % DP	TC/RM/otros detección primario
Waltonen y cols., 2009 <sup>9</sup>	52	Mtx TOD	C PET/CT	23/52	44	14/146
Dong y cols., 2008 <sup>19</sup>	28	Cx	C PET/CT	8/28	31	–
Gutzeit y cols., 2005 <sup>42</sup>	45	Mtx TOD	C PET/CT	15/45	33	8/45
Nanni y cols., 2005 <sup>43</sup>	21	Mtx TOD	C PET/CT	12/21	57	–
Pelosi y cols., 2006 <sup>44</sup>	68	Mtx TOD	C PET/CT	24/68	35	5/68
Kaya y cols., 2008 <sup>45</sup>	43	Mtx TOD	C PET/CT	24/43	55	–
Hu YY y cols., 2009 <sup>47</sup>	93	Cx	L PET/CT	56/93	60	–
Pak y cols., 2011 <sup>48</sup>	51	Mtx TOD	C PET/CT	5/51	9,6	–
Freudenberg y cols., 2005 <sup>49</sup>	21	Cx	L PET/CT	12/21	57	5/21
Fülöp y cols., 2012 <sup>51</sup>	77	Cx	C PET/CT	21/77	27	10/77
Rudmik y cols., 2011 <sup>52</sup>	20	Cx	C PET/CT	11/22	55	–
Moller y cols., 2011 <sup>53</sup>	152	Mtx TOD	C PET/CT	60/152	39,5	–
Hu y cols., 2009 <sup>54</sup>	93	Cx	C PET/CT	40/93	43	–
Wartski y cols., 2007 <sup>55</sup>	38	Cx	C PET/CT	26/38	68	–
Hu YY y cols., 2012 <sup>54</sup>	78	Cx	C PET/CT	30/78	38,5	–
Keller y cols., 2011 <sup>57</sup>	38	TOD	C PET/CT	20/38	55	–

N: número de pacientes. TOD: tumor de origen desconocido. Mtx TOD: metástasis de TOD en cualquier localización. Cx: adenopatía cervical de TOD. C PET/CT: cuerpo entero. L PET/CT: localizada a cabeza-cuello-tórax superior. %DP porcentaje de detección del tumor primario.

En un metanálisis<sup>26</sup> en el que se evalúa la capacidad diagnóstica de la PET con <sup>18</sup>F-FDG en la detección de tumores primarios de los TOD, se encuentra una sensibilidad elevada, del 87%, una especificidad intermedia, del 71%, con una proporción de detección del tumor primario del 43%, sin que se observen diferencias significativas de los resultados entre los diferentes tipos de estudios 1 y 2.

Se observa que cuando la PET no encuentra el tumor primario, este no se detecta durante el seguimiento clínico en la mayoría de los casos.

### Estudios tipo 3: PET/CT

Numerosas publicaciones de estudios que emplean los equipos de PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG avalan su utilización en la evaluación de pacientes con TOD (**cuadro 14-3**).<sup>9,19,42-49,51-58</sup>

Así, Gutzeit y cols.<sup>42</sup> en 45 pacientes con metástasis de TOD, obtuvieron una tasa de identificación del 33%. Igualmente, Nanni y cols.<sup>43</sup> en una serie de 21 pacientes con metástasis de TOD, detectaron 12 tumores primarios (57%). Pelosi y cols.<sup>44</sup> con 68 pacientes con TOD, identificaron el tumor primario en 24 de 68 sujetos mediante PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG, obteniendo una tasa de detección del 35,3%, aunque el método no consigue detectar otros cinco tumores primarios que sí lo fueron con otras técnicas dentro de los 3 meses tras la realización de la PET/CT (dos cánceres de mama, uno de laringe, uno de estómago y otro de ovario). En este trabajo, las imágenes fusionadas de PET/CT permitieron una identificación más fácil y una mejor definición anatómica que las imágenes de PET solas en 13 casos [seis tumores de localización otorrinolaringológica (ORL), cinco de páncreas y dos de útero].

La PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG es una alternativa a la realización de la PET y la TC por separado, especialmente útil en localizaciones complicadas como cabeza y cuello o abdomen y pelvis, donde la captación fisiológica puede confundirse con lesiones patológicas.<sup>44</sup>

Kaya y cols.<sup>45</sup> encontraron en una serie de 43 pacientes un porcentaje de detección del tumor primario con PET/CT del 55,8%, con un VPP del 96%. Mientras tanto, Fencí y cols.<sup>46</sup> registran en la evaluación de 194 casos una sensibilidad del 62%, una especificidad del 81,9%, 31 casos verdaderos positivos, 118 verdaderos negativos, 26 falsos positivos y 19 falsos negativos para la detección del tumor primario. Sin embargo, hacen la distinción entre el punto anterior y la exactitud de la PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG para detectar la presencia de malignidad, encontrando en este caso una sensibilidad del 93,6% y una especificidad del 85%, con 73 pacientes verdaderos positivos, 96 verdaderos negativos, 16 falsos positivos y cinco falsos negativos.

Hu y cols.<sup>47</sup> informan en un estudio de 93 pacientes una detección del 60,2% del tumor primario de pacientes con TOD. Por su parte, Pak y cols.<sup>48</sup> refieren un porcentaje de detección de lesiones primarias del 9,6%. Sin embargo, la serie de 51 pacientes tiene relevancia debido a la poca incidencia de confirmación de lesiones primarias en su muestra, encontrando una sensibilidad del 100%, especificidad del 80,4%, exactitud diagnóstica del 82,4%, VPP del 35% y VPN del 100%.

