CASO CLÍNICO

Estudio de imágenes PET con Flúor¹⁸-Desoxiglucosa (F¹⁸FDG) en evaluación de elevación de marcador tumoral CA 19-9 en paciente con cistoadenocarcinoma mucinoso de páncreas

José A Canessa G¹, Jorge A. Larach K², Teresa Massardo V¹, Juan Parra Z², Josefina Jofré M¹, Patricio González E¹, Bernardo Morales C³, Pamela Humeres A¹, Paulina Sierralta C¹, Rodrigo Galaz B^{1a}.

Fluorodeoxyglucose F¹⁸ positron emission tomography imaging (F¹⁸ FDG) for the assessment of rising levels of serum CA 19-9 in pancreatic mucinous cystadenocarcinoma. Report of one case

We report a 38 years old female patient with a pancreatic mucinous cystadenocarcinoma. She presented at the onset with a peritoneal rupture that required emergency surgery. Five months later, the patient was subjected to a segmental pancreatectomy and splenectomy. One year later, the patient had a serious gastric bleeding secondary to a gastric ulcer. Due to a persistent increase in her CA 19-9 levels, a Positron Emission Tomography (PET) functional imaging with fluorine 18-deoxyglucose (F¹⁸FDG) was done. It showed an intense focal hypermetabolism in the gastric wall reported as a secondary tumour location. The patient was subjected to a total gastrectomy and Roux en Y anastomosis, with a good outcome. The pathological study confirmed the presence of a metastasis of an adenocarcinoma in the gastric wall. The relative value of CA 19-9 markers and FDG PET in pancreatic and gastric carcinomas is discussed (Rev Méd Chile 2004; 132: 347-52).

(Key Words: CA-19-9 antigen; Pancreatic neoplasms; Tomography, emission-computed)

Recibido el 17 de junio, 2003. Aceptado en versión corregida el 11 de diciembre, 2003.

¹Centro PET de Imágenes Moleculares, Hospital Militar de Santiago, ²Servicio de Cirugía Equipo Digestivo Alto y ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Dirección de Previsión de Carabineros de Chile, Dipreca, Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico

Correspondencia a: Dr. José A Canessa G. Centro PET de Imágenes Moleculares, Hospital Militar de Santiago, Holanda 050, Providencia, Santiago, Chile. Teléfono: Hospital Dipreca 56-2-240-1141. E-mail: centropet@hosmil.cl - canessaj@hospitaldipreca.cl

La técnica no invasiva de imágenes metabólicas con tomografía de emisión de positrones (PET) y análogos de glucosa marcados con flúor¹⁸ es de reciente introducción en nuestro medio y, como en otros países, puede marcar un cambio en el manejo de pacientes oncológicos, ya que permite etapificar, reetapificar y controlar efectividad de tratamiento¹.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino de 38 años, previamente sana que debió ser operada de urgencia por una peritonitis secundaria a un posible pseudo-quiste de páncreas, infectado y roto a peritoneo. Se efectuó aseo quirúrgico y laparostomía sostenida, con evolución febril postoperatoria que requirió de 2 nuevos aseos quirúrgicos y antibioterapia por 21 días. La biopsia diferida de las paredes de la colección demostró un cistoadenoma mucinoso retroperitoneal, con tejido pancreático sin signos de malignidad en el análisis posterior. Una tomografía computada (TC) de abdomen, a los 17 días del inicio del cuadro, demostró una colección reblandecida de 20 por 25 mm hacia el contorno póstero-inferior del cuerpo y cola de páncreas, con áreas de empastamiento en planos adiposos adyacentes, que se manejó médicamente.

Dada la posibilidad de malignización de los cistoadenomas de páncreas, a los 5 meses del último aseo, se realizó una nueva TC de abdomen y pelvis que demostró formaciones de aspecto multiquístico confluentes en el contorno posterior de la cola del páncreas, de 60 por 70 mm. La paciente se sometió, posteriormente, a pancreatometomía córpore-caudal y esplenectomía, sin incidentes. La histología definitiva demostró un cistoadenoma mucinoso multilocular con focos de cistoadenocarcinoma de páncreas, de 120 por 110 por 50 mm, moderadamente diferenciado, con infiltración peripancreática y perihiliar esplénica y compromiso focal de bordes quirúrgicos en tejidos blandos retroperitoneales (Figura 1-A). Evolucionó con fistula pancreática de bajo débito, resuelta sólo con manejo conservador. La TC de abdomen y pelvis de control postoperatoria sólo mostró cierto grado de empastamiento en planos adiposos mesentéricos. La cabeza y cuerpo del

