



Volumen 15, Número6, Agosto 2004

Resúmenes SIIC

DESCRIBEN LAS VENTAJAS DE LA APLICACION DE LA GENETICA EN ONCOLOGIA CLINICA

Boston, EE.UU.

Los avances en la aplicación de la genética para las neoplasias en oncología clínica tienen profundas implicancias para el desarrollo de nuevas drogas, el diseño de estudios clínicos y la planificación del tratamiento durante el manejo rutinario del paciente.

New England Journal of Medicine 350(18): 1814-1816, Abr 2004

Autores:

Ramaswamy S

Institución/es participante/s en la investigación:

Center for Cancer Research, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

Título original:

[Translating Cancer Genomics into Clinical Oncology]

Título en castellano:

Aplicación de la Genética para las Neoplasias en Oncología Clínica

La medicina clínica se encuentra en una revolución, la cual está dada por la progresiva comprensión del genoma humano y los avances en la biotecnología molecular. Esta evolución promete transformar la práctica clínica desde las determinaciones de riesgo basadas en la población y en el tratamiento empírico hacia un modelo individualizado y predictivo basado en la clasificación molecular de la enfermedad y en la terapia dirigida. La expectativa se basa, por supuesto, en que los abordajes personalizados del cuidado médico incrementen la eficacia del tratamiento, con disminución de su toxicidad y costo. En ningún área esta transformación es más evidente que en la oncología. El cáncer es una enfermedad compleja y la taxonomía actual de las neoplasias, fundamentalmente basada en la histopatología, incluye más de 200 entidades distintas provenientes de diferentes tipos de células. Por otra parte, los tumores presentan mutaciones somáticas y cambios epigenéticos, la mayoría de los cuales son específicos de las neoplasias individuales; estas anomalías moleculares influyen en la expresión de los genes que controlan el crecimiento tumoral, su invasividad, el potencial metastásico y su respuesta o resistencia a la quimioterapia. Es probable que la complejidad genética del cáncer explique la diversidad clínica de los tumores histológicamente similares, aunque el estudio de esta diversidad ha resultado difícil con los métodos tradicionales; la investigación más adecuada consiste en la evaluación de un gen por vez. Sin embargo, el advenimiento de la microtecnología por ADN permite la determinación cuantitativa de complejos de expresión multigénica de los patrones en el cáncer. La microtecnología por ADN muestra grupos de polímeros de ácidos nucleicos inmovilizados sobre una superficie sólida como prueba de las secuencias genéticas. Las microtécnicas, de uso relativamente sencillo, proporcionan determinaciones de la expresión genética para miles de genes simultáneamente y pueden ser aplicadas a un gran número de muestras en paralelo. Los perfiles de expresión genética obtenidos pueden ser utilizados para la clasificación molecular de las neoplasias de acuerdo a su lugar de origen, su capacidad de producir metástasis y la posibilidad de que respondan al tratamiento. Los perfiles derivados de las microtécnicas también pueden servir

