



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN FACULTAD DE
MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN"**

**"UTILIDAD DE LAS SECUENCIAS DE DIFUSION Y T2 FSE EN RESONANCIA
MAGNÉTICA PARA LA DETECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE
TUMORES NEUROENDOCRINOS: Comparación con secuencias contrastadas
Dinámicas"**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:
IMAGENOLÓGÍA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA**

PRESENTA:

DR. SERGIO RANGEL SUAREZ

ASESORA DE TESIS: DRA. MONICA CHAPA IBARGÜENGOITIA

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN: DR. JORGE VAZQUEZ
LAMADRID**

JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ: DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES

México D. F.

Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"UTILIDAD DE LAS SECUENCIAS DE DIFUSION Y T2 FSE EN RESONANCIA
MAGNÉTICA PARA LA DETECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE
TUMORES NEUROENDOCRINOS: Comparación con secuencias contrastadas
Dinámicas"**

“Tengo OJOS que ven y OÍDOS que oyen; PIES que caminan y MANOS que acarician; CEREBRO que piensa cosas que a otros se les había ocurrido ya, pero a mí no se me había ocurrido nunca.”

Armando Fuentes Aguirre (Catón)

AGRADECIMIENTOS

-A ti Dios por colocarme en el tiempo y lugar perfectos.

-A mis papás, Sergio y Alicia así como a mis abuelos maternos Vidal y Albertina, por enseñarme a ser feliz y permitirme hacerlos felices. Por acompañarme en la vida sin esperar nada a cambio.

-A mis abuelos paternos Pedro y Esther, se que desde donde están cuidan mis pasos.

-A mi hermosa Tere por ser como eres y amarme como soy.

-A mi asesora de tesis, Mónica Chapa, por tu esfuerzo y dedicación, ya que gracias a tus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación hicieron posible este trabajo.

-A todos los Radiólogos del Instituto, ya que durante toda mi residencia médica aportaron los firmes cimientos de mi formación.

-Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, a donde llegué como un extraño y de donde me llevo una gran familia.

INDICE GENERAL

TEMA	PAGINA
1. RESUMEN.....	06
2. MARCO TEORICO.....	08
2.1. INTRODUCCION.....	08
2.2. CLASIFICACION DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS.....	09
2.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	09
2.4. ENFERMEDAD METASTÁSICA.....	10
2.5. IMAGEN DE LA ENFERMEDAD METASTASICA.....	11
2.6. BASES TEORICAS Y USOS DE LA DIFUSION.....	12
3. JUSTIFICACION.....	17
4. HIPOTESIS.....	17
5. OBJETIVOS.....	18
6. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
7. MATERIAL Y METODOS.....	18
7.1. POBLACION.....	18
7.2. PROTOCOLO DE RM Y ANALISIS DE IMAGEN.....	19
7.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	20
7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
8. ASPECTOS ETICOS.....	21
9. RESULTADOS.....	22
10. DISCUSION.....	28
11. CONCLUSION.....	29
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	30
13. ANEXOS.....	34

"UTILIDAD DE LAS SECUENCIAS DE DIFUSION Y T2 FSE EN RESONANCIA MAGNÉTICA PARA LA DETECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS: Comparación con secuencias contrastadas Dinámicas"

1. RESUMEN

OBJETIVOS.

- 1.- Comparar la utilidad de la secuencia de Difusión (DWI) en Resonancia Magnética (RM) con las secuencias contrastadas dinámicas tridimensionales LAVA (Liver-accelerated volume acquisition) para la detección de metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNEGEP).
- 2.- Comparar la utilidad de la secuencia T2 FSE en RM con las secuencias LAVA para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.
- 3.- Comparar la utilidad de la secuencia de Difusión en RM con secuencias T2 FSE para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.
- 4.- Evaluar la concordancia interobservador en la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP por RM.

HIPÓTESIS

Las secuencias de Difusión por Resonancia magnética tienen mejor desempeño diagnóstico que las secuencias ponderadas en T2 Estándar FSE en la detección de lesiones metastásicas hepáticas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio observacional, prolectivo y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de TNE gastroenteropancreático en el período de marzo de 2005 a mayo de 2013 en el INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN" y que contaran con estudio de RM de abdomen superior con secuencias en Difusión ($b = 50 \text{ seg/mm}^2$ y 600 seg/mm^2), T2 estándar FSE y Secuencias contrastadas dinámicas (LAVA T1-Gd), previo al inicio del tratamiento. Las imágenes fueron revisadas de manera prolectiva por dos observadores independientes para la detección de las lesiones focales hepáticas. El estándar de oro fueron las secuencias LAVA.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 13 pacientes con una edad promedio de 51.2 años (DE 14.3), de los cuales 7 fueron hombres (53.85%) y 6 mujeres (46.15%) con diagnóstico histológico confirmado de TNE gastroenteropancreático. La localización del tumor primario fue: 7 (53.85%) en páncreas; 4 (30.77%) en Íleon; 1 (7.69 %) en Duodeno y 1 (7.69%) en Yeyuno. 12 de los pacientes contaban con tomografía trifásica de hígado con promedio de lesiones detectadas de 3.4 (DE 2.7).

1.- La secuencia LAVA detectó mayor número de lesiones que difusión y T2. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el número de lesiones detectadas por secuencia entre los observadores, con una correlación excelente (> 0.9).

2.- La secuencia de Difusión detectó el 76.5% (obs 1) y 83.4% (obs 2) de las lesiones que detectó LAVA, y la secuencia en T2 detectó el 66.2% (obs 1) y el 74.2% (obs 2) respectivamente, sin lograr diferencia estadísticamente significativa (pNS).

2.- La secuencia T2 FSE Estándar mostró un desempeño menor a la secuencia LAVA para la detección de las metástasis hepáticas de TNEGEP.

3.- La secuencia en Difusión tiene un desempeño comparable a la secuencia T2 FSE Estándar para la detección de las metástasis hepáticas de TNEGEP, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambas secuencias, sin embargo tanto la mediana y el porcentaje de lesiones detectadas en la Difusión fue mayor que en la secuencia T2, por lo que no se descarta que con una población mayor se logre un mejor desempeño de Difusión sobre T2.

4.- Existió una excelente correlación interobservador para el diagnóstico de las metástasis hepáticas de TNEGEP.

CONCLUSIÓN

La secuencia LAVA mostró un mejor desempeño para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP que las secuencias en Difusión y T2 FSE Estándar.

La secuencia en Difusión (DW) detectó mayor porcentaje de lesiones al comparar con LAVA, que la secuencia T2, sin embargo no alcanzó significancia estadística, probablemente por el escaso número de pacientes. La DWI mejora el desempeño de las secuencias anatómicas y es una herramienta opcional en aquellos pacientes con falla renal severa y riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica; por lo que debe ser sistemáticamente realizada dentro del protocolo de RM de abdomen superior en el estadiaje de pacientes con TNEGEP.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCION

Los tumores gastroenteropancreáticos (TNEGEP), son un grupo heterogéneo y raro, que representan del 1.2-1.5% de todas las neoplasias gastrointestinales. Usualmente se subclasifican en tumores neuroendocrinos pancreáticos y tumores carcinoides (derivados de intestino delgado y colon) (1)(2). La incidencia es de 5.25 por 100 000 habitantes por año (3)(4)(5). El rango de edad es amplio, se pueden presentar desde los 7 hasta los 83 años de edad, sin existir predilección de género (6).

La localización más común de los tumores carcinoides es el recto (51.9%), seguido del estomago (21.9%), duodeno (11.2%), colon (5.9%), apéndice (3.2%), esófago (3.2%) y otras porciones de intestino delgado (2.1%). Los tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos representan 1-5% de los tumores pancreáticos (7)(8)(9).