FIGURA 1-A. Estudio histológico de pieza quirúrgica pancreática. Tinción hematoxilina eosina, aumento 200x. Corresponde a una zona de la lesión quística obtenida de la región pancreática. En la pared de esta lesión se observan estructuras quísticas menores de diferentes tamaños revestidas por epitelio columnar mucosecretor de tipo neoplásico rodeadas por estroma fibrocolágeno inflamado y presencia de algunas células de tipo caliciforme con formación de yemas micropapilares y presencia de necrosis de células tumorales aisladas.

FIGURA 1-B. Estudio histológico de pieza quirúrgica gástrica. Tinción hematoxilina-eosina, aumento 40x. Corresponde a pared gástrica infiltrada por tumor de las mismas características del descrito en la Figura 1-A.

páncreas remanente se observaron de características normales.

Se mantuvo en control clínico seriado sin problemas durante el año siguiente. El marcador tumoral CA 19-9, a los 4 meses post cirugía fue de 4,7 U/L y a los 11 meses post cirugía de 60,3 U/L (valor normal hasta 33 U/L). Ante la sospecha de recidiva tumoral se realizó nueva TC que mostró una masa sospechosa en anexo izquierdo, motivo por el cual fue reintervenida, efectuándose una salpingo-ooforectomía izquierda. En la biopsia se encontró un quiste ovárico seroso sin evidencias de tejido neoplásico. Su evolución postoperatoria fue satisfactoria.

A las 10 semanas de evolución y por persistencia de CA 19-9 elevado, sin un origen definido se decidió efectuar un estudio PET con F¹⁸-desoxiglucosa. Sin embargo, la paciente tuvo que ser rehospitalizada por un cuadro de hemorragia digestiva alta, que se atribuyó al uso de antiinflamatorios no esteroidales por una sinusitis intercurrente. Una vez estabilizada, se efectuó una endoscopia digestiva alta, que demostró una úlcera gástrica angular, callosa, de 30 mm de diámetro (Figura 2), realizándose escleroterapia con buen resultado. Las biopsias informaron intensa gastritis crónica antral activa y úlcera gástrica así como *Helicobacter pylori* negativo. Se efectuó nueva TC de abdomen al mes siguiente, sin evidencias de recidiva tumoral aunque llamó la atención engrosamiento de la pared gástrica con una imagen protruyente hacia el lumen, lo que fue interpretado como secundario a la úlcera gástrica esclerosada (Figura 3). Por disponibilidad de glucosa marcada el estudio PET se pudo realizar sólo 3 meses más tarde, mediante la

inyección endovenosa de 12 mCi (444 MBq) en una cámara de emisión de positrones, PET multicristal Siemens HR+, con la paciente en normoglicemia (88 mg/dL).

El examen demostró un intenso foco hipermetabólico en relación con el estómago, con un índice de captación promedio en un corte SUV (*standardized uptake value*) de 6 (valor normal hasta 2,5), que fue compatible con una lesión maligna, probablemente primaria. Sin otras alteraciones en las imágenes de cuerpo entero incluyendo cerebro (Figura 4). Con este resultado y a los 3 años de la primera cirugía de urgencia la paciente fue sometida a gastrectomía total ampliada, anastomosis esófago-yeyunal en Y de Roux y adrenalectomía izquierda. El estudio anátomo-patológico definitivo concluyó una metástasis intraparietal gástrica por adenocarcinoma tubular, moderadamente diferenciado, con infiltración de la mucosa gástrica, la que se observó ulcerada, con compromiso submucoso, muscular propio y tejido conectivo subseroso, alejado del borde quirúrgico, con aspecto morfológico similar al previo y metástasis linfonodal perigástrica de adenocarcinoma (G3: 11 de 35 linfonodos positivos). Además, había gastritis congestiva y erosiva difusa moderada. La glándula suprarrenal izquierda estaba indemne (Figura 1-B).