de base para hipótesis sobre las vías moleculares asociadas con el cáncer. Por lo tanto, es grande el interés por crear una nueva generación de tests de diagnóstico clínicamente útiles para el cáncer a partir de los perfiles de expresión genética, los que pueden predecir adecuadamente la historia natural de un tumor y la respuesta a la quimioterapia en pacientes individuales. Las microtécnicas son excelentes elementos para el descubrimiento, y permiten a los investigadores obtener análisis sin desviaciones de la expresión genética en las muestras de tejidos, aunque algunos han cuestionado su aplicación clínica directa para el diagnóstico individualizado y para la planificación del tratamiento. A su vez, presentan un apreciable índice de fracasos y ocasionalmente muestran variabilidad significativa de las determinaciones en las replicaciones y los lotes. Otro inconveniente consiste en que en una muestra única las microtécnicas determinan miles de variables, la mayoría de ellas irrelevantes para los objetivos de evaluación clínica bajo investigación. Por lo tanto, son necesarios instrumentos estadísticos complejos y computacionales para obtener patrones informativos a partir de los datos sin procesar proporcionados por las microtécnicas. La tecnología actual requiere también tejido rápidamente congelado para el perfil de expresión genética basado en esta técnica. Por lo general, es posible para los bancos de tumores proporcionar pequeños especímenes congelados de utilidad clínica para el análisis inicial de los perfiles genéticos; no obstante, los estudios de validación con frecuencia se encuentran limitados por la disponibilidad de los tejidos, dado que los especímenes tumorales son generalmente fijados en formalina, más que congelados. Estas limitaciones plantean obstáculos considerables para el uso rutinario de las microtécnicas en el laboratorio clínico, donde los tests deben ser altamente confiables y de fácil interpretación. Una estrategia para trasladar los perfiles de los microanálisis en tests clínicos es identificar inicialmente los perfiles diagnósticos de expresión genética con microanálisis y luego validar la utilidad clínica de dichos genes, sea en forma retrospectiva o prospectiva, con el uso de una prueba única, convencional y potente, como la reacción en cadena cuantitativa de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RCPTI). Esta estrategia particular se basa en que existen pequeños grupos de genes para todas las distinciones diagnósticas interesantes; si bien esta hipótesis puede no ser válida en todos los casos, en primera instancia parece razonable. Una ventaja importante de este abordaje consiste en que determinaciones genéticas potencialmente útiles, inicialmente descubiertas en tejidos congelados con las microtécnicas, pueden ser validadas por RCPTI cuantitativa fijada en formalina, secciones tisulares embebidas en parafina, que constituyen el estándar para los estudios patológicos. Otros autores ya habían utilizado esta estrategia para identificar y validar la señal específica de expresión genética del linfoma de grandes células B difusas, que predice la respuesta a la combinación estándar de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. Su test diagnóstico de 6 genes basado en la RCPTI es independiente del Índice Pronóstico Internacional, y se agrega a la determinación clínica de la evolución probable del tratamiento. De esta manera, en estos trabajos los investigadores han efectuado un recorrido por el desarrollo de los tests clínicos de diagnóstico para el cáncer, cambiando desde la vigilancia por escala genómica de expresión genética en los tumores humanos hacia la creación de un nuevo instrumento de diagnóstico que debería insertarse fácilmente en la práctica clínica, a partir de lo cual se podrían refinar las determinaciones disponibles para la evaluación del riesgo. Este elemento predictivo estratifica poblaciones de pacientes sobre la base de baja, media o alta respuesta al tratamiento, categorías análogas a los subgrupos de pacientes definidos por las mediciones clínicas actuales. La evaluación de grandes cohortes de pacientes debería permitir el desarrollo de modelos probabilísticos para la predicción más segura de la posibilidad de respuesta a la quimioterapia en un paciente. También hay evidencias preliminares de que sería posible, con el uso de pruebas por RCPTI o microtécnicas, trabajar directamente con tejidos fijados y embebidos en parafina para descubrir nuevas señales diagnósticas. Si se demuestra que esas estrategias alternativas son posibles, dicha vía de traslado se verificará muy rápidamente. ¿Por qué esos desarrollos interesan al clínico? Con el desarrollo y la implementación de elementos de diagnóstico molecular cada vez más confiables la oncología se expande hacia una etapa de diagnóstico personalizado y de planificación del tratamiento. Si bien los tests diagnósticos clínicos han proporcionado el sustento a los agentes terapéuticos en la medicina del cáncer, el cambio se encuentra fácilmente disponible. En principio, señala el experto, debería ser posible crear elementos de diagnóstico molecular que puedan predecir la respuesta de todos los tumores humanos a los agentes únicos o a la terapia de combinación, lo cual permitiría la correspondencia del diagnóstico molecular preciso e individualizado con el tratamiento. Además, estudios previos sobre la genética del cáncer se han basado en la determinación del perfil de expresión del ARN a partir de las microtécnicas, lo que ha enseñado a tomar los complejos grupos de datos en la era de la genética. Las lecciones aprendidas a partir de esa experiencia inicial informan sobre los usos de

las técnicas más nuevas para obtener puntos de vista de la enfermedad desprovistos de sistemas moleculares. Estos avances tienen consecuencias profundas en el desarrollo de nuevas drogas, el diseño de estudios clínicos y la planificación del tratamiento durante el cuidado rutinario del paciente.

Autoevaluación de Lectura

El linfoma de grandes células B difusas puede responder a:

- A. **Ciclofosfamida.**
- B. **Doxorrubicina.**
- C. **Vincristina.**
- D. **Todas las drogas anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

NUEVA TECNICA PARA LA DETECCION DEL GANGLIO CENTINELA MAMARIO

Yamaguchi, Japón

La linfografía por tomografía computarizada resulta una alternativa diagnóstica de utilidad para la detección del ganglio centinela en las mujeres con neoplasias mamarias.