Aproximadamente de 80 a 95% de los TNEGEP expresan receptores de somatostatina (SSTRs) localizados en la membrana celular, hay 5 diferentes proteínas G acopladas a receptor. Estudios recientes, han mostrado que los receptores son preferentemente expresados en las formas bien diferenciadas (7)(8).

La mayoría de los TNE pancreáticos son esporádicos, sin embargo se han asociado a enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) donde menos del 10% metastatizan y aún con metástasis la sobrevida es larga; a Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM 1) donde la mayoría son funcionales siendo los gastrinoma los mas comunes en 60% de los casos (9)(10) y con menor potencial maligno que los tumores pancreáticos esporádicos; a Neurofibromatosis tipo 1 y a Esclerosis tuberosa (7)(8)(9).

La sobrevida a 5 años en TNEGEP es mayor a 60% cuando no existe diseminación, con enfermedad regional 40% y en presencia de metástasis a distancia 29%, siendo la sobrevida media en estos últimos de 2-4 años(4)(8).

2.2 CLASIFICACION DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Según la clasificación de la OMS del 2002 los TNE son clasificados en: a.- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados, b.- Carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, c.- Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados, d.- Carcinomas exocrino-endocrino mixto (7)(8)(9).

Estos tumores son además clasificados según su origen embriológico en superiores (bronquiales, estomago, páncreas, vesícula y duodeno), medios (yeyuno, íleon, apéndice y colon derecho) e inferiores (colon izquierdo y recto) (10).

Debido a su naturaleza endocrina pueden producir o no un péptido activo hormonal que ocasiona un síndrome clínico. Los tumores que producen síndromes clínicos son llamados funcionales o hiperfuncionantes (10%) y se dividen dependiendo el tipo de hormona producida. En general los tumores funcionales benignos histopatológicamente son llamados adenomas mientras los malignos carcinomas (6).

El mas común de los tumores neuroendocrinos funcionales es el insulinooma (47%) seguido por el gastrinooma (30%). Los que no las producen, son llamados no funcionales (90%) o clínicamente silenciosos (6).

El riesgo de malignidad aumenta con el tamaño del tumor especialmente si son mayores a 5 cm. El 90% de los no funcionales presentan diámetro mayor a 5 cm, diseminación locoregional e invasión vascular en el momento de su diagnóstico (6)(11).

2.3 PRESENTACION CLINICA

Los pacientes con TNEGEP funcionales (insulina, gastrina, glucagón, somatostatina, PIV), representan el 10% y se presentan con síndromes inducidos por secreción hormonal; como síndrome carcinoide (rubor, diarrea, bronco constricción, lesiones cardiovalvulares, artropatía y telangiectasia), síndrome hipoglicémico, síndrome de Zollinger-Ellison, Síndrome de Aclorhidria-Diarrea por hipokalemia (SADH) y síndrome de glucagonoma (9).

Los no funcionales (productores de neurotensina o cromogranina A), representan el 90% (9), no producen hormonas activas biológicamente, y el diagnostico se realiza de manera tardía en presencia de efecto de masa o metástasis hepáticas. La Cromogranina A (CGA) es una proteína contenida en las vesículas neurosecretoras de los tumores neuroendocrinos y ha

sido identificada en el plasma de pacientes con neoplasias endocrinas, por lo que es especialmente útil para el diagnóstico diferencial con otras neoplasias (7)(8).

El pronóstico de TNE es heterogéneo y depende del grado de diferenciación celular, estadiaje y tamaño de tumor (5).

2.4 ENFERMEDAD METASTASICA

La mayoría de los TNE pancreáticos tienen metástasis al momento del diagnóstico (25-90% de los casos) (12), siendo el hígado el sitio mas común, seguido de la diseminación ganglionar regional (9).

Los TNE representan la segunda neoplasia con mayor frecuencia de metástasis hepáticas, superada solamente por el cáncer colorectal. (13)

La resección quirúrgica es el tratamiento de primera línea en la enfermedad locoregional, sin embargo sólo es posible en el 10% de las ocasiones, ya que en el 90% de los casos la enfermedad es diseminada (4)(10)(12)(14)(15). La cirugía, la Quimioembolización transarterial y la ablación por radiofrecuencia pueden mejorar el pronóstico en pacientes con metástasis hepáticas (7)(8)(9)(13)(14).

Desde 1980 los análogos de somatostatina han sido usados para control sintomatológico de los TNE, el tratamiento consiste en preparaciones de acción prolongada con inyección intramuscular cada 2 a 4 semanas (7)(8)(13)(14). En los casos inoperables, el tratamiento con análogos de somatostatina, como el octreotido, ha demostrado prolongar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con metástasis. (1)(2)(9). La respuesta objetiva ocurre en solo 3-8% de pacientes y la estabilización de la enfermedad en 35-80% de pacientes con metástasis de TNE (7).

El Ytrio 90 (90Y) DOTATOC es un octreotido marcado con Ytrio que selectivamente se enlaza a los receptores de somatostatina, sobre expresados por los tumores neuroendocrinos. Posterior al tratamiento exitoso con Y90 DOTATOC existe un aumento en el tamaño del tumor, resultado de lisis celular, asociado a menor realce con el contraste (16).

El estudio PROMID (estudio prospectivo de 2009 a 2011, aleatorizado, control placebo fase III), reportó que la terapia con octreotido de liberación prolongada reduce significativamente el tiempo de progresión tumoral en pacientes con TNE avanzado de íleon y colon proximal (5).

2.5 IMAGEN DE LA ENFERMEDAD METASTASICA

En la evaluación de metástasis hepáticas tanto de manera basal y como posterior al tratamiento se utilizan la Tomografía Computada (TC) y la Resonancia Magnética (RM). En TC se realizan fases simple y contrastadas (arterial, portal y venosa), donde se identifica realce completo en anillo en la fase arterial con lavado en la fase portal y venosa (17).

En secuencias T1 con gadolinio la mayoría de las metástasis son hipervasculares, mas evidentes en fase arterial y portal, con un realce en anillo completo periférico en fase arterial temprana por reacción desmoplástica, infiltración de células inflamatorias y proliferación vascular (3)(18).

La hipervascularidad de las metástasis hepáticas de TNEGEP se debe a la irrigación de la arteria hepática mientras que la del resto del parénquima deriva de la vena porta. El comportamiento tras la aplicación de contraste de las metástasis hepáticas de TNEGEP difiere del patrón clásico de las colorectales que son hipovasculares (4)(19)(20).

Las metástasis a ganglios linfáticos y hepáticas pueden tener un patrón similar de realce que su tumor primario (11). Después del inicio de la quimioterapia las metástasis pueden presentar un realce similar a los hemangiomas (nodular periférico con retención de contraste en fases tardías) (20).

En 2005, Dromain y cols. compararon la sensibilidad de la Gammagrafía con análogos de somatostatina, la tomografía computada y la resonancia magnética en la detección de metástasis de TNEGEP obteniendo una sensibilidad de 49.3%, 78.5% y 95.2% respectivamente. siendo la secuencias LAVA en fase arterial y T2 FSE las mas sensibles. (21).

En 2011, Schreiter y cols. Compararon la sensibilidad y especificidad de la PET-RM, PET-CT y la RM en la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP con sensibilidad de 91.2%, 73.5% y 87.6% respectivamente y especificidad de 95.6%, 88.2% y 86.8% con mayor sensibilidad en lesiones mayores a 1 cm; demostrando que la PET-RM es mas sensible que la PET-CT y mas específica que la RM (22)(23).