La paciente evolucionó con un postoperatorio sin incidentes y por decisión del Comité Oncológico del Hospital se derivó a quimioterapia con gemcitabina (Gemzar®, Eli Lilly) completando 6 ciclos sin inconvenientes. A los 7 meses de la última cirugía la paciente se encuentra en buenas condiciones, sin mayores limitaciones físicas. Su último control de CA

FIGURA 2. Endoscopia digestiva alta. Úlcera gástrica angular, callosa, de 3 cm de diámetro.

FIGURA 3. Tomografía computada abdominal. Pared gástrica engrosada, con lesión protruyente hacia el lumen. Resto sin alteraciones de significación.

FIGURA 4. Estudio PET con F¹⁸-Flúorodeoxiglucosa (FDG). Imágenes de cuerpo entero en planos coronal, sagital y transaxial. Intenso foco hipermetabólico anormal en región gástrica, que se observa en las tres proyecciones.

19-9 fue de 3,1 U/mL, con una TC de abdomen y pelvis sin evidencias de recidiva tumoral. La paciente está en plan de control médico cada 3 meses con determinación de CA 19-9.

DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas tiene una elevada mortalidad². Entre sus diversos tipos histológicos, las lesiones quísticas de tipo maligno (cistoadenocarcinomas mucinosos), como es el caso presentado, son de baja frecuencia. Estos tumores tienen mayor incidencia en mujeres de edad media y se localizan, especialmente, en el cuerpo distal y en la cola del páncreas. Muchos son malignos al momento del diagnóstico o tienen un elevado potencial de malignización³. Uno de los principales retos diagnósticos en estos pacientes es la diferenciación entre lesiones benignas, cuyo manejo es expectante, y las lesiones neoplásicas, que deben ser extirpadas quirúrgicamente⁴. Una de las herramientas diagnósticas más útiles es la medición de niveles de antígeno CA 19-9 en el líquido del quiste, el cual es inespecífico; así como algunas características imagenológicas del tumor⁵. Sin embargo, la mayoría de estos tumores se diagnostican correctamente sólo después de la cirugía, con el estudio histopatológico de la pieza operatoria. En la mayor serie publicada, un estudio con 378 pacientes, 94% se operaron y menos de 30% fueron correctamente diagnosticados antes de la cirugía⁶.

El CA 19-9 es un antígeno monoclonal generado contra una línea de células de carcinoma colónico que detecta una glucoproteína mucinosa (monosialogangliósido) presente en diferentes estirpes celulares de tumores gastrointestinales, especialmente de páncreas (70-90%), colon (20-40%), vía biliar y estómago (20-40%). En cáncer de páncreas, los niveles de CA 19-9 tienen especial valor pronóstico en la evaluación de respuesta terapéutica y en la detección de recidivas⁷⁻¹⁰.

En cáncer gástrico, la determinación de niveles de CA 19-9 no tiene mayor valor diagnóstico, ya que su sensibilidad en tumores no metastásicos es baja. Por otro lado, existe una diversidad de situaciones clínicas benignas que cursan con elevación de grado variable de los niveles séricos de CA 19-9. Entre las más frecuentes se cuentan pancreatitis crónica, cirrosis hepática y colangitis. También se han comu-

nicado casos esporádicos de neoplasias extradigestivas productoras de CA 19-9 (carcinomas bronquio-alveolares, ureterales, renales, paragangliomas, teratomas y tiroideos indiferenciados)^{11,12}.

La tomografía de emisión de positrones (PET) con flúor¹⁸ desoxiglucosa (FDG) es una técnica de imágenes no invasiva, que permite evaluar el metabolismo celular de glucosa, el que se encuentra aumentado, en grado variable, en la gran mayoría de las neoplasias, entre ellas las de páncreas y estómago^{1,13-15}. En páncreas, se ha estudiado su utilidad en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas, como pancreatitis crónica y tumores quísticos benignos y tumores malignos, en conjunto con las imágenes de tomografía computada, niveles de CA 19-9 y más recientemente ultrasonido endoscópico¹⁶⁻¹⁸. La captación de FDG por los tumores de páncreas es mayor que la de las pancreatitis crónicas o de lesiones benignas. Los carcinomas pancreáticos tienen alta tasa de utilización de glucosa y de expresión del transportador de glucosa glutatión -1 (GLUT-1). Su sensibilidad promedio para diferenciar lesiones benignas de malignas es 92%, con especificidad media de 82%. Para el diagnóstico diferencial se puede utilizar una medición del grado de captación de glucosa por la lesión mediante el *standardized uptake value* (SUV). Se ha descrito que valores sobre 2,5 o marcadamente mayores son compatibles con tejido maligno. Es importante inyectar a estos pacientes en normoglicemia. Se ha demostrado que el PET-FDG es útil para evaluar recurrencia local y metástasis a distancia. Hay evidencias de que tiene valor, además, en el control y evaluación terapéutica^{19,20}. Los estudios con PET-FDG son útiles, por otra parte, para detectar un nuevo tumor primario en el paciente. Debe destacarse que se ha demostrado captación de fluorodesoxiglucosa en estómago normal y en algunas patologías benignas como gastritis crónica y enfermedad de Menetrier^{21,22}, que podría ser causa de error de interpretación, aunque la menor intensidad y el carácter difuso de esta captación permitiría diferenciarla de la captación focal e intensa descrita en las neoplasias malignas primarias o metastásicas, como es el caso que se discute.

