



CrossMark

ORIGINAL ARTICLE

THE ROLE OF ¹⁸FDG PET/CT IN EVALUATION OF UNKNOWN
PRIMARY TUMORSZNAČAJ ¹⁸FDG PET/CT U OTKRIVANJU PRIMARNOG TUMORA
NEPOZNATE LOKALIZACIJEBogdan Marković¹, Dragana Šobić Šaranović²¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beogradu, Srbija² Centar za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Correspondence: bogdan.markovic94@gmail.com

Abstract

Introduction: An unknown primary tumor (UPT) is defined as a biopsy-proven malignancy whose anatomic origin remains unidentified after diagnostic evaluation. The estimated incidence of unknown primary tumors is 2-7% of all malignancies.

Aim: The aim of this study was to determine the role of ¹⁸FDG PET/CT in the evaluation of primary tumor and its influence on therapeutic management.

Material and methods: This retrospective study included 56 patients, which were examined in the PET center of Center for Nuclear Medicine (Clinical Center of Serbia), from May 2011 until September 2017. Examinations using ¹⁸FDG on PET/CT system were done on all patients using a 64 slice Biograph True 64 PET/CT hybrid imaging system (Siemens Medical Solutions, USA). Image acquisition was done at least 60 minutes after applying the radiopharmaceutical (¹⁸FDG), which have been applied after proper preparation of each patient.

Results: The primary site of tumor was found in 23 (41%) patients, which is a statistically significant value 23/56, χ^2 1.78, $p < 0.05$.

Conclusion: Considering the acquired results, ¹⁸FDG PET/CT represents a significant advancement when it comes to non-invasive diagnostics of UPT.

Keywords:unknown primary tumor,
PET/CT,
¹⁸FDG

Sažetak

Uvod: Tumori nepoznatog porekla čine grupu malignih tumora kod kojih postoji patohistološka verifikacija prisustva metastaze u bioptiranom materijalu, ali koji, i pored primene standardnih dijagnostičkih procedura, kliničkih i laboratorijskih ispitivanja, ostaju nepoznatog primarnog porekla. Ovi tumori čine 2-7% svih malignih tumora.

Cilj: Cilj našeg istraživanja bio je da se razmotri koju ulogu imaju pozitronska emisiona i kompjuterizovana tomografija (PET/CT sken) sa 18-fluorodeoksiglukozom (¹⁸FDG) u cilju otkrivanja lokalizacije primarnog tumora kod pacijenata kod kojih je prethodno biopsijom utvrđeno postojanje metastaze tumora nepoznatog primarnog porekla.

Materijal i metode: U retrospektivnu studiju je uključeno 56 pacijenata koji su pregledani u PET centru Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije u periodu od maja 2011. do septembra 2017. godine. Pregledi sa ¹⁸FDG na PET/CT sistemu su učinjeni na 64-slajsnom *Biograph True 64 PET/CT* hibridnom imidžing sistemu (*Siemens Medical Solutions USA Ing.*) kod svih bolesnika. Akvizicija slike je urađena najmanje 60 min nakon aplikacije radiofarmaka (¹⁸FDG), koja je izvršena nakon adekvatne pripreme svakog od bolesnika.

Rezultati: Lokalizacija primarnog tumora utvrđena je kod 23 pacijenata (41%), što čini statistički značajnu vrednost 23/56, χ^2 1,78; $p < 0,05$.

Zaključak: Imajući u vidu dobijene rezultate, ¹⁸FDG PET/CT predstavlja značajan pomak u neinvazivnoj dijagnostici primarnog tumora nepoznatog porekla.

Ključne reči:

tumori nepoznatog porekla, PET/CT, ¹⁸FDG

Uvod

Tumori nepoznatog porekla čine grupu malignih tumora kod kojih postoji patohistološka potvrda prisustva metastaze u bioptiranom materijalu, ali koji, i pored primene standardnih dijagnostičkih procedura, kliničkih i laboratorijskih ispitivanja, ostaju nepoznatog primarnog porekla. Da bi maligni tumor svrstali u grupu tumora nepoznatog primarnog porekla on mora da ispuni kriterijume kao što su: histološki potvrđena metastaza anatomske nepoznatog porekla kod pacijenta kod koga su sprovedena detaljna klinička ispitivanja, provera funkcije jetre i bubrega, urađena analiza krvi uključujući i tumor markere, radiografija grudnog koša, magnetna rezonanca (MRI), kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena i karlice, ultrazvuk abdomena i karlice, kao i specifična ispitivanja: mamografija kod žena i antigen specifičan za prostatu (PSA) kod muškaraca (1).