La utilización de esta modalidad en una fase temprana del diagnóstico cada vez es mayormente aceptada. Las controversias iniciales, debidas al escaso número de pacientes estudiados, a la heterogeneidad de las cohortes y de los grupos seleccionados, las diferentes histologías del tumor primario, el grado de diferenciación, la conducta biológica o la localización anatómica, han sido variables que se han ido controlando, obteniendo interesantes índices de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.<sup>19,44-48</sup>

El uso de la PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG podría beneficiar a los pacientes con TOD en planes oncológicos bien estructurados que permitan explotar sus ventajas sin perder de vista sus limitaciones.<sup>19,44-48</sup>

### ESTADIFICACIÓN

Los pacientes con TOD presentan generalmente mal pronóstico; sin embargo, el tratamiento y las tasas de **supervivencia** dependen de la localización del tumor primario y de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los pacientes con **enfermedad diseminada** a más de una localización ganglionar o visceral tienen una supervivencia media de 7 meses, y la tasa de supervivencia a los 5 años es del 5%.

La gran capacidad que presenta la PET con <sup>18</sup>F-FDG para detectar la afección tumoral en cualquier órgano o tejido del organismo de forma no invasiva y en un tiempo corto hace que sea la herramienta ideal para la estadificación de la enfermedad tumoral.

En algunas de las publicaciones comentadas en el apartado anterior, los autores hacen referencia a la capacidad que presenta la PET con <sup>18</sup>F-FDG para detectar un mayor número de metástasis que con el conjunto de los procedimientos convencionales en los pacientes con TOD. Así, Kole y cols.<sup>15</sup> describen cómo la PET con <sup>18</sup>F-FDG detecta todas las lesiones metastásicas sospechadas, con la excepción de una adenopatía linfática de pequeño tamaño (1 cm) en la axila, sin ningún falso positivo, en cinco pacientes se detectaron otras lesiones metastásicas desconocidas previamente.

Lonneux y cols.<sup>16</sup> describen en su estudio un paciente con metástasis cerebral de TOD en el que la PET con <sup>18</sup>F-FDG detectó además múltiples adenopatías mediastínicas metastásicas y una metástasis adrenal. Aunque la PET no detectó el tumor primario, la distribución de las lesiones metastásicas y la anatomía patológica de la metástasis cerebral permitieron tratar al paciente como si padeciera un adenocarcinoma de pulmón diseminado.

También Lassen y cols.<sup>28</sup> aseguran que la PET con <sup>18</sup>F-FDG detectó correctamente todas las lesiones metastásicas ya conocidas y otras lesiones adicionales no sospechadas en cuatro pacientes, aunque estas no pudieron ser confirmadas. En el estudio realizado por Safa y cols.,<sup>29</sup> la PET con <sup>18</sup>F-FDG identificó todas las adenopatías cervicales detectadas por la TC. Por otra parte, Gupta y cols.,<sup>32</sup> en el estudio sobre 22 pacientes con enfermedad intracraneal metastásica, detectaron múltiples lesiones tumorales extracraneales en nueve de 22 pacientes. Estas lesiones no fueron detectadas previamente mediante procedimientos diagnósticos convencionales (incluyendo la TC) en seis de los casos. En otros tres pacientes, la PET con <sup>18</sup>F-FDG detectó cuatro pequeñas lesiones adicionales



hipermetabólicas en el cerebro. Estas lesiones, probablemente metastásicas, tampoco fueron detectadas en la TC. Algunos estudios adicionales de RM realizados posteriormente sí consiguieron ver una lesión que previamente se había visto solo mediante PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Todas las lesiones detectadas por PET fueron confirmadas mediante cirugía, biopsia y seguimiento clínico.

Trampal y cols.<sup>30</sup> aseguran que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG identificó todas las lesiones metastásicas conocidas excepto una de ellas, y detectó lesiones adicionales en cuatro pacientes.

Jungehülsing y cols.<sup>31</sup> analizaron en 27 pacientes la capacidad de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG para detectar las metástasis de TOD. La PET detectó correctamente las metástasis en 20 pacientes, mientras que en los siete restantes no fue posible evaluar la detección de las metástasis debido a que dichas lesiones habían sido extirpadas previamente por motivos diagnósticos. En siete de 26 pacientes la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG detectó lesiones adicionales localizadas en ganglios cervicales en cinco pacientes, mediastínicos en un caso y una metástasis ósea en la clavícula en un paciente. En 20 de los sujetos de estudio se realizó un vaciamiento radical del cuello, y su examen anatomopatológico mostró tres lesiones metastásicas adicionales que no habían sido detectadas mediante PET. Las tres lesiones presentaban tamaños inferiores a 7 mm.

Rades y cols.<sup>24</sup> afirman que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG detectó la diseminación metastásica de los TOD en 16 de 42 pacientes, en los que los otros procedimientos diagnósticos habían resultado negativos.

En el estudio realizado por nuestro equipo<sup>50</sup> sobre 68 pacientes con TOD, la PET sugirió la presencia de lesiones adicionales en 36 de ellos (52,94%), mientras que en 27 (39,71%) no detectó lesiones adicionales sugerentes de malignidad y en los cinco restantes las lesiones adicionales detectadas fueron de dudosa malignidad. Tras la confirmación, en 29 pacientes (42,6%) se consideró que las lesiones detectadas por PET eran verdaderos positivos para malignidad, en cuatro casos falsos positivos (5,9%), en cuatro más falsos negativos (5,9%), en 25 verdaderos negativos (36,8%), y hubo otros resultados en seis pacientes.

Alberini y cols.<sup>34</sup> encuentran en su estudio que todas las metástasis conocidas, excepto las cerebrales, captaron  $^{18}\text{F}$ -FDG además de otras lesiones sospechosas que no pudieron ser confirmadas histológicamente. En un estudio retrospectivo realizado por Joshi y cols.<sup>25</sup> con 62 pacientes, se visualizaron todas las metástasis conocidas con  $^{18}\text{F}$ -FDG excepto una ósea de origen neuroendocrino.

Por último, Pelosi y cols.<sup>44</sup> en su serie con 68 pacientes y técnica PET/CT, detectaron metástasis no sospechadas en nueve pacientes. Mientras tanto, Hu y cols.<sup>47</sup> mencionan que el uso de la PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG resulta de gran utilidad para la estadificación del paciente oncológico. En su estudio, el 47,5% de los pacientes (19 de 40) se clasificaron en estadio IV con base en el sistema TNM, 13 de los cuales tenían metástasis a distancia a cuello, tórax, abdomen, pelvis y huesos.