Varios estudios (24-33) han documentado el uso de la Difusión (DW) para la caracterización de las lesiones focales hepáticas; sin embargo solo algunos estudios (34-37) han demostrado la utilidad de la DW en la detección de las mismas, incluso cuando son menores

a 1 cm. Se ha reportado que la Difusión es mas sensible que T2 en la detección de lesiones focales hepáticas (Figura 01) (35). Los resultados son controversiales cuando se compara DW con secuencias contrastadas con agentes hepatobiliares no específicos. La mayoría de estos estudios fueron realizados en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorectal, que son en su mayoría hipovasculares (37).

El acido gadoxetico es un medio de contraste recientemente utilizado en los estudios de Resonancia Magnética, derivado del gadolinio con la propiedad de poder ingresar al citoplasma de los hepatocitos desde el espacio extracelular, con eliminación 50% por vía biliar y en un 50% por vía renal. En ensayos clínicos ha demostrado incrementar la detección de lesiones focales hepáticas (38) y proveer información del diagnóstico diferencial. El desempeño es comparable con el gadolinio convencional extracelular en las secuencias contrastadas dinámicas adquiridas en fase arterial, portal y venosa; la ventaja se adquiere con la adición de una fase hepatocelular específica a los 20-30 minutos de administrado el contraste vía intravenosa, en donde es evidente el realce de los hepatocitos, tanto del parénquima hepático normal como de las lesiones focales que los contengan, sin realce de lesiones focales benignas o malignas de otra estirpe histológica (19). Sin embargo no es posible diferenciar las metástasis de otro tipo de lesiones benignas, y no hay estudios realizados específicamente en metástasis de TNEGEP (19)(39).

2.6 BASES TEORICAS Y USOS DE LA DIFUSIÓN.

La primera secuencia en Difusión (DW por sus siglas en ingles Diffusion-weighted) en RM cerebral se realizó en 1986 y su aplicación para la detección de eventos vasculares isquémicos tempranos en 1990, se ha convertido desde entonces en una secuencia funcional estandarizada en RM para aplicaciones diagnósticas en cerebro. Con los recientes avances en tecnología, la DW en RM ha ido adquiriendo nuevos usos diagnósticos en el abdomen, particularmente en el hígado. La DW es una técnica atractiva por múltiples razones: Adiciona información cualitativa y cuantitativa a las secuencias anatómicas convencionales; es rápida de adquirir y puede ser fácilmente incorporada a los protocolos ya establecidos; y no necesita la administración de contraste endovenoso, especialmente útil en pacientes con falla renal severa y riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica (40).

La difusión es un proceso físico que resulta de la conducción térmica y el movimiento aleatorio de las moléculas de agua; es decir, en un recipiente con agua, las moléculas se moverán libremente con una difusión aleatoria térmica (basada en un modelo tridimensional

Gaussiano de distribución). El ancho de la distribución Gaussiana se expande con el tiempo y el cuadrado de la media de éste ancho por unidad de tiempo proporciona la unidad del coeficiente de difusión aparente (ADC por sus siglas en ingles). En los tejidos, la difusión aparente es vista a partir de que el movimiento de las moléculas de agua es modificado por la interacción con las membranas celulares y macromoléculas (40).

La DW es una técnica por RM que deriva su contraste en la imagen en base a la diferencia de movilidad de protones (primariamente asociados con agua) a través de los tejidos. En los tejidos altamente celulares como los tumores, la tortuosidad del espacio extracelular y la alta densidad de las membranas celulares hidrofóbicas restringen la difusión aparente de los protones de agua, por lo que en dicho escenario se dice que la difusión del agua se encuentra “restringida”; en contraste en los quistes o el tejido necrosado, la difusión aparente del agua es relativamente “libre” (41). La DW en RM es la única secuencia que provee información que refleja la celularidad del tejido y la integridad de la membrana celular (40).

Las secuencias en DW son medidas de manera rutinaria usando gradientes tridimensionales de difusión a lo largo de 3 direcciones (“x”, “y” y “z”), la media de estos valores es calculada, dando al tejido de interés la característica de isotropía o isotropismo, característica que hace posible una imagen homogénea del parénquima de algunos órganos sólidos como el hígado, riñones y cerebro, debido a que las magnitudes vectoriales medidas dan resultados idénticos con independencia en su dirección. Sin embargo, el movimiento del agua puede ocurrir preferentemente en alguna de las direcciones en ciertos tejidos (anisotropismo) debido a la presencia de obstáculos que limitan el movimiento molecular en ciertas direcciones (40).

La sensibilidad de las secuencias en Difusión por RM, puede ser modificada al cambiar el valor de “b” o factor “b”, el cual es dependiente del gradiente de las ondas de difusión. El valor de “b” aumenta con el cuadrado de la amplitud del gradiente, el cuadrado de la distancia del gradiente de difusión y de manera aproximada con el tiempo entre 2 pulsos electromagnéticos. La señal de los protones que recorren mayores distancias en su difusión por unidad de tiempo son atenuados con valores bajos de “b” (menores a 150 seg/mm^2) lo que ocasiona mayor restricción, mientras con valores altos (Mayores de 500 seg/mm^2) existe menor atenuación y señal de las células tumorales que contienen protones con distancias de difusión mas cortas comparados con el parénquima hepático normal (menor restricción). Por lo tanto, el realizar secuencias usando 2 o mas valores de “b” permite la detección y caracterización de tumores, basado en las diferencias en la difusión del agua (40).

Las imágenes para cada valor de “b” pueden ser interpretadas de manera individual de forma cualitativa (Esquema 01) (40).

Realizar múltiples valores de “b” permite la cuantificación del ADC de los tejidos, cuyo cálculo es automatizado por el software de RM. Matemáticamente esto es interpretado como la información contenida en cada voxel en las imágenes en DW realizando un cálculo monoexponencial de la relación entre la medición de la intensidad de la señal y los valores de “b”. Los valores de ADC calculados de todos los voxels se despliegan como un mapa paramétrico, y al delimitar un área de interés, la media del valor de ADC en dicha área refleja la capacidad de difusión del agua (40).

Los valores de “b” usados en imagen clínica típicamente son menores a 1000 seg/mm^2 en el abdomen superior. Al aplicar valores menores a $100\text{-}150 \text{ seg/mm}^2$ se logra anular la señal de la vasculatura intrahepática creando un efecto de “sangre oscura” o “sangre negra”, fenómeno que ayuda a la detección de las lesiones focales (Figura 02), mientras que valores de “b” arriba de 500 seg/mm^2 aportan información que ayuda a caracterizar las lesiones, por lo tanto es útil utilizar ambos valores de “b” en la evaluación hepática (40).

El valor de ADC de las secuencias en DW no es afectado por el contraste, sin embargo generalmente se adquieren antes de la administración de gadolinio. Las imágenes pueden ser adquiridas durante la inspiración sostenida para disminuir los artefactos por movimiento, o bien con respiración libre con adquisición en la misma fase del ciclo respiratorio (disparo respiratorio). La adquisición de secuencias con inspiración sostenida es rápida, el hígado completo es evaluado generalmente con 2 inspiraciones de 20-30 segundos cada una, dependiendo del tamaño del hígado y los parámetros de la secuencia (número de valores de “b”). Las desventajas de esta técnica es la pobre relación entre la señal adquirida y el ruido observado, mayor sensibilidad a artefactos de distorsión, menor resolución espacial (10 mm) y limitación en el número de valores de “b” que pueden ser incluidos en la medición. En comparación en la secuencia con disparo respiratorio, que es una técnica versátil, el hígado es evaluado completamente en 3-6 minutos, con mejores imágenes, mejor resolución espacial (5 mm) y un mayor número de valores de “b”. La desventaja es la sobreestimación de las lesiones focales por el corte obtenido y en las reconstrucciones volumétricas durante la adquisición (40)(42).

En 2008, Parikh y cols. compararon las secuencias en DW por RM con disparo respiratorio contra las secuencias adquiridas con inspiración sostenida para la detección de lesiones focales hepáticas obteniendo una sensibilidad del 93.7% vs 84.3% (42).