Radiology 230(2):543-552, Feb 2004

Autores:

Suga K, Yuan Y, Okada M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Radiology and Second Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi, Japón

Título original:

[Breast Sentinel Lymph Node Mapping at CT Lymphography with Iopamidol: Preliminary Experience]

Título en castellano:

Búsqueda del Ganglio Centinela Mamario con Linfografía por Tomografía Computarizada con Iopamidol: Experiencia Preliminar

Introducción

Los tumores mamarios drenan a través del sistema linfático siguiendo una vía lógica hacia niveles superiores. El estado tumoral del primer ganglio de drenaje en esta vía (ganglio centinela [GC]), encontrado a partir de los vasos linfáticos que drenan desde el tumor, parece reflejar el estadio tumoral del sistema de drenaje linfático completo. El GC es probablemente el más afectado por las metástasis; un GC negativo hace realmente improbable que otros ganglios se encuentren afectados. A partir de este concepto, la biopsia del GC mamario se realiza para identificar a los pacientes con ganglios positivos que requerirán una disección axilar y para evitar que aquellas pacientes con ganglios negativos reciban una cirugía innecesaria. Hasta el momento, la práctica local para la biopsia del GC incluye métodos linfocentellográficos o de tinción (azul), con resultados favorables para el mapeo del GC. Sin embargo, estas metodologías presentan algunas desventajas.

Por ejemplo, el marcador inyectado puede no migrar correctamente desde el sitio de inyección, lo cual depende del tamaño de la partícula de radiocoloide; los ganglios o los vasos linfáticos teñidos de azul se pueden perder en una axila de una persona obesa; los ganglios linfáticos con la mayor radiactividad y tinción azul no necesariamente serán GC; y en el GC primario con infiltración tumoral extensa, los marcadores pueden no acumularse debido a un desvío del flujo linfático. Se ha propuesto recientemente el uso potencial de la linfografía por tomografía computarizada (TC) intersticial con inyección subcutánea de iopamidol (un medio de contraste de baja osmolaridad, no iónico). El propósito del presente estudio fue evaluar el uso de esta técnica para permitir la dirección de la biopsia del GC en pacientes con cáncer de mama operable.

Materiales y métodos

Se incluyeron 17 pacientes. Sólo 2 tenían ganglios axilares palpables. Antes de realizar la linfografía, en todos los casos se efectuó TC con cortes finos o resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar en detalle las características tumorales. El diagnóstico de cáncer de mama se estableció con una punción con aguja fina guiada por ecografía. A cada paciente se le efectuó una linfografía 7 días antes de la cirugía en combinación con TC abdominal y torácica con contraste para determinar la presencia de metástasis a distancia. Se realizó cirugía conservadora de mama en 10 de estos casos, y en 7 se efectuó mastectomía radical combinada con disección de los ganglios axilares. *Linfografía por TC* La linfografía por TC intersticial se llevó a efecto mediante un detector helicoidal computarizado con 4 detectores de 0.5 mm. Cada paciente se colocó en posición supina, con los brazos hacia arriba, pero con el codo flexionado y las manos detrás de la nuca. Esta posición es similar a la quirúrgica. Una vez administrada la anestesia local, se inyectaron 2 ml de iopamidol por vía subcutánea en la región peritumoral y periareolar. El iopamidol tiene un peso molecular de 777.09 Da, y la solución tiene un contenido de yodo de 370 mg/ml, una osmolaridad de 780 mOsm/kg, viscosidad de 9.1 mPa/s y PH de 6.5-7.5. Después de la inyección se masajearon los sitios durante 30 segundos para facilitar la migración del agente de contraste a los vasos linfáticos. Se tomaron imágenes de TC de 2 mm de grosor que incluyeron a la mama y la axila; esto se realizó antes de la inyección del agente de contraste y luego, en los minutos 1, 3 y 5. El número de secciones varió entre 36 y 40 y el tiempo de adquisición osciló entre 22 y 25 segundos. Las imágenes tridimensionales (3D) se reconstruyeron de las imágenes por TC luego del contraste. La región cutánea adyacente al GC identificado se marcó con una fibra mediante la guía de la TC y el consenso de 2 observadores. La linfografía por TC se realizó en menos de 15 minutos. Finalizado este estudio, se realizó una TC de abdomen y tórax en todos los pacientes para evaluar la presencia de metástasis a distancia; se utilizaron 96 ml del agente de contraste que quedaba en la jeringa que contenía los 100 ml de iopamidol. *Cirugía* Luego de la biopsia del GC, en todos los casos se efectuó disección ganglionar axilar común, que incluyó los límites anatómicos de los niveles I-II; los ganglios del nivel I tienen ubicación lateral o debajo del borde inferior del músculo pectoral menor, y los ganglios del nivel II se encuentran ubicados en profundidad o detrás de este músculo. Para obtener la biopsia del GC los cirujanos se basaron en la vía linfática y en la anatomía ganglionar observadas en la linfografía por TC; además, utilizaron un método de tinción con azul para buscar también por esta técnica el GC. Se inyectaron 4-5 ml de una tintura azul al 5% en 4 puntos alrededor del tumor. A pacientes con múltiples GC, que drenaban desde las áreas peritumorales o areolares en la linfografía por TC, se agregó la inyección de 3-4 ml de tintura azul en el área periareolar. La biopsia se realizó 10 minutos después. En los casos de cirugía de mama conservadora, se realizó una incisión en la axila. Se investigó cada uno de los vasos linfáticos teñidos de azul, primero hacia la mama, mientras se buscaba el GC en la región axilar y luego se buscó más arriba en la axila, hasta que se resecaron todos los ganglios con tinción azul. En los casos de mastectomía, la biopsia del GC se realizó igualmente a través de la incisión de la piel en la región anterior del tórax. La localización de cada GC se comparó con la marca cutánea colocada luego de la linfografía por TC preoperatoria. Tras la biopsia del GC, se realizó una disección completa de los ganglios axilares.