Miller y cols.<sup>17</sup> refieren la utilidad creciente que la fusión de imágenes PET/CT tiene en la estadificación de los pacientes, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG desempeña un papel importante en la detección del tumor primario, permitiendo aplicar tratamientos con intención curativa y en último término mejorar la supervivencia de los pacientes, con un impacto clínico relevante al cambiar el manejo terapéutico en más del 60% de los casos.

## MANEJO DEL PACIENTE

La detección del tumor primario y una correcta estadificación suponen en muchos casos un cambio en el manejo del paciente sobre la decisión terapéutica a tomar.

Al realizar un diagnóstico de extensión más preciso, se puede cambiar un tratamiento con intención curativa que no sería efectivo por otro paliativo menos agresivo, mejorando la calidad de vida del paciente. De los estudios revisados sobre el uso de PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en casos de TOD, en 15 se realizó una valoración del impacto clínico que causa la introducción de esta técnica en el manejo de los pacientes. En los resultados de la supervivencia o en la **calidad de vida (cuadro 14-4)**.

**CUADRO 14-4.** Impacto clínico de la PET y la PET/CT en los TOD. (%): porcentaje de cambio en el manejo de los pacientes.

Bajo	Mediano	Alto
< 35%	35-45%	> 45%
Kole, 1998 <sup>15</sup>	Lonneux, 2000 <sup>16</sup>	Gupta, 1999 <sup>32</sup>
Johansen, 2008 <sup>18</sup>	Scott, 2005 <sup>21</sup>	Rodríguez-Garrido, 2005 <sup>20</sup>
Lassen, 1999 <sup>28</sup>	Bohuslavizki, 2000 <sup>23</sup>	Rades, 2001 <sup>24</sup>
Jungehülsing, 2000 <sup>31</sup>	Trampal, 2000 <sup>30</sup>	Pelosi, 2006 <sup>44</sup>
Alberini, 2003 <sup>34</sup>	Mantaka, 2003 <sup>33</sup>	Delgado-Bolton, 2003 <sup>50</sup>

En cinco de ellos se obtiene un impacto elevado. Así, Gupta y cols.<sup>32</sup> refieren cambios en el tratamiento en un 66% de los pacientes, y Rades y cols.<sup>24</sup> en un 69%. Cinco estudios más<sup>16,21,23,30,33</sup> presentan un impacto intermedio entre el 35 y 45%, mientras que en otros cinco estudios el impacto es menor al 35%.<sup>15,18,28,31,34</sup> En el trabajo realizado en nuestro centro<sup>50</sup> sobre 68 pacientes con TOD se obtiene un impacto elevado, modificando la modalidad o intensidad del tratamiento en el 62% de los enfermos.

## PERSPECTIVAS

La planificación de una estrategia diagnóstica para conseguir la detección del tumor primario en el mayor número posible de pacientes es un problema al que se le ha intentado buscar una solución en numerosos estudios, estableciendo protocolos de evaluación del paciente en los que se propone una estrategia diagnóstica más o menos limitada. Algunos autores señalan que la introducción de técnicas inmunohistoquímicas y tomográficas ha aumentado la detección del tumor primario en un 2%. Las técnicas inmunohistoquímicas permiten realizar varias diferenciaciones importantes en los tumores de difícil diagnóstico.<sup>59</sup> Por otra parte, la determinación de los marcadores tumorales permite reducir el número de posibilidades diagnósticas e incluso sugerir el diagnóstico más probable.<sup>60</sup>

El comportamiento tan dispar entre los TOD y los tumores primarios, en cuanto a evolución clínica, diseminación, supervivencia, etcétera, dificulta en gran medida el manejo de estos pacientes. Según Kolesnikov y cols.,<sup>22</sup> una posible explicación de la relativa baja sensibilidad en la detección del tumor primario con el conjunto de procedimientos diagnósticos disponibles incluye la regresión espontánea, la destrucción inmunomodulada del primario, la tasa de proliferación rápida de los ganglios linfáticos y un tumor necrótico eliminado en el tracto intestinal. Este comportamiento explicaría que, incluso realizando autopsias, el 20% de los tumores primarios permanecen desconocidos. En estos casos de regresión tumoral, los primarios no podrían ser detectados con ninguno de los procedimientos de imagen diagnóstica conocidos, incluida la PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. No obstante, este no es el único motivo de las bajas tasas de detección, pues en ocasiones la lesión no ha experimentado una total involución sino que presenta tamaño pequeño, muy difícil de detectar con los procedimientos de imagen habituales. En este sentido, los métodos de detección más sensibles proporcionan una gran ventaja. Con los equipos híbridos PET/CT de nueva generación se consigue visualizar lesiones de hasta 4-5 mm.

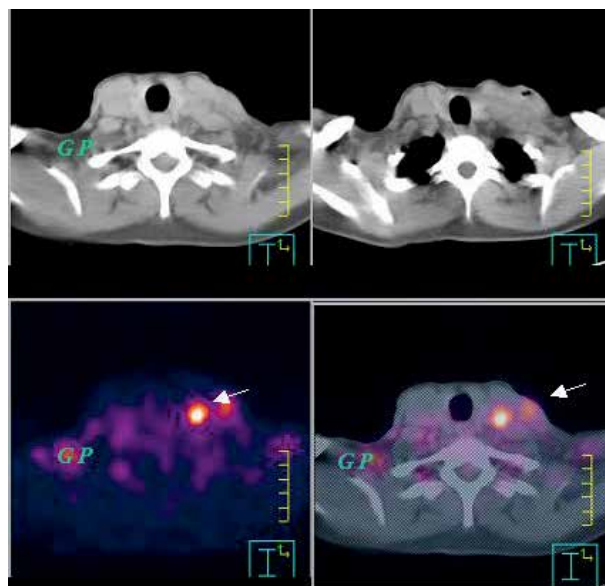
Desafortunadamente, el estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDG tiene otras limitaciones. Por una parte, los tumores diferenciados, como los de próstata (que captan  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -acetato) y neuroendocrinos (que captan  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), presentan baja captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG que dan lugar a falsos negativos. Por otro lado, la  $^{18}\text{F}$ -FDG no es un trazador óptimo en ciertas localizaciones anatómicas debido a la captación fisiológica del anillo linfático y del cerebro,