La diferencia principal entre las secuencias contrastadas y la DW consiste en que las primeras valoran el material de contraste en el espacio extracelular, mientras la DW mide el movimiento de agua a través de las membranas celulares, por lo que agrega información importante acerca del comportamiento funcional tumoral mientras la RM contrastada denota cambios morfológicos. DW/ADC correlaciona con densidad celular, tortuosidad de espacio extracelular, formación glandular, integridad de membrana celular y necrosis (Figura 03)(16).

La DW se ha propuesto para ser utilizada en la detección y valoración de respuesta a tratamiento a nivel funcional molecular y para cuantificar la muerte celular tumoral mostrando el estado de la difusión del agua a través de la membrana de la célula tumoral en mapas de ADC. Esto podría significar una alternativa a la actual discordancia entre las escalas de respuesta a tratamiento de la OMS y RECIST (Tabla 01) en las nuevas terapias dirigidas para tumores neuroendocrinos y la respuesta de estos al tratamiento en relación al aumento de volumen tumoral, ya que ambas están basadas en la medición anatómica tumoral y la DW en la medición funcional de los mismos (12)(43).

Las lesiones benignas hepáticas muestran un mayor ADC en DW que las lesiones malignas (HCC y Metástasis). El hígado sano muestra un patrón isotrópico de difusión al igual que el cerebro y el riñón, con una señal homogénea. Las metástasis hepáticas tienen un ADC de $0.94-0.85 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$ con "b" mayor a $500 \text{seg}/\text{mm}^2$ en comparación con el hígado normal de $1.83-1.51 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{seg}$. Se han documentado mejores resultados en la detección de las metástasis hepáticas en hígados sanos que en cirróticos, debido a que existe menor ADC en el hígado cirrótico, por una mayor restricción a la difusión del agua en el parénquima hepático fibrótico (Tabla 02) (44).

En la detección de lesiones focales hepáticas metastásicas menores a 10 mm, la DW es mas sensible y exacta que las secuencias en T2, debido al efecto de sangre oscura de los vasos y la poca susceptibilidad a artefactos de movimiento. Sin embargo para las lesiones entre 4 y 8 mm, la DW obtuvo 21% de falsos negativos vs 42% de T2, no así en las de 8 a 10 mm; los falsos positivos en DW se debieron a hemangiomas y mala interpretación de artefactos (12). Un valor pequeño de "b" ($50 \text{seg}/\text{mm}^2$) aumenta significativamente la detección de lesiones hepáticas al comparar con T2 estándar (87.7% vs 70.1%), incluso para lesiones malignas de 1-2 cm de diámetro (78.5% vs 45.8%), adicionalmente la DW adquirida con disparo respiratorio tiene una mayor detección que la DW con inspiración sostenida (93.7% vs 84.3%) (42)(45).

En conclusión, la DW tiene mejor desempeño que T2 en la detección y caracterización de lesiones metastásicas hepáticas; adiciona información a las secuencias contrastadas; aporta información de respuesta a tratamiento por imagen (predicción de respuesta previa a tratamiento, información sobre efectos biológicos de la terapia, predicción de respuesta temprana después de inicio de la terapia, monitorización de efectos de radiación y conocimiento del mecanismo de acción de nuevas drogas); muestra aplicaciones prometedoras tanto en la detección de fibrosis hepática y cirrosis y en pacientes con contraindicación para recibir contraste con gadolinio, como alternativa a las secuencias contrastadas (9)(40).

3. JUSTIFICACIÓN

En pacientes TNEGEP es primordial realizar una evaluación exhaustiva para la detección, localización, cuantificación y medición de lesiones focales hepáticas sugerentes de metástasis.

Las secuencias de Resonancia Magnética ponderadas a T2 han comprobado detectar mejor las metástasis hepáticas que las secuencias T1 cuando la administración de contraste endovenoso (gadolinio) está contraindicada (6).

No existen estudios que hayan evaluado la utilidad de la DW en la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.

Se ha demostrado en la literatura mundial que la Difusión tiene mejores resultados que T2 en la detección de lesiones metastásicas hepáticas diversas, siendo en especial utilidad en pacientes en quienes por falla renal no puede ser administrado medio de contraste endovenoso.

El propósito de este estudio es comparar la utilidad de las secuencias de RM en Difusión y T2 estándar FSE contra las secuencias contrastadas dinámicas, consideradas como el estándar de oro, en la detección de las metástasis hepáticas de TNEGEP.

4. HIPÓTESIS

Las secuencias de Difusión por Resonancia magnética tienen mejor desempeño diagnóstico que las secuencias ponderadas en T2 Estándar FSE en la detección de lesiones metastásicas hepáticas.

5. OBJETIVOS

- 1.- Comparar la utilidad de la secuencia de Difusión (DW) en Resonancia Magnética (RM) con las secuencias contrastadas dinámicas tridimensionales LAVA (Liver-accelerated volume acquisition) para la detección de metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNEGEP).
- 2.- Comparar la utilidad de la secuencia T2 FSE en RM con las secuencias contrastadas dinámicas tridimensionales (LAVA) para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.
- 3.- Comparar la utilidad de la secuencia de Difusión en RM con secuencias T2 FSE para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.
- 4.- Evaluar la concordancia interobservador en la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.

6.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, prolectivo y descriptivo.

7. MATERIAL Y METODOS.

7.1 POBLACION

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de TNE gastroenteropancreático en el período de marzo de 2005 a mayo de 2013 en el INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN" y que contaran con estudio de RM de abdomen superior con secuencias en Difusión ($b = 50 \text{ seg/mm}^2$ y 600 seg/mm^2), T2 estándar FSE y Secuencias contrastadas dinámicas (LAVA T1-Gd), previo al inicio del tratamiento.

7.2 PROTOCOLO DE RM Y ANÁLISIS DE IMAGEN.

PROTOCOLO DE RM

Las RM contrastadas abdominales se llevaron a cabo en Magneto de 1.5 Teslas General Electric. Se realizó RM multicorte con secuencias ponderadas a T2 estándar FSE axial, coronal y sagital, T2 FAT SAT, Difusión, T1 Dual Echo dentro y fuera de fase, T1 FAT SAT con gadolinio (Secuencias LAVA dinámicas en fase simple, arterial, portal, venosa y tardía) posterior administración de 0.1 mmol/kg de peso de Gadobutrol (Gadovist Bayer) seguido de 20 ml de solución salina (2 ml/seg) con inyector automático; 1 ml de contraste fue administrado como “test bolus” para determinar el tiempo de adquisición de la fase arterial y el realce en la arteria hepática, se utilizó bobina específica para abdomen (Tabla 03 y 04).

ANÁLISIS DE IMAGEN

Los estudios de RM fueron revisados en un sistema de archivo digital a través de pantallas de alta resolución (Carestream, 11.0; Kodak, Rochester, NY) por dos radiólogos con subespecialidad en Resonancia Magnética (C.E. Y A.P., con 2 y 6 años de experiencia en RM abdominal), cegados entre sí. Ambos radiólogos fueron informados del objetivo principal del estudio y del diagnóstico de los pacientes, fueron cegados del resultado final histopatológico, número de lesiones valoradas en el reporte del estudio y de los resultados de otros estudios de imagen.

Las secuencias fueron analizadas en el siguiente orden estricto: Difusión (Valores de “b” de 50 y 600 seg/mm^2), T2 y LAVA multifásico (con énfasis en fase arterial pura), sin poder regresar a analizar la secuencia valorada previamente. Las imágenes para los dos valores de “b” fueron leídas conjuntamente ($b= 50 \text{ seg}/\text{mm}^2$ y $600 \text{ seg}/\text{mm}^2$).