Resultados

Las imágenes de la linfografía por TC mostraron un excelente realce de las vías linfáticas desde el sitio de inyección de la sustancia de contraste. Los ganglios ovales con mayores diámetros fueron fácilmente identificados en las imágenes transversales. Estas vías linfáticas se intensificaron progresivamente en el tiempo del examen, aunque el realce linfático pareció disminuir levemente luego del pico observado pocos segundos después de la inyección del contraste. En 13 de 17 pacientes, más allá de la localización del tumor primario, los vasos linfáticos de las áreas

peritumoral y periareolar drenaban por la axila y se unían, y luego terminaban en un GC axilar común en el nivel axilar I. Sin embargo, en los 4 casos restantes hubo múltiples GC directamente drenando de las distintas rutas linfáticas; 3 pacientes tuvieron 2 ($n = 2$) o 3 ($n = 1$) GC axilares en el nivel I, y 1 paciente tuvo un GC axilar en el nivel I y un GC paraesternal. Las conexiones linfáticas entre las áreas peritumorales y periareolares se visualizaron en 15 de 17 pacientes. Las diferentes vistas de las imágenes en 3D facilitaron la comprensión de la anatomía de la vía linfática y proveyeron las localizaciones correctas de los GC. En total, a lo largo del drenaje de los vasos linfáticos desde el sitio de inyección, un total de 22 GC fueron identificados en estas 17 pacientes. El diámetro de los GC osciló entre 3.4 y 36.4 mm (diámetro promedio, $7.5 \text{ mm} \pm 7.5$). En la cirugía, los GC se identificaron fácilmente y se resecaron con las guías de las marcas cutáneas y la linfografía por TC en todas las pacientes, incluidas 3 con axilas con alto contenido adiposo. En los 4 casos con GC múltiples, incluyendo un GC paraesternal, el GC correspondiente se encontró a lo largo de los vasos linfáticos teñidos con azul. El GC se tiñó más intensamente con el azul, aunque 1 a 3 nódulos distantes más teñidos de azul fueron encontrados en cada paciente. Sin embargo, en las 4 pacientes con un GC intensificado en la linfografía por TC, el GC y los otros ganglios distantes no mostraron ninguna tinción azul. En total, en cada paciente, se resecaron entre 16 y 25 ganglios linfáticos. El análisis histológico no reveló metástasis en ninguno de los GC resecados y tampoco en los ganglios distantes de 12 de las 17 pacientes. De todas maneras, 1 paciente con un GC bien intensificado en la linfografía por TC tuvo micrometástasis ($< 2 \text{ mm}$). En los 4 pacientes con GC no realzados y redirección del flujo linfático en la linfografía por TC, los GC estaban casi completamente reemplazados por tejido tumoral, con múltiples ganglios distales positivos.