Ovi tumori čine 2-7% svih malignih tumora. U 15-25% slučajeva primarno poreklo tumora ostaje nepoznato, čak i nakon istraživanja sprovedenih *post mortem*. Ova istraživanja su pokazala da su pluća i pankreas mesta primarnog tumora u skoro 50% slučajeva dokazanih *post mortem* (2).

Utvrđivanje primarnog porekla tumora je, pre svega, značajno za pacijente u cilju postavljanja pravovremene dijagnoze i određivanja adekvatne terapije. Karakteristično za ove tumore je da se simptomi bolesti najpre javljaju usled prisustva metastaza (1).

Positronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanim tomografijom korišćenjem radiofarmaka ¹⁸F fluorodeoksiglukoze (¹⁸FDG PET/CT) je morfofunkcionalna nuklearnomedicinska imidžing metoda koja kombinuje metaboličke i anatomske informacije i koja, zbog visoke senzitivnosti, može biti od velike pomoći u detekciji i lokalizaciji primarnog tumora.

Ova dijagnostička metoda uspešno može da se primenjuje u proceni proširenosti i praćenju različitih solidnih tumora (3) i ima značajno veću tačnost u proceni proširenosti tumora, kao i značajan efekat na određivanje terapije u odnosu na CT (4,5). Dokazano je da ¹⁸FDG PET/CT ima značajnu ulogu u detektovanju primarnog tumora nepoznatog porekla sa pozitivnim metastazama u vratnim žlezdama i kasnijem planiranju odgovarajuće terapije (6-9).

Cilj našeg istraživanja bio je da se proceni uloga ¹⁸FDG PET/CT pregleda u otkrivanju lokalizacije primarnog tumora nepoznatog porekla kod pacijenata kod kojih je prethodno biopsijom utvrđeno postojanje metastaze.

Materijal i metode

U retrospektivnu studiju je uključeno 56 pacijenata koji su pregledani u PET centru Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije u periodu od maja 2011. do septembra 2017. godine.

Pregledi ¹⁸FDG PET/CT su učinjeni na 64-slajsnom *Biograph True 64 PET/CT* hibridnom skeneru (*Siemens Medical Solutions USA Ing.*) kod svih bolesnika posle adekvatne pripreme. Od bolesnika je traženo da gladaju najmanje 6 sati pre intravenske aplikacije radiofarmaka u dozi od 5,5 MBq po kilogramu telesne težine. Nivo glukoze u krvi nije smeo da pređe vrednost od 11 mmol/l. Akvizicija slike je obavljena najmanje 60 minuta nakon aplikacije radiofarmaka. Niskodozna multislajсна kompjuterizovana angiografija (MDKT) korišćena je za korekciju atenuacije i topografsku lokalizaciju, bez aplikacije kontrastnog sredstva, sa 120 kV i 45 mAs, debljine slajsa 5 mm, korišćen je *pitch* 1,5, sa vremenom rotacije 0,5s je prethodio akviziciji PET slika. Akvizicija 3D PET slika obavljena je u "whole-body" tehnici, od baze lobanje do gornje trećine femura, sa prikupljanjem impulsa iz 7 bed pozicija u trajanju od po 3 minuta.

Prikupljeni podaci su nakon rekonstrukcije analizirani na SYNGO radnoj stanici (*Syngo 2008B, Siemens, Medical systems, Erlangen, Nemačka*) i to pojedinačno PET i CT slike, fuzione slike, kao i obrtni prikaz u 3D modu (engl. *Maximum intensity projection*). Analiza slika je obavljena kvalitativno, gde su se pozitivnim smatrale sve zone pojačanog nakupljanja radiofarmaka. Semikvantitativna analiza se bazirala na određivanju standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka (*Standardized Uptake Value - SUV* i njene maksimalne vrednosti *SUV max*), koja se računa po formuli: aktivnost u tkivu (*count/pixel/s*), pomnožena sa kalibracionim faktorom i podeljena sa aplikovanom dozom ¹⁸FDG (MBq/kg telesne mase). Specijalista nuklearne medicine, kome nisu bili poznati drugi podaci o pacijentu, procenjivao je snimke semikvantitativno.

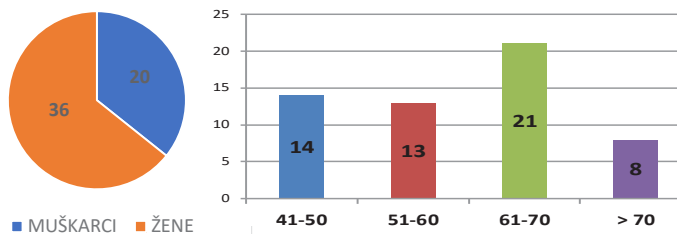
Kod PET/CT je kriterijum za zaključivanje da se radi o malignoj promeni bio *SUV* veći od 2,5.