Una lesión fue considerada metastásica si el diámetro era igual o mayor a 1 cm y si presentaba el siguiente comportamiento:

- a).- En DW la lesión fue de discreta a moderadamente hiperintensa con valor de “b” de 50 seg/mm^2 y marcadamente hiperintensa con valor de “b” de 600 seg/mm^2 .
- b).- En T2 FSE la lesión fue de moderada a fuertemente hiperintensa (pero menos intensa que el líquido) en relación al parénquima hepático circundante
- c).- En secuencia LAVA la lesión era hipervascular o con realce periférico.

7.3 DEFINICION DE LAS VARIABLES

- **Edad:** Variable cuantitativa discreta.
- **Género:** Variable cualitativa categórica (hombre, mujer).
- **Sitio del tumor primario:** Variable cualitativa categórica (Páncreas, duodeno, Yeyuno, Íleon).
- **Número de lesiones en Tomografía:** Variable cuantitativa discreta.
- **Número de lesiones en DWI:** Variable cuantitativa discreta.
- **Número de lesiones en T2:** Variable cuantitativa discreta.
- **Número de lesiones en LAVA:** Variable cuantitativa discreta.

7.4 ANALISIS ESTADISTICO

Estadística Descriptiva: Cálculo de las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas discretas. Cálculo de porcentaje de las variables cualitativas. Pruebas de normalidad de la distribución de las variables cuantitativas.

Estadística Inferencial: Cálculo de las correlaciones de Difusión, T2 y LAVA entre los dos observadores. Cálculo de las correlaciones DWI/LAVA y T2/LAVA para cada uno de los observadores. Cálculo del porcentaje de detección de lesiones DWI/LAVA y T2/LAVA para los dos observadores. Prueba de T pareada para el porcentaje de lesiones detectadas en Difusión/LAVA vs T2/LAVA para cada observador. Prueba de T pareada para el porcentaje de las lesiones detectadas en DWI/LAVA entre observadores. Prueba de T pareada para el porcentaje de las lesiones detectadas en T2/LAVA interobservadores.

8. ASPECTOS ETICOS

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendado por la 29 Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre de 1975, 35 Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983, 41 Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52 Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004.

El estudio de imagen realizado a los pacientes (Resonancia Magnética) incluido en éste estudio forma parte del protocolo de abordaje para su diagnóstico, seguimiento y tratamiento, sin que nuestra intervención en la búsqueda y utilización de los mismos interfiera de forma alguna con el curso del tratamiento del paciente.

En ninguno de los estudios realizados al paciente para propósito de este trabajo se utilizó radiación ionizante.

9. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes con una edad promedio de 51.2 años (DE 14.3), de los cuales 7 fueron hombres (53.85%) y 6 mujeres (46.15%) con diagnóstico histológico confirmado de TNE gastroenteropancreático.

La localización del tumor primario fue: 7 (53.85%) en páncreas; 4 (30.77%) en Íleon; 1 (7.69%) en Duodeno y 1 (7.69%) en Yeyuno.

12 de los pacientes contaban con tomografía trifásica de hígado con promedio de lesiones detectadas de 3.4 (DE 2.7).

Las cuantificación de las lesiones detectadas por RM fue como se describe en la siguiente tabla:

Número de lesiones detectadas en las secuencias de RM.

	Difusión Mediana (rango)	T2 Mediana (rango)	LAVA Mediana (rango)
Observador 1	8(0-33)	7(1-30)	9(1-54)
Observador 2	6(2-54)	6(1-48)	9(1-55)
Correlación Obs1 vs Obs2	0.91 (p 0.13)	0.9 (p 0.3)	0.98 (p 0.25)

- La Correlación entre las secuencias DWI/LAVA y T2/LAVA para detección de lesiones hepáticas se muestra en la siguiente Tabla:

Correlación entre las secuencias DWI/LAVA y T2/LAVA para detección de lesiones hepáticas.

	Difusión/LAVA	T2/LAVA
Observador 1	0.88 (p 0.31)	0.91 (p 0.3)
Observador 2	0.93 (p 0.23)	0.97 (p 0.22)

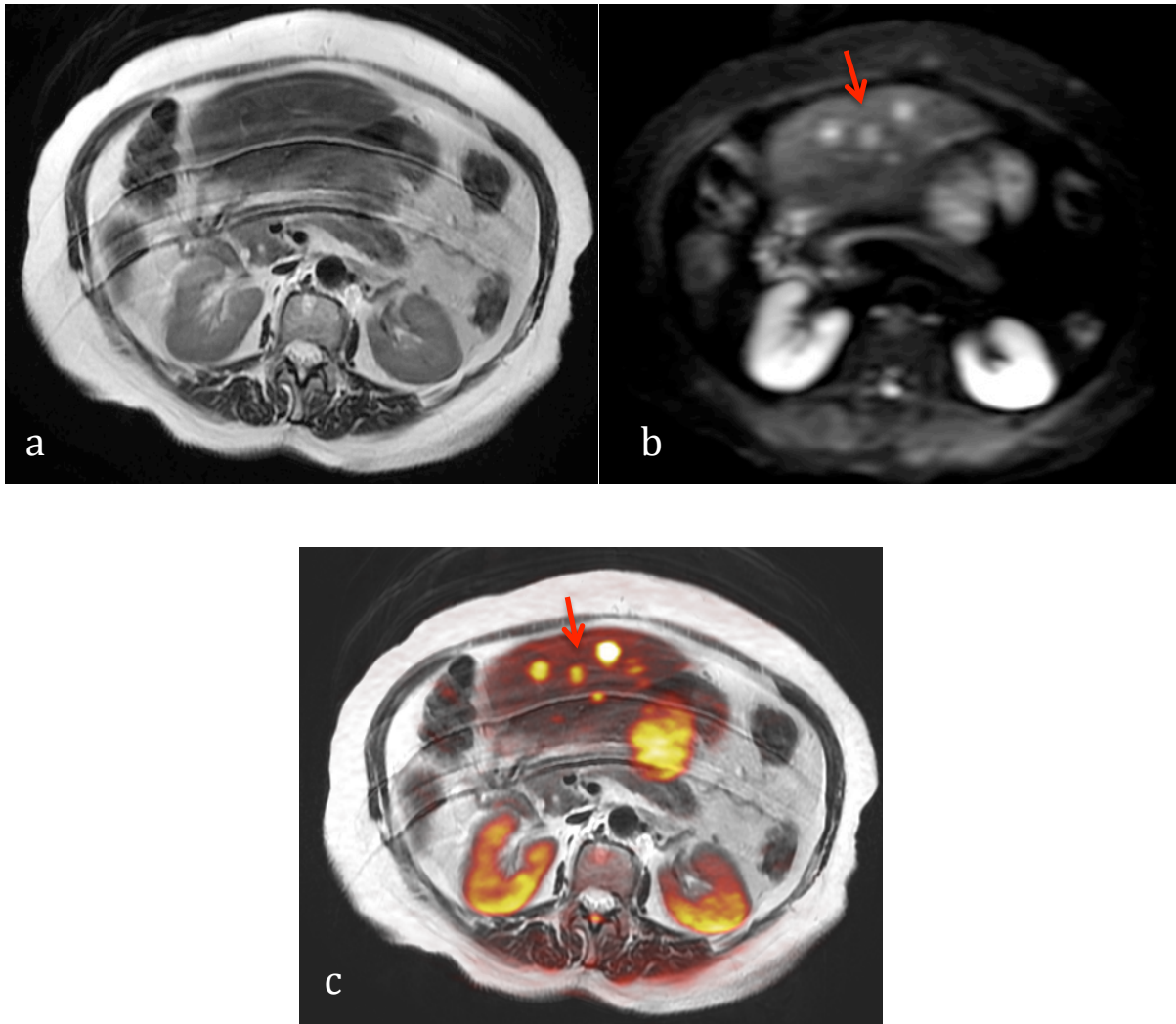
- El Porcentaje de detección de lesiones hepáticas de DWI y T2 con respecto a LAVA se muestra en la siguiente Tabla:

Porcentaje de detección de lesiones hepáticas con respecto a LAVA.