Análisis

La linfografía por TC permitió la localización exacta de los GC, aun en aquellas pacientes con flujo linfático redireccionado hacia los ganglios linfáticos consiguientes. Las imágenes topográficas en 3D facilitaron la percepción y comprensión de la anatomía de las vías linfáticas y proveyeron la localización correcta de los GC. En la cirugía, los GC marcados mediante la linfografía fueron identificados fácilmente; las localizaciones y las rutas de drenajes coincidieron con las observadas en la linfografía por TC, por lo que esta técnica parece tener un excelente potencial en el mapeo preoperatorio del GC para la biopsia del GC mamario. Si bien la sonda gamma, otro método disponible actualmente, demuestra resultados favorables, esta metodología presenta algunas fallas en la obtención de las biopsias del GC. Por otra parte, la linfocentellografía presenta como desventajas una escasa resolución espacial y la carencia de una delimitación anatómica y geométrica. La excelente visualización de la conexión directa entre el primer ganglio linfático y su vaso linfático aferente es importante para determinar el verdadero GC, incluso cuando los ganglios distantes adyacentes estén intensificados de modo variable debido al derramamiento del iopamidol, como se observó en estos pacientes. Para la biopsia del GC, la diferenciación exacta entre éste y los ganglios distantes es importante, dado que la focalización en varios ganglios para la evaluación histológica incrementa la exactitud diagnóstica. La glándula mamaria compone, en cierto sentido, una unidad biológica única con la piel, debido a su origen embriológico del ectodermo. El drenaje linfático de la glándula mamaria en casi su totalidad y el de la piel subyacente usualmente comparte un camino común centrífugo hacia los mismos ganglios axilares. Esto explica la unión de los vasos linfáticos de drenaje de las áreas periareolares y peritumorales y el drenaje consiguiente en un GC axilar común en la mayoría de los pacientes de este estudio. No obstante, los tumores mamarios ubicados a nivel medio pueden drenar en las cadenas paraesternales mamarias internas. El iopamidol parece penetrar fácilmente en los vasos linfáticos a través de los espacios presentes en las linfangiolas terminales del espacio intersticial, de modo similar a otras sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular. La relativa larga duración del realce logrado con iopamidol puede deberse a una transición lenta y secuestro del iopamidol en los sinusoides ganglionares. El excelente realce del GC puede deberse a una mayor compartimentación en este ganglio causada por una restricción directa del flujo de iopamidol. El masaje de los sitios de inyección facilita la migración y la acumulación ganglionar de iopamidol; este procedimiento es ventajoso para disminuir el tiempo del estudio. En conclusión, la linfografía por TC con iopamidol parece ser clínicamente aplicable para el mapeo del GC mamario. Se necesitan mayores estudios para determinar la efectividad clínica de la linfografía por TC respecto de las centellografías o los métodos de tinción con azul.

Autoevaluación de Lectura

¿Por qué se elige el iopamidol como sustancia de contraste en la linfografía por TC para detección del ganglio centinela en el cáncer de mama?

- A. Porque permite su inyección por vía endovenosa.
- B. Por su menor frecuencia de reacciones alérgicas.
- C. Porque tiene menor peso molecular, lo que permite su rápida difusión linfática.
- D. Por su mayor peso molecular.

Respuesta Correcta

CARACTERISTICAS DE LOS TUMORES CARCINOIDES HEPATICOS PRIMARIOS

Melbourne, Australia

Los tumores carcinoides hepáticos primarios son lesiones poco comunes cuya resección quirúrgica generalmente es curativa.

HPB 6(1): 13-17, 2004

Autores:

Nikfarjam M, Muralidharan V y Christophi C

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, University of Melbourne, Austin Hospital, Melbourne, Australia

Título original:

[Primary Hepatic Carcinoid Tumours]

Título en castellano:

Tumores Carcinoides Hepáticos Primarios

Introducción

Los carcinoides son los tumores endocrinos gastrointestinales más comunes, cuyas metástasis con frecuencia comprometen el hígado. Los carcinoides hepáticos primarios son excepcionales, sin embargo, deben ser diferenciados de las metástasis de origen gastrointestinal para instituir el tratamiento. En la presente reseña los autores analizan la bibliografía sobre el tema y destacan las características específicas que ayudan al diagnóstico, las opciones terapéuticas y los resultados obtenidos.

Incidencia y etiología

Los tumores carcinoides hepáticos primarios representan del 1% al 2% de todas las neoplasias gastrointestinales, con metástasis en el 5% al 10% de los casos. Las localizaciones principales de la enfermedad primaria comprenden apéndice (35%), intestino delgado (25%) y recto (12%). Estas lesiones se originan en las células neuroendocrinas (APUD), presentes en el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, con mayores concentraciones en apéndice e intestino delgado. El páncreas contiene una gran cantidad de estas células, mientras que en el hígado normalmente no se encuentran. De acuerdo con tres teorías propuestas, el origen de los

carcinoides hepáticos primarios se encontraría en la presencia de tejido pancreático anómalo en el hígado, en células de origen neuroectodérmico o en ectoblastos con programación neuroendocrina. El término carcinoides hepáticos primarios generalmente se utiliza para encuadrar tres tipos de lesiones neuroendocrinas que comprenden carcinoides típicos, carcinoides atípicos y de tipo variable, de acuerdo con el patrón de crecimiento histológico. La mayoría de los tumores corresponden a carcinoides verdaderos. Histológicamente se presentan como grupos de células uniformes organizadas en nidos, cordones y trabéculas, mientras que el tipo variable exhibe componentes neuroendocrinos y de carcinoma.

Características clínicas

Estos tumores se observan con mayor frecuencia en mujeres, con una mediana de edad de 49 años. La característica más frecuente, que afecta a aproximadamente el 50% de los casos, es la presencia de una masa abdominal con dolor asociado o sin éste. Menos de un tercio de los casos cursa con producción excesiva de hormonas. El síndrome carcinoide verdadero es la manifestación más común del exceso de hormonas, que afecta al 8% de los pacientes. Los tumores generalmente son solitarios, con un diámetro de aproximadamente 11 cm. El 16% presenta metástasis extrahepáticas (ganglios linfáticos, hueso, pulmón), fenómeno que es más común en los sujetos con carcinoma neuroendocrino.