**FIGURA 14-2. Tumor primario ginecológico.**

Paciente femenino de 45 años de edad, en quien en una ecografía por aparente dolor vesicular se reportaron implantes hepáticos subcapsulares. Se solicita estudio de PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG, en donde se observa una zona de captación focal en la región uterina-parametrial (flechas) claramente diferenciada de la vejiga (V), así como adenopatías retroperitoneales bilaterales, compatibles con tumor primario ginecológico con diseminación ganglionar y hepática.

**Perla de interpretación:** en ocasiones la distribución fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG no permite la adecuada detección de las lesiones neoplásicas. En los casos en los que se sospeche de lesión primaria en la pelvis, se debe hacer una cama adicional con vejiga vacía para diferenciar bien las estructuras.



**FIGURA 14-1. Tiroides y grasa parda.**

Paciente femenino de 34 años de edad con diagnóstico de metástasis en ganglio cervical izquierdo. Se solicita estudio de PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG para búsqueda de lesión primaria. En las imágenes se observa una zona focal de captación adyacente al lóbulo tiroideo izquierdo (flecha). La biopsia de la lesión reportó metástasis de carcinoma medular. En ambas regiones supraclaviculares se visualiza captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en grasa parda (GP).

**Perla de interpretación:** la grasa parda es un sitio de concentración fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG, por lo que puede ser causa de falsos positivos si no se realiza una adecuada evaluación de las zonas de captación incrementada.

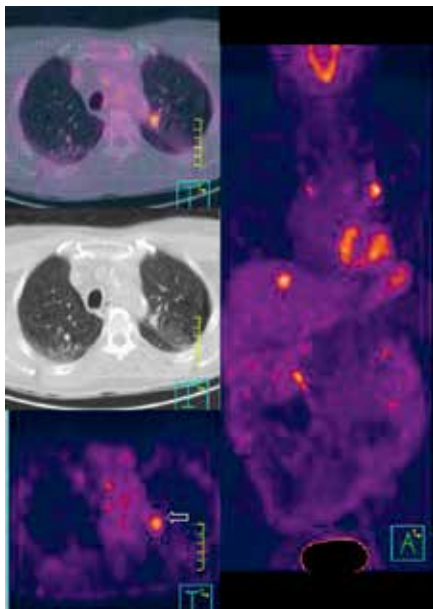
aunque algunas de estas limitaciones pueden obviarse con la introducción del equipo híbrido PET/CT (figs. 14-1 y 14-2).

Otra de las limitaciones de los estudios de PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en cuanto a la detección del tumor primario es, en ocasiones, la imposibilidad de distinguir entre lesión primaria y metastásica. Es cierto que la PET/CT detecta lesiones no conocidas, pero no puede diferenciar su origen, únicamente se puede llegar a una aproximación teniendo en cuenta la localización y distribución de las lesiones y los datos clínicos del paciente. En algunos casos nos encontramos con tumores primarios más diferenciados y de menor tamaño que sus metástasis, lo que debe tomarse en cuenta al momento de la interpretación (figs. 14-3 a 14-5).

En la mayoría de los trabajos se consideran como falsos positivos las captaciones de  $^{18}\text{F}$ -FDG que no son detectadas o no pueden ser confirmadas por otros métodos diagnósticos. Sucede lo mismo con algunas alteraciones visualizadas por otras técnicas de imagen y aceptadas como lesiones malignas, que no presentan captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG y son consideradas como falsos negativos de la PET, aun sin confirmación histológica posterior.<sup>9,44</sup>

El lugar que debe ocupar la PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG ha ido ganando terreno en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD.

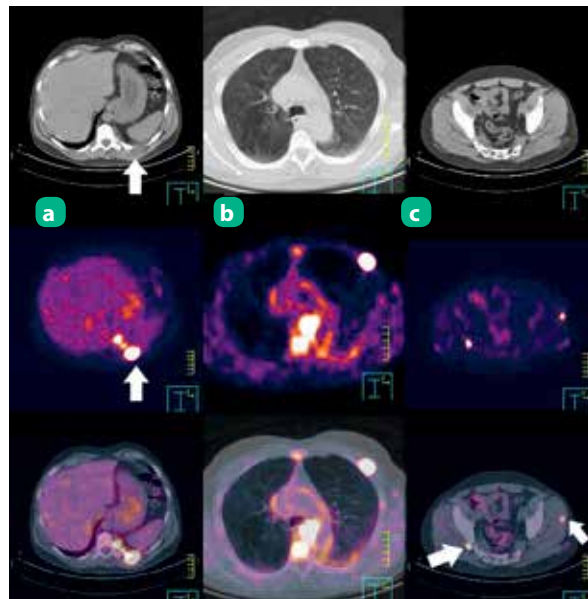




**FIGURA 14-3. Tumor primario pulmonar.**

Paciente masculino de 78 años de edad quien presenta crisis convulsiva. La RM muestra una zona sugestiva de metástasis cerebral. El estudio histopatológico reportó adenocarcinoma de tumor de origen desconocido. En los cortes axiales de la PET/CT se visualiza un pequeño nódulo pulmonar en el hilio pulmonar izquierdo (flecha hueca). Reconstrucción volumétrica: se observan además de la lesión del hilio izquierdo, ganglios mediastínicos y una zona focal de captación en el hígado.