	DWI/LAVA Media (DE)	T2/LAVA Media (DE)	P
Observador 1	76.5% (33.5%)	66.2% (29.4%)	0.16
Observador 2	83.4% (19.1%)	74.2% (28.2%)	0.21
	p 0.37	p 0.31	

- Las secuencias contrastadas en RM detectaron mayor número de lesiones que la tomografía trifásica, la correlación para el observador 1 fue de 0.58 y para el observador 2 de 0.55.

FIGURA 01. Comparación de secuencias T2 estándar y Difusión en la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.

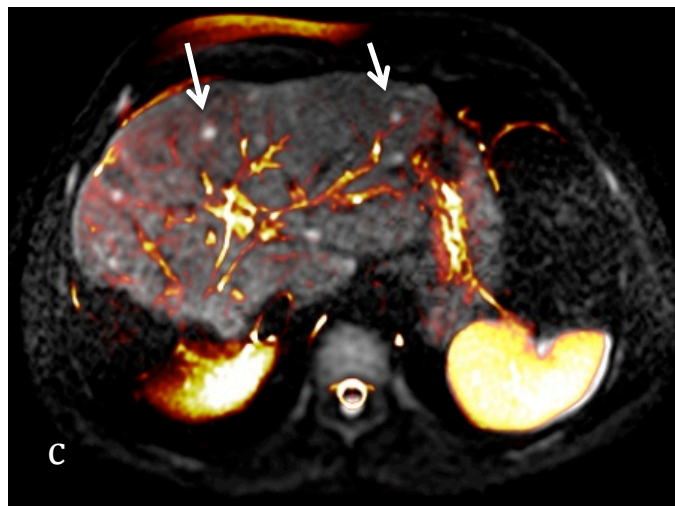
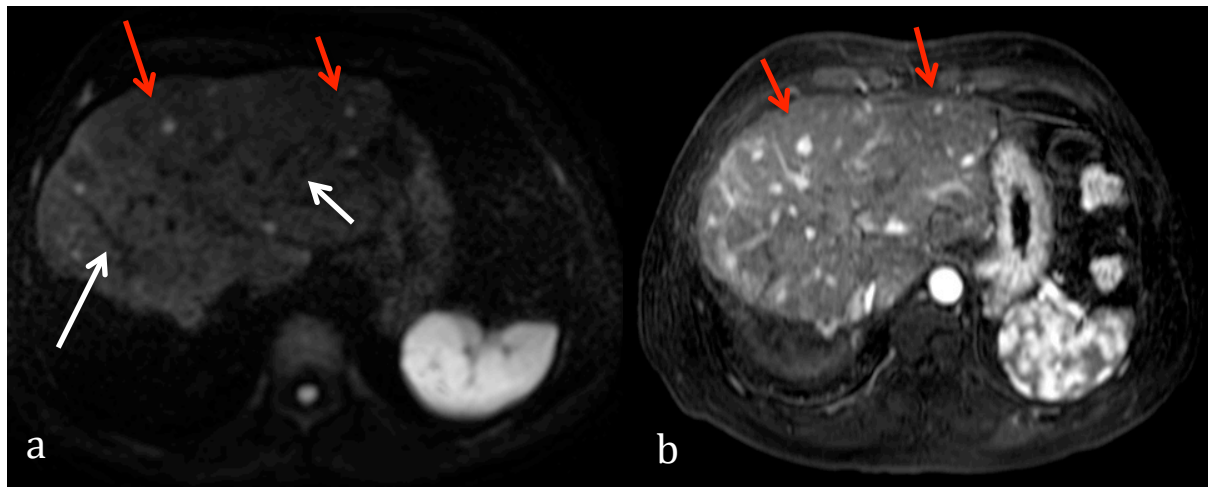


a.- Corte axial de RM de abdomen superior ponderada a T2 la cual presenta susceptibilidad a artificio de movimiento del paciente, no se delimita ninguna lesión hiperintensa focal en el parénquima hepático observado.

b.- Mismo corte de RM en Difusión con valor de “b” de 50 seg/mm² donde se identifican por lo menos 4 lesiones con restricción a la difusión bien definidas en el parénquima hepático del lóbulo izquierdo (flecha).

c.- Fusión de la secuencia funcional en Difusión sobre la secuencia anatómica ponderada a T2 estándar en donde se muestra la localización de las lesiones focales hepáticas visualizadas en la secuencia funcional (flecha).

FIGURA 02. Comparación de secuencias en Difusión y LAVA dinámico en detección de TNEGEP.