Diagnóstico

Los hallazgos provenientes de ecografía, tomografía computada, resonancia magnética y angiografía pueden ser útiles para distinguir los carcinoides de otros tumores. Por otra parte, los marcadores neuroendocrinos como el ácido hidroxindolacético y la cromogranina A tienden a estar más elevados con los tumores carcinoides primarios extrahepáticos que con los carcinoides hepáticos primarios verdaderos. La citología o biopsia prequirúrgica conduce al diagnóstico en gran cantidad de enfermos. Aunque clínicamente la mayoría de los pacientes no presenta evidencia de síndrome endocrino, la inmunotinción de varias hormonas es positiva en más del 70% de los casos. Las técnicas inmunohistoquímicas son fundamentales para diferenciar los carcinoides de otros tumores. Cuando los patrones de tinción son dudosos, la detección mediante microscopía electrónica de gránulos neurosecretorios con centro denso confirma el diagnóstico.

Tratamiento y resultados

En la mayoría de los casos registrados fue posible la resección quirúrgica completa. La supervivencia a los 5 años alcanzó el 74%, con una media de 44.7 meses. La recurrencia local afectó 18% de los casos. La supervivencia en el largo plazo de los pacientes con carcinoides hepáticos primarios superaría a la asociada con los tumores carcinoides originados en otros sitios. Por otra parte, la experiencia con el tratamiento no quirúrgico de estos tumores es limitada. La quimioembolización transarterial ofrece una buena respuesta a corto plazo y puede ser utilizada para la reducción del tumor antes de la cirugía. Por último, los pacientes con tumores no operables con evidencia de diseminación extrahepática son candidatos para el trasplante hepático.

Conclusiones

Los tumores carcinoides hepáticos primarios son poco frecuentes y se presentan como una masa hepática asociada con dolor. El diagnóstico de esta lesión requiere la exclusión del tumor en otros sitios más frecuentes. El tratamiento quirúrgico generalmente es curativo.

Autoevaluación de Lectura

¿Dónde suelen localizarse las metástasis de los tumores carcinoides hepáticos primarios?

- A. Cerebro.**
- B. Peritoneo.**
- C. Hueso.**
- D. Tejidos blandos.**

[Respuesta Correcta](#)

COMPARACION DE TECNICAS POR IMAGENES PARA LA DETECCION PREOPERATORIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Chonbuk, Corea del Sur

La combinación de imágenes por resonancia magnética realizadas con Gd-DTPA y SPIO mostró índices de precisión diagnóstica, especificidad y sensibilidad similares a los obtenidos con la combinación de portografía arterial y angiografía hepática por tomografía computarizada.

European Radiology 14: 447-457, 2004

Autores:

Kwak H-S*, Lee J-M** y Kim C-S*

Institución/es participante/s en la investigación:

*Department of Diagnostic Radiology, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk, Corea del Sur; **Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; Corea del Sur

Título original:

[Preoperative Detection of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Combined Contrast-Enhanced MR Imaging and Combined CT during Arterial Portography and CT Hepatic Arteriography]

Título en castellano:

Detección Preoperatoria del Carcinoma Hepatocelular: Comparación entre Técnicas por Resonancia Magnética Realizadas por Contraste y entre la Combinación de Angiografía y Portografía por Tomografía Computarizada

Introducción

Para evitar la realización de cirugías innecesarias la detección del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con hepatopatía crónica requiere estudios por imágenes altamente sensibles y específicos. La sensibilidad para la detección de este carcinoma se encuentra entorpecida en pacientes cirróticos debido a los cambios nodulares asociados y las anomalías benignas de la perfusión que pueden observarse con frecuencia en el parénquima hepático. Estudios previos han descrito la utilidad de la portografía arterial por tomografía computarizada (PATC) en la evaluación preoperatoria de pacientes con sospecha de neoplasia hepática. Además, la combinación de PATC y de la arteriografía hepática por tomografía computarizada (AHTC) ha sido investigada como método para mejorar la detección del CHC; sin embargo, debido al elevado número de hallazgos falsos positivos y a su naturaleza invasiva, el uso de la PATC no se ha extendido. Con el advenimiento de protocolos por resonancia magnética (RM) más rápidos y efectivos, la utilización diagnóstica de imágenes dinámicas y multifásicas y las imágenes realizadas por óxido de hierro superparamagnético (SPIO [*superparamagnetic iron oxide*]), menos invasiva que la angiografía por TC, alcanzó una aceptación más amplia. Los autores establecieron como hipótesis que la combinación de imágenes de RM dinámicas realizadas por Gd-DTPA y por SPIO mejorarían la precisión para la detección de CHC en comparación con los métodos por imágenes más invasivos que emplean la combinación de PATC y AHTC. En consecuencia, se compararon las imágenes por RM dinámicas realizadas con Gd-DTPA, las imágenes por RM realizadas por SPIO, y la combinación de AHTC y PATC para la detección de CHC utilizando un análisis mediante curvas ROC.