U statističkoj analizi rezultata su za procenu statističke značajnosti dobijenih rezultata ¹⁸FDG PET/CT u utvrđivanju primarne lokalizacije tumora korišćene demografske i deskriptivne metode, kao i Hi-kvadrat test.

Rezultati

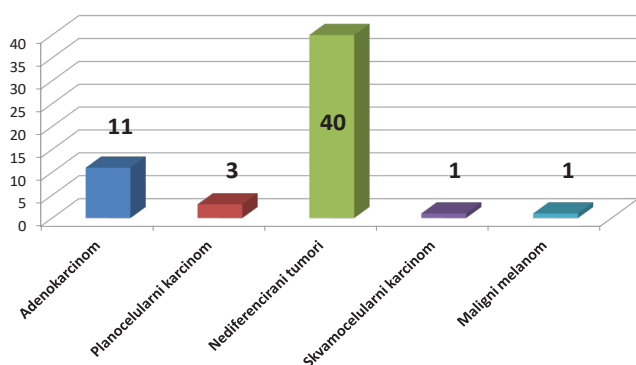
Demografski i kliničko-patološki podaci su deskriptivno prikazani.

Među ispitanicima su preovladavale osobe ženskog pola, a najveći broj ispitanika bio je u sedmoj deceniji života (*slika 1*).



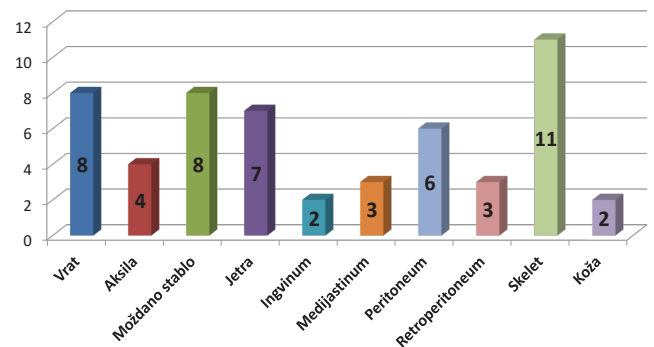
Slika 1. Demografski podaci ispitanika

U patohistološkom nalazu preovladavali su nediferencirani tumori (40), a na drugom mestu je adenokarcinom (11). Planocelularni karcinom je bio zastupljen u 3 slučaja, a skvamocelularni karcinom i maligni melanom otkriveni su u po jednom slučaju (*grafikon 1*).



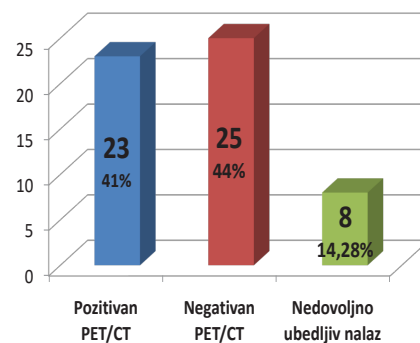
Grafikon 1. Patohistološki nalaz bioptiranog materijala

Metastaze su histološki potvrđene u bioptiranom materijalu sa sledećih lokalizacija: skeleta (11), predela vratnih žlezdi (8), moždanog stabla (8), jetre (7) i peritoneuma (6) (*grafikon 2*).



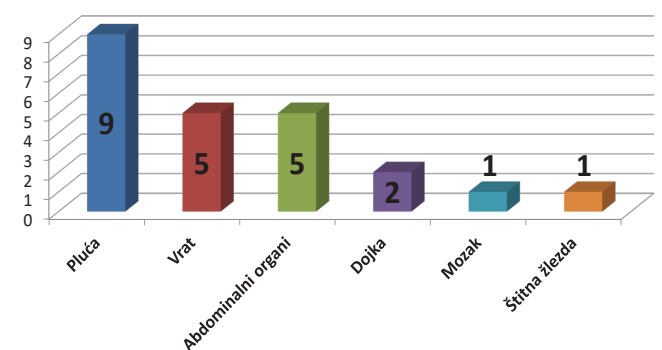
Grafikon 2. Lokalizacija bioptiranog materijala

Rezultati su pokazali da je kod 23 pacijenta (41%) nalaz PET/CT nakon aplikacije ¹⁸FDG prikazao lokalizaciju primarnog tumora koji je histološki potvrđen. Kod 25 pacijenata (44%) nalaz PET/CT nakon aplikacije ¹⁸FDG nije potvrdio lokalizaciju primarnog tumora, a kod 8 pacijenta (14,28%) nalaz je bio nedovoljno ubedljiv (*grafikon 3*).



Grafikon 3. Rezultati ¹⁸FDG PET/CT

Nakon izvršenog snimanja ¹⁸FDG PET/CT najčešće utvrđena lokalizacija primarnog tumora bila su pluća (9 pacijenata). Na drugom mestu bila je regija vrata, gde je lokalizacija primarnog tumora utvrđena kod 5 pacijenata. Treća najčešća lokalizacija bili su abdominalni organi (3 pacijenta) (*grafikon 4*).