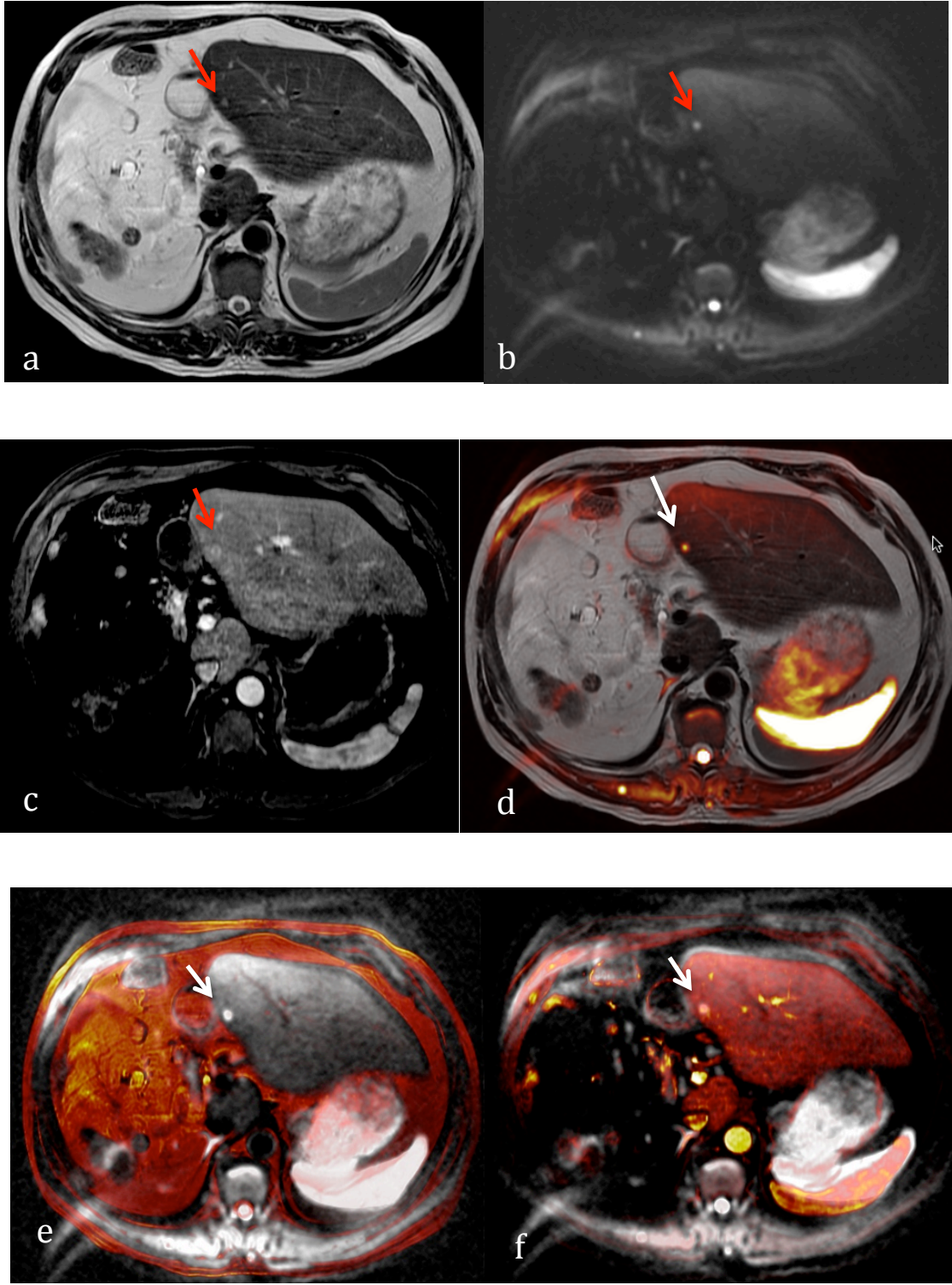


a.- Se muestra corte axial de RM de abdomen superior a nivel del parénquima hepático en Difusión con valor de "b" de 500 seg/mm² donde se identifican por lo menos 8 lesiones focales con restricción a la difusión (flechas rojas) fácilmente identificables debido al efecto de "sangre negra" en la vasculatura intrahepática que caracteriza los valores de "b" bajos (flechas blancas).

b.- Mismo corte de RM de abdomen superior ponderada a T1 con administración de gadolinio en fase arterial pura (LAVA) donde también son visibles las lesiones focales descritas en la secuencia funcional (flechas) pero con potencial error de confusión con la vasculatura hepática adyacente.

c.- Fusión de la secuencia anatómica LAVA arterial sobre la secuencia funcional en Difusión donde se correlacionan las lesiones encontradas en las 2 secuencias (flechas) y la correlación de la vasculatura hepática adyacente.

FIGURA 03. Comparación de secuencias ponderadas a T2, Difusión y LAVA dinámico en detección de metástasis hepáticas de TNEGEP.



a.- Corte axial de RM de abdomen superior en secuencia ponderada a T2 Estándar a nivel del parénquima hepático donde se identifica una lesión focal nodular en el lóbulo izquierdo la cual presenta escasa hiperintensidad en comparación con el parénquima circundante (flecha).

b.- Mismo corte de RM en Difusión con valor de "b" de 50 seg/mm² donde se identifica la lesión nodular hiperintensa, lo que traduce restricción a la difusión (flecha).

c.- Corte axial de RM en secuencia LAVA en fase arterial pura, se observa realce arterial periférico en la lesión nodular descrita (flecha).

d.- Fusión de la secuencia en Difusión sobre la secuencia anatómica ponderada a T2 estándar donde se correlaciona la lesión anatómica con la restricción a la difusión observada en la secuencia funcional (flecha).

e.- Fusión de secuencia T2 sobre la secuencia en Difusión, identificando restricción a la difusión de la lesión nodular (flecha) sin sobreposición de la señal anatómica de T2 por la escasa hiperintensidad de la lesión en comparación con el parénquima hepático circundante.

f.- Fusión de la secuencia en Difusión sobre la secuencia LAVA dinámica arterial pura donde se observa correlación con la restricción nodular a la difusión de la lesión en la secuencia funcional y el realce en anillo de la misma posterior a la administración de contraste en la secuencia anatómica contrastada.

10. DISCUSION

Este estudio mostró que las secuencias en DW tienen un alto desempeño para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP. Estos resultados son similares a lo descrito en la literatura en detección de metástasis hepáticas de cáncer colorectal, donde se ha demostrado que la DW tiene un desempeño comparable a las secuencias anatómicas ponderadas a T2 estándar.

En este trabajo se comparo DW con T2 FSE y secuencias contrastadas dinámicas debido a que estas dos últimas han mostrado ser mas sensibles que otras en la detección de metástasis de TNEGEP.

1.- El resultado obtenido mostró que la DW y T2 tienen un desempeño menor a las secuencias LAVA para la detección de las metástasis hepáticas de TNEGEP.

2.- La secuencia en Difusión detectó un mayor número de lesiones hepáticas que la secuencia T2 FSE Estándar, sin embargo, no logró una diferencia estadísticamente significativa.

3.- Existió una excelente correlación interobservador para el diagnóstico de las metástasis hepáticas de TNEGEP.

La limitación principal de nuestro estudio radica en el escaso número de pacientes que contaban con Resonancia Magnética, debido a que no es el estudio de elección en nuestra institución para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP. Además el estándar de oro utilizado fueron las secuencias contrastadas dinámicas (LAVA) sin tener una comprobación histopatológica de cada una de ellas, ya sea por hepatectomía, segmentectomía o metastasectomía para tener el número real de las mismas. Finalmente, las imágenes de difusión fueron obtenidas en inspiración profunda, sin disparo respiratorio, lo cual puede proveer menor calidad en las imágenes obtenidas.

Esta reportado en la literatura que al aplicar valores e “b” menores a 100-150 seg/mm^2 se logra anular la señal de la vasculatura intrahepática lo que ayuda a la mejor detección de las lesiones focales, mientras que valores de “b” arriba de 500 seg/mm^2 aportan información que ayuda a caracterizarlas, por lo tanto, en nuestro estudio las imágenes de DW con valores “b” bajos (50 seg/mm^2) y altos (600 seg/mm^2) fueron interpretadas simultáneamente para la detección de las lesiones debido a que se consideró que esto refleja la práctica clínica cotidiana; siendo todas las lesiones focales detectadas con valores pequeños de “b” también detectadas con el valor alto.

11. CONCLUSION

La secuencia LAVA mostró un mejor desempeño para la detección de metástasis hepáticas de TNEGEP que las secuencias en Difusión y T2 FSE Estándar.

La secuencia en Difusión (DWI) detectó mayor porcentaje de lesiones al comparar con LAVA, que la secuencia T2, sin embargo no alcanzó significancia estadística, probablemente por el escaso número de pacientes. La DWI mejora el desempeño de las secuencias anatómicas y es una herramienta opcional en aquellos pacientes con falla renal severa y riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica; por lo que debe ser sistemáticamente realizada dentro del protocolo de RM de abdomen superior en el estadiaje de pacientes con TNEGEP.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kulke M H. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies?. *Endocrine-related cáncer* 2007;14:207-219
2. Hanazaki K. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World gastroenterol* 2010;16:4519-4525
3. Kwekkeboom D J, de Herder W W, Kam B , van Eijck C H, van Essen M, Kooij P P, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog (177Lu-DOTA0,Tyr3) Octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26:2124-2130
4. Christante D, Pommier S, Givi Barak, Pommier Rodney. Hepatic artery chemoinfusion with chemoembolization for neuroendocrine cáncer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *J. Surg.* 2008; 144:886-894
5. Walter T, Brixi-Benmansour H, Lombard-Bohas C, Cadiot G. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Digestive and liver disease* 2012; 44:95-105
6. Chung E M, Travis M D, Conran R M. Pancreatic tumors in children: Radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2006;26:1211-1238
7. Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *Journal of experimental and clinical cáncer research* 2010 29:19
8. Harring T R, Nguyen N T N, Goss J A, O'Mahony C A. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: A comprehensive review. *International Journal of Hepatology* 2011; 10.4061.
9. Padhani A R, Miles K A. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010;256:348-364
10. Steward M J, Warbey V S, Malhotra A, Caplin M E, Buscombe J R, Yu D. Neuroendocrine tumors: Role of interventional radiology in therapy. *RadioGraphics* 2008;28:1131-1145
11. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the páncreas. *RadioGraphics* 2011;31:993-1015
12. Liapi E, Geschwind J F, Vossen J A, Buijs M, Georgiades C S, Bluemke D A, et al. Funcional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metástasis treated with transcatheter arterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:67-73
13. Semelka R C, Hussain S M, Marcos H B, Woosley J T. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2000;215:89-94
14. Strosberg J R, Cheema A, Kvols L K. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer control* 2011; 18:127-137