Materiales y métodos

Entre agosto de 2000 y enero de 2002 fueron derivados 35 pacientes con sospecha de CHC sobre la base de los resultados de TC helicoidales previas (35 pacientes) o de ecografías (2 casos) para su preparación preoperatoria. De este manera, se realizó la combinación de AHTC y PATC y de imágenes por RM con empleo de SPIO y Gd-DTPA para la evaluación de las masas hepáticas. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B fue positivo en todos los casos. Sobre el número total de casos derivados se excluyeron once: cuatro por presentar CHC con distribución irresecable (obstrucción portal o masas difusas); tres por haber sido sometidos a quimioembolización transarterial; dos por ausencia de prueba histopatológica diagnóstica; y dos por AHTC no satisfactoria debido a variantes en las características de la arteria hepática. Los 24 pacientes

restantes –18 hombres y 6 mujeres, con una media de edad de 51.9 años, entre 36 y 65 años–, formaron la población de estudio. De acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, 9 pacientes pertenecieron a la clase A de enfermedad, 9 a la B y 6 a la C. Para evaluar la reseccabilidad del tumor, la combinación de AHTC y PATC y las imágenes por RM con SPIO y Gd-DTPA se realizaron dentro del mes. Se realizó resección hepática en 13 pacientes; en 6 la resección fue en cuña y en 7 se efectuó lobectomía. Entre estos pacientes, 8 presentaron 1 CHC y 5 tuvieron 2 carcinomas. En los 11 casos restantes, la posterior biopsia hepática de las lesiones representativas confirmó el diagnóstico de CHC. El número de nódulos neoplásicos se determinó mediante la opinión consensuada de 2 radiólogos: 4 pacientes tuvieron 1 CHC, 5 presentaron 2 nódulos y en 2 se comprobaron 3 lesiones nodulares. De esta manera, sobre el total de los pacientes se identificaron 38 lesiones de CHC, incluyendo 10 histológicamente bien diferenciados, con un diámetro comprendido entre 5 mm y 60 mm. Diez de estos tumores fueron menores de 10 mm y 15 tuvieron un diámetro superior a 20 mm. Para la AHTC y PATC se obtuvo el acceso arterial mediante punción femoral bilateral con empleo de la técnica de Seldinger. La adquisición de datos para la primera y la segunda fase de PATC comenzó a los 25 segundos y a los 80 segundos tras la inyección de 90 ml de material de contraste no iónico, a razón de 2.5 ml/s. Luego de un intervalo de 10 minutos, se realizó la AHTC, cuya adquisición de datos comenzó a los 5 y 45 segundos siguientes a la administración de 45 ml de material de contraste no iónico, a razón de 1.5 ml/s. En la obtención de las imágenes por RM, primero se realizaron los estudios sin contraste, luego los realizados con Gd-DTPA (administrado en forma de bolo rápido de 0.1 mmol/kg seguido de 20 ml de solución fisiológica); las imágenes con SPIO se obtuvieron 2 días después de haberse completado el estudio dinámico con Gd-DTPA. Para este estudio, se infundió ferumóxidos a dosis de 10 µmol/kg diluida en 100 ml de solución de dextrosa al 5% a través de un filtro y durante 30 minutos. Tres radiólogos revisaron de modo independiente las imágenes segmento por segmento; de esta manera, se analizaron 192 segmentos hepáticos totales. Cada uno revisó 4 juegos de imágenes: juego 1: imágenes por RM contrastadas mediante Gd-DTA y sin contraste; juego 2: imágenes por RM realizadas por SPIO y no realizadas; juego 3: combinación de imágenes por RM con contraste; y juego 4: combinación de PATC y AHTC. Para disminuir al mínimo la posibilidad de sesgos, el procedimiento de revisión de las imágenes se realizó en 4 sesiones con intervalos de 2 semanas. Para evaluar la variabilidad interobservador en la interpretación de las imágenes se utilizaron estadísticas kappa como medición del grado de concordancia o de acuerdo entre los observadores. Se consideró que valores kappa superiores a 0 indicaron correlación positiva; valores hasta 0.4 señalaron correlación positiva pero escasa o poco importante; valores entre 0.41 a 0.75, correlación buena; y valores mayores a 0.75, correlación excelente.