Grafikon 4. Lokalizacija primarnog tumora utvrđena ¹⁸FDG PET/CT

U statističkoj analizi očekujemo da rezultat testa bude ili pozitivan ili negativan, pa sve rezultate prikazujemo tabelarno, u dve grupe, s tim da sumnjive rezultate prikazujemo u grupi sa negativnim rezultatima (**tabela 1**).

Tabela 1. Vrednosti aminotransferaza ispitanika po otpustu

	pozitivni	negativni	ukupno
izmereni (O)	23	33	56
očekivani (E)	28	28	56

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E} = 1,78; p < 0,05$$

Broj pacijenata kod kojih je utvrđena primarna lokalizacija tumora statistički je značajan (23/56, χ^2 1,78; p < 0,05).

Diskusija

Dobijeni rezultati u našem istraživanju uglavnom se poklapaju sa podacima iz literature. Pozitivan nalaz ¹⁸FDG PET/CT se u objavljenim radovima kreće i do 50%. Imidžing sa ¹⁸FDG na PET/CT hibridnom sistemu predstavlja veoma korisnu neinvanzivnu proceduru koja zauzima značajno mesto u dijagnostici primarnih tumora nepoznatog porekla.

Kada se dobije pozitivan nalaz na ¹⁸FDG PET/CT neophodno je uraditi biopsiju da bi se izbegao lažno pozitivan nalaz (10). Orofarinks i pluća su dva najčešća mesta sa lažno pozitivnim nalazima (11). U našem istraživanju nedovoljno ubedljiv nalaz bio je kod 8 pacijenata (14,28%).

Upoređujući lokalizaciju primarnog tumora, utvrđenu ¹⁸FDG PET/CT, vidimo da se naši rezultati poklapaju sa brojnim objavljenim studijama (12-15). U svima njima najčešća lokalizacija primarnog tumora bila su pluća. U nekim studijama, međutim, iako je najčešća lokalizacija primarnog tumora utvrđena ¹⁸FDG PET/CT bila u plućima, zbog heterogenosti regije nije bilo moguće direktno postaviti dijagnozu lokalizacije primarnog tumora (15).

Zaključak

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je ¹⁸FDG PET/CT korisna metoda u otkrivanju lokalizacije primarnog tumora kod kojih je prethodno dokazana metastaza tumora u bioptiranom materijalu.

Literatura

1. Saidha NK, Ganguly M, Sidhu HS, Gupta S. The Role of ¹⁸FDG PET/CT in Evaluation of Unknown Primary Tumours. *Indian J Surg Oncol* 2013 Sep; 4(3): 236-241.
2. Pavlidis N. Cancer of unknown primary biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 14 2003: iii 111-iii 118.
3. Poeppel TD, Krauze BJ, Heusner TA et al. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 2009; 70:382-392.

4. Ficher B, Lassen U, Mortensen J et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET/CT. *N Engl J Med* 2009; 361:32-39.
5. Lardinois D, Weder V, Hany TF et al. Staging of non-small-cell lung cancer with intergrated positron emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500-2507.
6. Johansen J, Buus S, Loft A et al. Prospective study of ¹⁸FDG-PET in detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from unknown primary tumor. Results from the DAH-ANCA-13 study. *Head Neck* 2008; 30:471-478.
7. Keller F, Psychogios G, Linke R et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: Comparasion between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head neck* 2011; 33:1569-1575.
8. Roh JL, Kim JS, Lee JH et al. Utility of combined (18) F-fluorodeoxyglucosae-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral oncol* 2009; 45:218-224.
9. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucosae-positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101:2641-2649.
10. Fletcher JW, Đulbegović B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of ¹⁸F – FDG PET/CT in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
11. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19:731-744.
12. Thomas C. Kwee, Sandip Basu, Gang Cheng and Abass Alavi ; FDG PET/CT in carcinoma unknown primary ; 2010; 37(3):635-644.
13. Karapolat I, Kumanloglu K. Impact of FDG PET/CT for the Detection of Unknown Primary Tumors in Patients with Cervical Lymph Node Metastases. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2012; 21(2):63-68.
14. Moller AKH, Loft A, Berthelsen AK et al. A Prospective Comparasion of ¹⁸F-FDG PET/CT and CT as Diagnostic Tools to Identify the Primary Tumor Site in Patients with Extracervical Carcinoma of Unknown primary Site. *Oncologist* 2012; 17:1146-1154.
15. Yaylali O, Kirac FS, Yuksel D. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of unknown primary malignancy: a retrospective study. *Turk J Med Sci* 2016; 46:474-482.