15. Mayo S C, Jong M C, Bloomston M, Pulitano C, Clary B M, Reddy S K, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann surg oncol* 2011; 18:3657-3665
16. Miyazaki K, Orton M R, Davidson R L, d'Arcy J A, Lewington V, Koh T S, et al. Neuroendocrine tumor liver metastases: use of dynamic contrast-enhanced MR imaging to monitor and predict radiolabeled octreotide therapy response. *Radiology* 2012; 263:139-148
17. Nino-Murcia M, Olcott E W, Jeffrey R B, Lamm R L, Beaulieu C F, Jain K A. Focal liver lesions: Pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000;215:746-751
18. Manoharan P, Ward J. MRI in the assessment of focal liver lesions in the non-cirrhotic patient. *Imaging* 2004; 16:338-350
19. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech C J, Scheidler J, Breuer J, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478
20. Silva A C, Evans J M, McCullough A E, Fatoi M A, Vargas H E, Hara A K. MR imaging of hypervascular liver masses: A review of current techniques. *Radiographics* 2009;29:385-402
21. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23:70-78
22. Vogl T J, Gruber T, Naguib N N N, Hammerstingl R, Nour-Eldin N E A. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:941-947
23. Schreiter N F, Nogami M, Steffen I, Pape U F, Hamm B, Brenner W, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2012; 22:458-467
24. Muller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo planar system. *Radiology* 1994;190:475-478.
25. Moteki T, Ishizaka H, Horikoshi H, Matsu-moto M. Differentiation between hemangiomas and hepatocellular carcinomas with the apparent diffusion coefficient calculated from turboFLASH MR images. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:187-191.
26. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997;204:739-744.
27. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:397-402.

28. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999;24:456 – 461.
29. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999;210:617– 623.
30. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173: 393–398.
31. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226: 71–78.
32. Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, et al. ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1521–1530.
33. Moteki T, Horikoshi H. Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted echo-planar MR with three values of gradient b-factor. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:637– 645.
34. Okada Y, Ohtomo K, Kiryu S, Sasaki Y. Breath-hold T2-weighted MRI of hepatic tumors: value of echo planar imaging with diffusion-sensitizing gradient. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:364–371.
35. Moteki T, Sekine T. Echo planar MR imaging of the liver: comparison of images with and without motion probing gradients. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:82–90.
36. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006;239:122–130.
37. Low RN, Gurney J. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:848 – 858.
38. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: a multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004; 230:266–275.
39. Heilmaier C, Lutz A M, Bolog N, Weishaupt B, Seifert B, Willmann J K. Focal liver lesions: detection and characterization at double-contrast liver MR imaging with ferucarbotran and gadobutrol versus single-contrast liver MR imaging. *Radiology* 2009; 253:724-733
40. Taouli B, Koh D M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010;254:47-66
41. Szafer A, Zhong J, Anderson AW, Gore JC. Diffusion-weighted imaging in tissues: theoretical models. *NMR Biomed* 1995;8:289

42. Parikh T, Drew S J, Lee V S, Wong S, Hecht E M, Babb J S et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with estándar breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008; 246:812-822
43. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología*. 2012.
44. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire J L, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226:71-78
45. Bruegel M, Gaa J, Waldt S, Woertler K, Holzapfel K, Kiefer B, et al. Diagnosis of Hepatic Metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five T2-weighted turbo spin-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1421-1429

13. ANEXOS.

TABLA 01. Comparación de las escalas de la OMS y RECIST 1.1 para la valoración de la respuesta a tratamiento en lesiones sólidas medibles no ganglionares.

Escala	Como medir	Tamaño mínimo	Número total de Lesiones	Respuesta completa	Respuesta Parcial	Enfermedad Estable	Progresión de la enfermedad.
OMS	Medida bidimensional: producto de los diámetros perpendiculares máximos	No se especifica	Todas las medibles	Desaparición de todas las lesiones	Más del 50% de disminución de la suma de las áreas	No respuesta parcial ni progresión	Mayor o igual al 25% de aumento de la suma de las áreas o aparición de una lesión nueva
RECIST 1.1	Medida unidimensional: Diámetro máximo	Mayor o igual a 10 mm con TC helicoidal o RM (no menor que el doble del espesor del corte)	Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano	Desaparición de todas las lesiones	Mayor o igual a 30% de disminución de la suma de los diámetros máximos	No respuesta parcial ni progresión	Igual o mayor del 20% de incremento de la suma de los diámetros y mayor o igual a 5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetros

TABLA 02. Valores de ADC documentados en la literatura en el parénquima hepático.

Parámetro hepático medido con valor de "b" menor a 400 seg/mm ²	Valor de ADC (x10 ⁻³ mm ² /seg)
Hígado normal	1.83-1.51
Hígado cirrótico	1.37-1.09
Metástasis hepáticas en general	0.94-0.85
Hepatocarcinoma	1.33-1.39
Hemangiomas	2.95-2.84
Quistes	3.63-2.89
Lesiones hepatocelulares benignas en general	2.45-2.14
Lesiones hepatocelulares malignas en general	1.08-1.06










TABLA 03. Protocolo estandarizado para la adquisición de la Resonancia Magnética en los pacientes evaluados.

No. De secuencia	Descripción de la secuencia	Observaciones
1	Localizadores	
2	T1 dentro y fuera de fase SIMPLE	
3	LAVA Dinámico axial	Test bolus Retención respiratoria
4	T1 FS coronal con contraste	
5	T1 FS sagital con contraste	
6	T2 axial	
7	T2 coronal	
8	Difusión axial	Con retención respiratoria sin Disparo respiratorio “b” 50 y “b” 600
9	T1 FS axial con contraste	LAVA dinámico

TABLA 04. Parámetros usados en las secuencias de RM evaluadas.

Parámetro	T2	Difusión	LAVA
Secuencia	FSE	Eco planar	Eco gradiente con adquisición tridimensional
Saturación grasa	No	Si	Si
Disparo respiratorio	Si	No	No
Tiempo de adquisición	2-3 minutos	4-5 minutos	23 seg x fase
Tiempo de repetición	2500-8000	3448	4.5
Tiempo de Eco	90	63	2.2
Campo de visión	(32-40) x (32-40)	(32-40) x (32-40)	(32-40) x (32-40)
Matriz	320x320	256x120	208 x256
Grosor de corte (mm)	4	6	4
Otros	N/A	Eco planar con factor:51; Valores b (10^{-3} mm ² /seg): 50 Valores b (10^{-3} mm ² /seg): 600	N/A

Esquema 01. Caracterización visual de las lesiones focales hepáticas en Difusión.

	Valor de "b" bajo (50 seg/mm ²)	Valor de "b" alto (600 seg/mm ²)	ADC
Lesiones Benignas (Quistes/Necrosis)			
Lesiones Malignas (Metástasis)			
Lesiones T2 brillantes (hemangiomas)			

Esquema simple de caracterización de las lesiones focales hepáticas usando la valoración cualitativa en valores de "b" de 50, 600 seg/mm² y mapas de ADC. Una lesión benigna de contenido líquido muestra una señal alta con valores bajos de "b", decaimiento de la señal en valores altos y alta señal en mapas de ADC; mientras que las lesiones malignas celulares muestran una señal aumentada y sostenida en valores de "b" bajos y altos, con bajo ADC comparado con el parénquima hepático normal. Una lesión que muestra un T2 largo muestra algunas veces un "efecto T2", es decir se mantiene con señal aumentada en secuencias con valores de "b" bajo y altos así como en mapas de ADC.