Resultados

No se hallaron fallas técnicas en este estudio, y ningún paciente presentó reacciones adversas a la administración de SPIO y Gd-DTPA. El porcentaje de pérdida de señal en las imágenes ponderadas en T2 con contención de la respiración con realce por SPIO fue mayor entre aquellos con cirrosis leve –clasificación A (72%) y B (61%) de Child-Pugh–, respecto de los que presentaron cirrosis más grave (39%). La razón lesión/hígado y contraste/ruido en estas imágenes fue significativamente más alta en comparación con las imágenes por RM no realizadas (10.53 *versus* 1.36, $p < 0.001$). Sin embargo, 5 de los 10 CHC bien diferenciados tuvieron razones contraste/ruido de 0 o casi 0. La precisión diagnóstica para los CHC y para todos los observadores de la PATC y AHTC combinadas fue de 0.934, mientras que los valores hallados para la combinación de las imágenes por RM realizadas fue de 0.963 –para las imágenes realizadas por Gd-DTPA el valor encontrado fue de 0.878 y para las realizadas por SPIO, de 0.869–. La precisión diagnóstica de las imágenes por RM combinadas y de las imágenes por TC combinadas fue significativamente más elevada respecto de las imágenes por RM realizadas con SPIO o Gd-DTPA ($p < 0.005$). A su vez, la sensibilidad media de la combinación PATC y AHTC y de la combinación de imágenes realizadas por RM fue significativamente mayor respecto de cada una de las técnicas de resonancia realizadas por separado ($p < 0.05$). La especificidad media de la combinación AHTC y PATC fue del 93%, y del 95% para la combinación de las imágenes por RM con contraste, valores que superaron significativamente los correspondientes a las imágenes realizadas por SPIO (88%) o Gd-DTPA (87%) ($p < 0.05$). Todos los observadores detectaron 63 imágenes positivas falsas en los estudios realizados por Gd-DTPA (más hiperintensas que el parénquima hepático en el 81% de los casos), 56 en estudios realizados por SPIO (en su mayoría atribuidas a los vasos intrahepáticos), y 36 en la combinación de los métodos tomográficos. El análisis kappa entre observadores mostró acuerdos comprendidos entre sustanciales a buenos o excelentes.

Discusión

Las partículas SPIO exhiben una distribución específica de tejido para el sistema reticuloendotelial; luego de su inyección intravenosa son captadas por los macrófagos y pueden identificarse histológicamente en las células de Kupfer. Las neoplasias hepáticas indiferenciadas carecen de estas células, por lo que el tiempo de relajación en T2 de los tumores no cambia tras la administración de SPIO. La pérdida resultante en la intensidad de la señal por el hígado, junto con la intensidad tumoral que permanece sin cambios, incrementa el contraste entre la lesión y el hígado. La precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad de las imágenes realizadas y combinadas con Gd-DTPA y SPIO para la detección de CHC fueron similares a las correspondientes a la combinación de PATC y AHTC. Las imágenes realizadas por Gd-DTPA contribuyeron a la distinción entre los vasos hepáticos periféricos y los CHC pequeños, y mostraron un refuerzo del contraste rápido e intenso de algunos de los CHC pequeños y bien diferenciados, que evidenciaron un realce negativo en las imágenes con SPIO. Además, las imágenes obtenidas con este último agente ayudaron a distinguir hallazgos falsos positivos como el realce temprano de seudolesiones en las imágenes por Gd-DTPA, y a identificar CHC poco vascularizados. Los resultados de este estudio, señalan los autores, confirmaron que la precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad de las imágenes por RM combinadas y realizadas con SPIO y Gd- DTPA en la detección de CHC fueron similares a las observadas con la combinación de los estudios tomográficos AHTC y PATC. Por esta razón, señalan los autores, se puede obviar la realización de estos dos últimos procedimientos (más invasivos) para la evaluación preoperatoria de pacientes con CHC. Por último, los expertos recomiendan que la combinación de las técnicas de RM realizadas con Gd-DTPA y SPIO reemplace a la combinación de AHTC y PATC para la detección de CHC en pacientes cirróticos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación a este estudio que comparó diferentes parámetros entre imágenes tomográficas y por resonancia magnética para la evaluación de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular?

- A. La precisión diagnóstica de la combinación de AHTC y PATC fue mayor que la correspondiente a la combinación de imágenes por RM realizadas con Gd-DTPA y SPIO.**
- B. La especificidad media de la combinación AHTC y PATC fue superior a la hallada para la combinación de imágenes por RM realizadas.**
- C. Los autores recomiendan que la combinación de las técnicas de RM realizadas con Gd-DTPA y SPIO reemplacen a la combinación de AHTC y PATC.**
- D. Las partículas SPIO exhiben una distribución específica de tejido para los hepatocitos.**

Respuesta Correcta