En el presente caso, el estudio con PET-FDG fue útil para reconocer un sitio no sospechado de recidiva tumoral, en el estómago, el cual, además, muy posiblemente fue el causante de la complicación con hemorragia digestiva alta.

REFERENCIAS

1. GONZÁLEZ P, MASSARDO T, CANESSA J, HUMERES P, JOFRÉ MJ. Aplicaciones clínicas del PET. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 569-79.
2. GOLD EB, GOLDIN SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 67-91.
3. COMPAGNO J, OERTEL JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 573-80.
4. GRIESHOP NA, WIEBKE EA, KRATZER SS, MADURA JA. Cystic neoplasms of the pancreas. *Am Surg* 1994; 60: 509-14.
5. SPERTI C, PASQUALI C, GUOLO P, POLVEROSI R, LIESSI G, PEDRAZZOLI S. Serum tumors markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors. *Cancer* 1996; 78: 237-43.
6. LE BORGNE J, DE CALAN L, PARTENSKY C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multi-institutional retrospective study of 398 cases. *Ann Surg* 1999; 230: 152-61.
7. KIM HJ, KIM MH, MYUNG SJ, LIM BC, PARK ET, YOO KS ET AL. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer. Analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1941-6.
8. HEINEMANN V, SCHERMULY MM, STIEBER P, SCHULZ L, JUNGST D, WILKOWSKI R ET AL. CA 19-9: A predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Res* 1999; 19: 2433-5.
9. RITTS RE, PITT HA. CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 93-101.
10. HAMMEL P. Role of tumor markers in the diagnosis of cystic and intraductal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 791-801.
11. ISHIGAMI S, NATSUGOE S, HOKITA S, CHE X, TOKUDA K, NAJAKO A ET AL. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 41-4.
12. KOCHI M, FUJII M, KANAMORI N, KAIGA T, KAWAKAMI T, AIZAKI K ET AL. Evaluation of serum CEA and CA 19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; 3: 177-86.
13. DELBEKE D, ROSE DM, CHAPMAN WC, PINSON CW, WRIGHT JK, BEAUCHAMP RD ET AL. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1784-91.
14. VALINAS R, BARRIER A, MONTRAVERS F, HOUY S, TALBOT JN, HUGUIER M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for characterization and initial staging of pancreatic tumors. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 888-92.
15. STAHL A, OTT K, WEBER WA, BECKER K, LINK T, SIEWERT JR ET AL. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 288-95.
16. PAPOS M, TAKACS T, TRON L, FARKAS G, AMBRUS E, SZAKALL S JR ET AL. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 197-201.
17. SPERTI C, PASQUALI C, CHIERICHETTI F, LIESSI G, FERLIN G, PEDRAZZOLI S. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001; 234: 675-80.
18. MERTZ HR, SECHOPOULOS P, DELBEKE D, LEACH SD. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 367-71.
19. ZIMNY M, SCHUMPELICK V. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the differential diagnosis of pancreatic lesions. *Chirurg* 2001; 72: 989-94.
20. MAISEY NR, WEBB A, FLUX GD, PADHANI A, CUNNINGHAM DC, OTT RJ ET AL. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. *Br J Cancer* 2000; 83: 287-93.
21. KATO T, TSUKAMOTO E, SUGINAMI Y, MABUCHI M ET AL. Visualization of normal organs in whole body FDG-PET imaging. *Kaku Igaku* 1999; 36: 971-7.
22. SHREVE PD, ANZAI Y, WAHL RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999; 19: 61-77.