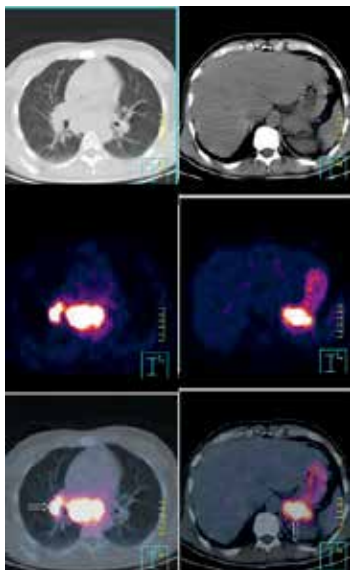
**Perla de interpretación:** en este caso el tumor primario del hilio pulmonar (flecha) es de pequeño tamaño y presenta similar actividad metabólica que sus metástasis.



**FIGURA 14-4. Primario desconocido.**

Paciente masculino de 73 años de edad con metástasis en pared torácica posterior izquierda. La histopatología reportó carcinoma pobremente diferenciado de células grandes de tumor de origen desconocido. En las imágenes de PET/CT se observa captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la lesión biopsiada (flecha hueca) y en ganglios retrocraurales homolaterales (a). Varios sitios de captación incrementada en arco costal anterior izquierdo, ganglio paratraqueal y vértebra torácica (b). Nódulos hipercaptantes en músculos glúteos bilaterales (flechas) (c). No se detectó el sitio de la lesión primaria; sin embargo, el paciente fue tratado con protocolo quimioterapéutico para cáncer primario de pulmón.

**Perla de interpretación:** no siempre es posible determinar el origen del tumor primario, pero el estudio ofrece una idea más clara de cuáles son los sitios de metástasis insospechadas.



**FIGURA 14-5. Neoplasia primaria de origen pulmonar.**

Paciente masculino de 56 años de edad con adenopatías cervicales izquierdas de 2 meses de evolución. Se le realiza biopsia por aspiración con aguja fina, y la histopatología reporta metástasis de origen epitelial. Se solicita estudio de PET/CT para búsqueda de tumor primario. Se observa captación incrementada de  $^{18}\text{F}$ -FDG en hilio pulmonar derecho y en ganglios subcarinales. Zona de captación incrementada en la glándula suprarrenal izquierda, la cual se encuentra aumentada de tamaño. Se reporta como probable primario pulmonar, con metástasis a ganglios mediastínicos y a la suprarrenal izquierda.

**Perla de interpretación:** la evaluación integral del paciente, incluyendo su historia clínica, otros estudios de diagnóstico, la histología de la lesión biopsiada y la distribución de las lesiones metastásicas, permite determinar el origen de la neoplasia primaria y con ello tomar una decisión terapéutica más acertada.

Stoeckli y cols.<sup>38</sup> refieren que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG podría ser útil como instrumento de evaluación inicial en los pacientes con metástasis en cabeza y cuello de carcinoma escamoso de TOD. Los pacientes con PET positivo podrían examinarse bajo anestesia local con endoscopio flexible. En los pacientes que requiriesen anestesia general y endoscopios rígidos, se podría reducir el examen al área de interés. Esto podría reducir significativamente la cantidad y extensión de los procedimientos endoscópicos.

Lassen y cols.<sup>28</sup> afirman que la actitud más apropiada y costo-efectiva es la búsqueda selectiva de tumores que puedan recibir un tratamiento eficaz. Sugieren que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG podría ser útil en pacientes con TOD y proponen la realización de un protocolo diagnóstico limitado previo a la realización de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Este protocolo incluiría la historia clínica, la exploración física, la radiografía de tórax y el estudio anatomopatológico con inmunohistoquímica. Tras estas exploraciones proponen la realización de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG previo a cualquier otro procedimiento diagnóstico.

Lonneux y cols.<sup>16</sup> afirman que la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG presenta un rendimiento diagnóstico superior al de la combinación de los métodos convencionales de diagnóstico en pacientes con TOD. Sugieren la realización de la PET en un momento inicial del algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD. De esta forma se evitaría la pérdida de tiempo y la realización de exploraciones infructuosas e innecesarias. Igualmente, Mantaka y cols.<sup>33</sup> también sugieren que debe realizarse temprano en la evaluación del paciente para optimizar el tratamiento y mejorar la supervivencia, pues en casos de enfermedad avanzada la PET no sería decisiva.

Jungehülsing y cols.<sup>31</sup> establecen un protocolo diagnóstico convencional inicial que incluye la historia clínica, la exploración física, la radiografía de tórax, el hemograma, las ecografías cervical y abdominal y la panendoscopia. En los casos en los que estos sean negativos, establecen otro protocolo diagnóstico avanzado que contempla la serología para virus Epstein-Barr, la RM o la TC, la biopsia de adenopatías cervicales con tinción inmunohistoquímica, la gastroscopia, la colonoscopia y la broncoscopia. Estos autores proponen la realización de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en todos los pacientes con TOD en los que el protocolo diagnóstico convencional inicial no haya detectado el tumor primario, y antes del protocolo diagnóstico avanzado.

Wong y cols.<sup>41</sup> recomiendan el siguiente algoritmo diagnóstico en el caso de adenopatías cervicales de tumores escamosos: se debe reexaminar al paciente, incluyendo laringoscopia y endoscopia flexible, posteriormente realizar la RM o la TC, y si no se localiza el primario, entonces la PET; en último extremo se realizaría la endoscopia rígida bajo anestesia y biopsia.

La PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG debe ser parte de la fase inicial del algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD.

En nuestra opinión, teniendo en cuenta los trabajos analizados y nuestra propia experiencia, la PET/CT debería estar indicada en una fase temprana del algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD. Tras la historia clínica, la exploración física y la evaluación diagnóstica básica y limitada con confirmación anatomopatológica, se realizaría un estudio de PET de cuerpo completo para la detección del tumor primario,

estadificación y guía de otras posibles biopsias. Se emplearían otros procedimientos diagnósticos adicionales de imagen, como RM, en caso de duda diagnóstica o sospecha de una localización más o menos concreta vista en la PET (figs. 14-6 y 14-7). Únicamente se emplearían la panendoscopia bajo anestesia y biopsias múltiples en casos muy específicos, o con alta sospecha de localización otorrinolaringológica y una PET negativa.



**FIGURA 14-6. Tumor primario de mama.**

Paciente masculino de 81 años de edad, al cual se le realiza estudio de PET/CT para búsqueda de primario desconocido, por presentar fractura patológica del húmero derecho. Las imágenes axiales muestran un pequeño nódulo en la mama izquierda con valor estandarizado de captación máximo ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) de 8,9, que corresponde al tumor primario.

**Perla de interpretación:** el estudio de PET/CT permite la detección de tumores de baja incidencia (en este caso cáncer de mama masculino), así como la estadificación de la enfermedad al momento del estudio.



**FIGURA 14-7. Concentración de  $^{18}\text{F}$ -FDG en proceso no neoplásico.**

Paciente masculino de 81 años de edad, al cual se le realiza estudio de PET/CT para búsqueda de primario desconocido, por presentar fractura patológica del húmero derecho. Se determinó primario mamario izquierdo. Las imágenes de PET/CT adicionalmente muestran fractura del 6° arco costal izquierdo con SUV de 2,5 (flecha). Esta lesión guarda relación con una fractura por traumatismo previo referido por el paciente.

**Perla de interpretación:** la correlación con la historia clínica del paciente es vital para evitar la interpretación de falsos positivos por captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en procesos inflamatorios e infecciosos concomitantes.

Algunos autores, como Kaya y cols.<sup>45</sup> y Fencel y cols.<sup>46</sup> evalúan el papel de la PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG como factor predictor de la supervivencia de los pacientes. Ambos estudios encontraron que los pacientes con PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG positiva para determinar la lesión primaria del TOD tienen una supervivencia significativamente menor que aquellos con resultados de PET negativos para determinar el primario, considerando además diferentes factores pronósticos como edad, histología de las lesiones, sitios de las metástasis, entre otros. Esto puede ser analizado en revisiones posteriores debido a la importancia de la expectativa de vida en el paciente en la decisión terapéutica efectiva final.



## METÁSTASIS

Cualquier órgano puede ser blanco de **metástasis** de TOD. Sin embargo, los sitios más frecuentes de localización son ganglios, hígado, hueso y pulmón (**cuadro 14-5**).

**CUADRO 14-5.** Sitios de metástasis más frecuentes por TOD y frecuencia.<sup>61,62</sup>

Sitios de metástasis	% de frecuencia
Ganglios linfáticos	42
Hígado	33
Hueso	29
Pulmón	26

Las metástasis de TOD se catalogan histológicamente en cuatro grupos (**cuadro 14-6**). Dependiendo del tipo histológico se observa predilección por el sitio de localización de las metástasis. Por lo tanto, son el tipo histológico y el sitio de las metástasis los factores más relevantes para iniciar el estudio del paciente con TOD y, en ocasiones, para evaluar el manejo terapéutico (**fig. 14-8**).<sup>61-63</sup>

**CUADRO 14-6.** Clasificación histológica de las metástasis por TOD.<sup>61</sup>

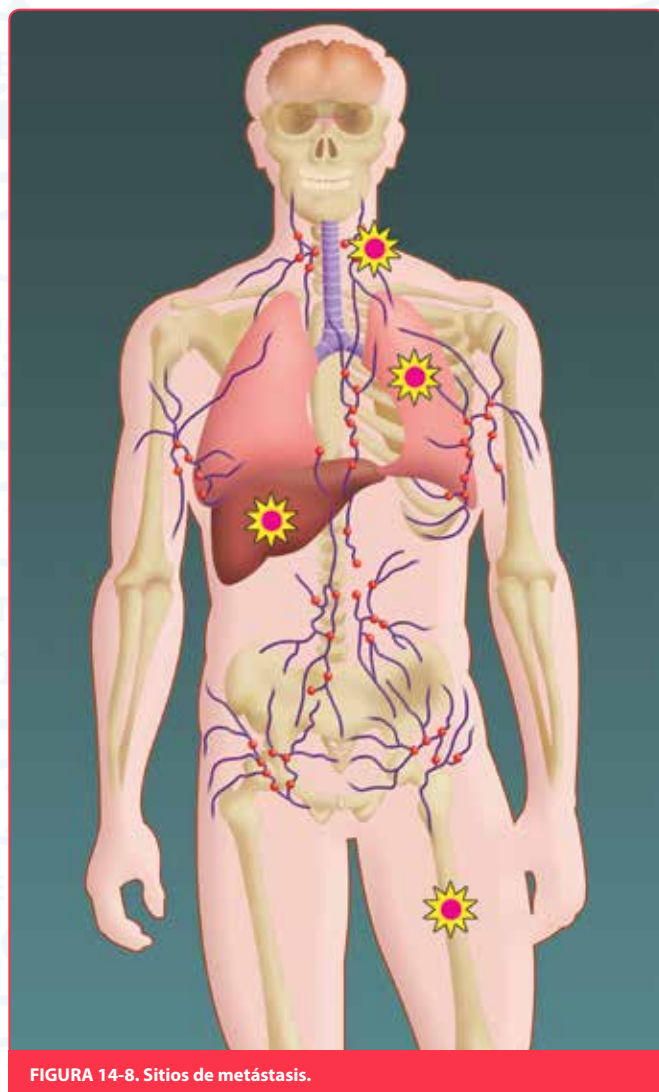
Histología	% Incidencia
Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado	50-60
Adenocarcinoma o carcinoma mal diferenciado o indiferenciado	25-30
Carcinoma de células escamosas	6-15
Neoplasias indiferenciadas: Carcinoma no específico Tumores neuroendocrinos Linfomas Tumor de células germinales Melanoma Sarcoma	4-5

## ANÁLISIS DE COSTO-BENEFICIO

La mayoría de los autores sugieren que la realización de la PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG en los pacientes con metástasis de TOD puede ser costo-efectiva.

La elevada sensibilidad de esta técnica para detectar tumores malignos, así como la capacidad de explorar el cuerpo completo con un solo estudio, evitarían otros procedimientos diagnósticos, reduciendo el costo final de la evaluación de estos pacientes.

La correcta localización y estadificación de las lesiones por TOD optimiza el tratamiento del paciente evitando procedimientos innecesarios. Los buenos resultados obtenidos en la mayoría de los trabajos publicados en la literatura médica apoyan dicha sugerencia; sin embargo, en la bibliografía revisada no hemos encontrado ningún estudio que realice un análisis sobre el costo-beneficio real en estos pacientes.



**FIGURA 14-8.** Sitios de metástasis.

## OTROS RADIOFÁRMACOS

### <sup>68</sup>GA-DOTA-TOC/TATE/NOG

En la revisión bibliográfica se encontró un solo estudio que utiliza PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC/TATE/NOG para la detección de **tumores neuroendocrinos de origen desconocido** (TED).<sup>64</sup> En este se evalúa una serie de 59 pacientes con TED documentados, encontrando el tumor primario en el 59% de los casos. Por otra parte, a pesar de sus limitaciones, la capacidad de la <sup>18</sup>F-FDG para detectar cualquier tipo de tumor y en cualquier localización, su precio asequible y sobre todo su disponibilidad, hacen que sea el trazador habitualmente utilizado en la evaluación de este tipo de tumores. Al contar actualmente con diferentes trazadores y métodos diagnósticos de imagen molecular, habrá de considerarse la posibilidad de utilizar radiotrazadores más específicos para los tipos histológicos de TOD que se evalúen, lo que determinaría la toma de decisiones diagnósticas individualizadas según las características específicas de cada paciente.

## CONSEJOS PARA INTERPRETAR EL ESTUDIO

- Los tumores menores de 5 mm (por debajo de la resolución del equipo de PET) y aquellos de bajo grado o bajo consumo de glucosa



(próstata, neuroendocrinos, tiroides, etc.) pueden ser causa de falsos negativos.

- Las lesiones hipercaptantes que se enmascaran por la actividad fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG pueden ser causas de falsos positivos.
- Se debe tener en cuenta la localización y distribución de las lesiones,

así como los datos clínicos del paciente para determinar la localización del tumor primario.

**Agradecimientos.** Al instituto PET-FOCUSCAN de Madrid y al Centro Médico ABC de México por la facilitación de los datos clínicos y de los estudios de PET/CT que se incluyen en este capítulo.

## SÍNTESIS CONCEPTUAL

- Los estudios de PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG permiten detectar diferentes tipos de tumores malignos y sus metástasis en una sola exploración rápida y no invasiva.
- Esta técnica es superior a los métodos de diagnóstico convencionales en pacientes con TOD en la detección del tumor primario.
- Permite localizar el tumor primario en más del 40% de los pacientes con TOD, con sensibilidad del 90%, especificidad mayor al 80% y exactitud diagnóstica mayor al 85%.
- Cuando la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG no detecta el tumor primario, son muy bajas las probabilidades de detectarlo en el seguimiento clínico en la mayoría de los casos.
- La PET/CT es de gran utilidad en localizaciones complicadas como cabeza y cuello, además de disminuir los falsos positivos por captación fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG.
- La PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG es una herramienta ideal para la estadificación de la enfermedad tumoral.
- La PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG resulta de gran utilidad si se realiza en la fase inicial del algoritmo diagnóstico de los pacientes con TOD. Permite estadificar la enfermedad y tiene un impacto en el manejo terapéutico hasta en el 60% de los pacientes, mejorando su supervivencia y calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 1272-1280.
2. Daugaard G. Unknown primary tumours. *Cancer Treatment Rev*. 1994; 20: 119-147.
3. Park JS, Yim JJ, Kang WJ, Chung JK, Yoo ChG, Kim YW, et al. Detection of primary sites in unknown primary tumors using FDG-PET or FDG-PET/CT. *BMC Research Notes*. 2011; 4: 56.
4. Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer*. 1994; 73: 3047-3058.
5. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 2423-2443.
6. Lindeman GJ, Tattersall M. Tumours of unknown primary site. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, eds. *Oxford textbook of oncology*. New York: Oxford University Press; 1995. p. 2155-2165.
7. Leonard RJ, Nystrom JS. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol*. 1993; 20: 244-250.
8. Baron-Hay SE, Tattersall MHN. Cancer of unknown primary site. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC, eds. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. p. 2837-2851.
9. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin. Evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135(10): 1024-1029.
10. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3<sup>rd</sup> German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 1707-1723.
11. Rodríguez-Garrido M, Asensio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias nº 46. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto Carlos III- Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III; 2005.
12. Eroski Consumer. El Ministerio de Sanidad explica la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. 2002. Disponible en: <http://www.consumer.es/web/es/salud/2002/11/21/54359.php>
13. Raber MN, Faintuch J, Abbruzzese JL, Sumrall C, Frost P. Continuous infusion 5-fluorouracil. Etoposide and cisplatin in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin. *Ann Oncol*. 1991; 2: 519-520.
14. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Muller S, Sciuk J. Positron emission tomography for primary tumor detection in lymph node metastases with unknown primary tumor. *HNO*. 1996; 44: 254-257.
15. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JLN, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*. 1998; 82: 1160-1166.
16. Lonnet M, Reffad AM. Metastases from unknown primary tumor: PET-FDG as initial diagnostic procedure? *Clin Pos Imag*. 2000; 3: 137-141.
17. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, McGuffHS, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck*. 2008; 30(1): 28-34.
18. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, Grau C, et al. Prospective study of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck*. 2008; 30(4): 471-8.
19. Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: A meta-analysis of the literature. *Nucl Med Comm*. 2008; 29: 791-802.
20. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, Taguchi T, Nishimura G. Role of  $^{18}\text{F}$ FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267(11): 1785-92.
21. Scott CL, Kudaba I, Stewart JM, Hicks RJ, Rischin D. The utility of 2-deoxy-2-( $^{18}\text{F}$ ) fluoro-D-glucose positron emission tomography in the investigation of patients with disseminated carcinoma of unknown primary origin. *Mol Imaging Biol*. 2005; 7: 236-243.

22. Kolesnikov-Gauthier H, Levy E, Merlet P, Kirova J, Syrota A, Carpentier P, et al. FDG PET in patients with cancer of an unknown primary. *Nucl Med Commun.* 2005; 26: 1059-1066.
23. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kröger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med.* 2000; 41: 816-822.
24. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, Börner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): The value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol.* 2001; 12: 1605-1609.
25. Joshi U, van der Hoeven JJ, Comans EF, Herder GJ, Teule GJ, Hoekstra OS. In search of an unknown primary tumour presenting with extracervical metastases: the diagnostic performance of FDG-PET. *Br J Radiol.* 2004; 77: 1000-1006.
26. Delgado-Bolton R, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the performance of 18FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med.* 2003; 44: 1301-1314.
27. Shinohara M, Tomita M, Ohira S, Nishimura A. Evaluation of 18FDG positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1999; 74: 249-256.
28. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Damgaard K, Friberg L. 18FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer.* 1999; 35: 1076-1082.
29. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am.* 1999; 5: 214-218.
30. Trampal C, Sörensen J, Engler H, Långström B. <sup>18</sup>F-DG whole body positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors. *Clin Pos Imag.* 2000; 3: 160. [Poster Presentation].
31. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 123: 294-301.
32. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. *Ann Surg.* 1999; 230: 202-206.
33. Mantaka P, Baum RP, Hertel A, Adams S, Niessen A, Sengupta S, Horg G. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients' diagnostic and therapeutic management. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003; 18: 47-58.
34. Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumors (CUP syndrome). *Nucl Med Commun.* 2003; 24: 1081-1086.
35. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 1999; 109: 880-885.
36. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, et al. Metastatic head and neck cancer: Role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology.* 1999; 210: 177-181.
37. Cheng KC, Yeung HWD, Macapinlac H, Larson SM. Detection of occult primary tumors in patients presenting with cervical lymph node metastases by 18FDG PET. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 902. [Oral Presentation].
38. Stoeckli SJ, Monsna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 2003; 30: 411-416.
39. Miller FR, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131: 626-629.
40. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW III, McGuirt WF, Joyce WT III. Occult primary tumors of the head and neck: Lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer.* 1999; 86: 114-118.
41. Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003; 15: 461-466.
42. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, Goehde S, Bockisch A, Debatin J, Freudenberg L. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT-initial experience. *Radiology.* 2005; 234: 227-234.
43. Nanni C, Rubello D, Castelluci P, Farsad M, Franchi R, Toso S, et al. Role of 18FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32: 589-592.
44. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 50: 15-22.
45. Kaya AO, Coskun U, Unlu M, Akdemir UO, Ozdemir NY, Zengin N, et al. Whole body 18FDG PET/CT imaging in the detection of primary tumors in patients with a metastatic carcinoma of unknown origin. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008; 9(4): 683-6.
46. Fencel P, Belohlavek O, Skopalova M, Jaruskvova M, Kantorova I, Simonova K. Prognostic and diagnostic accuracy of [18F]FDG-PET/CT in 190 patients with carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(11): 1783-92.
47. Hu YY, Liang PY, Lin XP, Zhang X, Zhang WG, Fan W. [18FDG PET/CT for the detection of primary tumors metastasizing to lymph nodes of the neck]. *Ai Zheng.* 2009; 28(3): 312-7.
48. Pak K, Kim SJ, Kim UJ, Nam HY, Kim BS, Kim K, et al. Clinical implication of (18)F-FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Neoplasma.* 2011; 58(2): 135-9.
49. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract.* 2005; 14: 155-160.
50. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, Pérez-Castejón MJ, Jiménez-Vicioso A, Lapeña L, González A, et al. Clinical utility of FDG PET in unknown primary tumors. Annual Meeting of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Amsterdam. *Eur J Nucl Med.* 2003; 30: S227.
51. Fülöp M, Kásler M, Remenár E, Lengyel Z, Borbély K. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol.* 2012; 56(2): 84-97.
52. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. 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.* 2011; 33: 935-40.
53. Moller AK. 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: A literature review. *Oncologist.* 2011; 16(4): 445-51.
54. Hu YY, Liang PY, Lin XP, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for the detection of primary tumors metastasizing to lymph nodes of the neck. *Ai Zheng.* 2009; 28: 312-7.
55. Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. *Nucl Med Commun.* 2007; 28: 365-71.
56. Wong WL, Sonoda LI, Gharpuray A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers: An audit and review of published studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; 24: 190-5.
57. Keller F, Psychogios G, Linke R, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: Comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head and Neck.* 2011; 33: 1569-75.

58. Kimberly JK, Pierre L, Min Y. Positron emission tomography in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *PET Clin.* 2012; 7: 443-52.
59. Yoshino N, Yamauchi S, Hino, M, Ohaki Y, Koizumi K, Shimizu K. Metastatic thoracic lymph node carcinoma of unknown origin on which we performed two kinds of immunohistochemical examinations. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 12(4).
60. Natoli C, Ramazzotti V, Nappi O, Giacomini P, Palmeri S, Salvatore M, et al. Unknown primary tumors. *Biochem Biophys Acta.* 2011; 1816(1): 13-24.
61. Pérez P, López S. Metástasis de primario desconocido. *Cuad Cir.* 2005; 19: 83-90.
62. Cantos SIB, Sánchez RA, Maximiano AC, Hurtado NA, Sánchez YMR. Carcinoma de origen desconocido: Diagnóstico y manejo terapéutico. *Oncología.* 2006; 29(3): 95-106.
63. Insuasty J. Metástasis de origen desconocido. *Med UIS.* 1997; 11(1): 18-23.
64. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumors (CUP-NET) using 68Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 67-77.