

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**UTILIDAD DE LA SUSTRACCIÓN DIGITAL DE SECUENCIAS LAVA DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL
SEGUIMIENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR POST TRATAMIENTO (QEIA / ARF).**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN**

P R E S E N T A

DR. JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ ARRIETA

TITULAR DEL CURSO: DR. JORGE HERNÁNDEZ ORTIZ.

México D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Director Académico

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Jorge Hernández Ortiz

Profesor Titular del Curso de Especialización en Radiología e Imagen

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Luis Felipe Alva López

Jefe del Departamento de Imagen

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Miguel Alejandro González García.

Titular de Tesis

Fundación clínica Médica Sur

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DR. MIGUEL ALEJANDRO GONZÁLEZ GARCÍA.

- Médico Cirujano
-
- Especialista en Radiología e Imagen
-
- Subespecialista en Ultrasonido.
-
- Subespecialista en Tomografía.
-
- Subespecialista en Mama.
-
- Adscrito al servicio de Imagenología Fundación Clínica Médica Sur

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR. LUIS FELIPE ALVA LÓPEZ

-
- Médico Cirujano
-
- Especialista en Radiología e Imagen
-
- Subespecialista en Tórax.
-
- Jefe del área de Imagenología Fundación Clínica Médica Sur

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el apoyo incondicional

DR. MIGUEL ALEJANDRO GONZÁLEZ GARCÍA.

Por su enseñanza y amistad.

DR. LUIS FELIPE ALVA LÓPEZ

Por contagiarme de su curiosidad científica y superación.

DR. JORGE HERNÁNDEZ ORTIZ

Por compartir su gran conocimiento de la medicina, de la radiología y de la vida.

A MIS MÉDICOS ADSCRITOS

Por participar activamente en mi formación con paciencia y sabiduría.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Por su amistad, confianza y compañía.

TÍTULO:

**UTILIDAD DE LA SUSTRACCIÓN DIGITAL DE SECUENCIAS LAVA DE
RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL SEGUIMIENTO DE CARCINOMA
HEPATOCELULAR POST TRATAMIENTO (QEIA / ARF).**

I. Introducción	7
II. Marco teórico	7
III. Planteamiento del Problema.	26
IV. Justificación	26
V. Hipótesis	27
VI. Objetivos	28
VII. Material y métodos	29
VIII. Análisis estadístico	32
IX. Resultados	33
X. Discusión	34
XI. Conclusión	34
XII. Anexo	35
XIII. Bibliografía	75

INTRODUCCIÓN.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente y la quinta a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública. Tiene una incidencia anual que iguala a su mortalidad. En la actualidad se reconoce como una de las principales causas de muerte en los pacientes con cirrosis. Su incidencia se ha duplicado en los últimos 20 años en Europa y los Estados Unidos, siendo la causa de mortalidad relacionada a cáncer con mayor incremento en los últimos años. Este aumento se ha atribuido a la epidemia de cirrosis secundaria a virus de hepatitis C (VHC). Se han desarrollado estrategias de escrutinio, diagnóstico y tratamiento, con el objetivo de disminuir su mortalidad; sin embargo, su aplicabilidad exige recursos e infraestructura, lo que limita su utilidad en países en vías de desarrollo.

MARCO TEÓRICO

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular tiene una incidencia anual de 500 000 a 1 000 000 de casos, y un número prácticamente igual de muertes, teniendo como peculiaridad su amplia variabilidad geográfica. Más del 80% de los casos se presenta en las regiones del sub-Sahara y el este de Asia, siendo el sitio con mayor incidencia China, la cual engloba el 50% del total de los casos reportados anualmente con 35.2 por 100 000 hombres y 13.3 100 000 mujeres. Actualmente áreas como América

Latina se consideran de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11 a 20 casos por 100 000.5

En años recientes se ha notado un incremento en la incidencia de carcinoma hepatocelular en áreas de riesgo intermedio y bajo; aunque la causa exacta, este fenómeno se atribuye a una mayor prevalencia de infección por VHC. Se espera que la incidencia aumente aún más en los Estados Unidos de América y México en las dos próximas décadas. En relación a lo anterior, el CHC es la causa de muerte relacionada con cáncer que mayor incremento ha tenido en varones entre 1985 y 2002 en los Estados Unidos, ocupando el tercer lugar como causa de muerte relacionada a cáncer a nivel global, precedido sólo por el cáncer de pulmón y el cáncer gástrico.

Más del 90% de los casos se presenta en pacientes con cirrosis, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2-3:1. La explicación es que el sexo masculino se encuentra expuesto a mayor número de factores de riesgo incluyendo infección por virus de hepatitis B (VHB) y VHC, consumo de alcohol, tabaquismo, reservas de hierro aumentadas, mayor índice de masa corporal (IMC) y niveles elevados de hormonas androgénicas. La incidencia del CHC aumenta con la edad y la prevalencia es máxima a los 65 años; sin embargo, en fechas recientes se ha advertido una tendencia a su presentación en pacientes más jóvenes.

Epidemiología en México

Las muertes por cáncer hepatocelular entre 2000 y 2006 publicadas por La Secretaría de Salud en México fueron recientemente revisadas. El análisis muestra una tendencia creciente de la mortalidad de 2004 a 2006 aumentando 14% como causa específica de muerte de 4.16 por 100 000 habitantes en el año 2000 a 4.74 por 100 000 habitantes en 2006. El cálculo estadístico de la tendencia analizado por el método de Pearson muestra una correlación $\text{comp} > 0.01$. La mortalidad más alta se observó en pacientes mayores de 60 años. Este aumento en la mortalidad coincide con el informado en Estados Unidos, del cual ha alcanzado 31% en el mismo periodo y con un aumento significativamente mayor y preocupante en la población hispana (60%).

Factores de riesgo

Independientemente de su etiología, la cirrosis es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de CHC, encontrándose en 60% a 90% de los casos secundaria a alcohol o infección por VHB y VHC dependiendo de la zona geográfica. En los pacientes con cirrosis la incidencia anual de CHC es de aproximadamente 4%. Las medidas preventivas como la vacunación contra el VHB han tenido impacto favorable en la disminución de la incidencia de CHC; sin embargo, el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VHC no ha sido posible, por lo que actualmente se emplean medidas sanitarias para evitar su transmisión.

Los principales factores de riesgo varían de acuerdo a la región; en áreas de alto riesgo corresponden a la infección crónica por VHB y el alto consumo de aflotoxinas. En Japón el principal factor de riesgo es la infección por VHC, el cual comenzó a circular poco después de la Segunda Guerra Mundial. En países de bajo riesgo el incremento en la incidencia se debe al creciente número de personas con cirrosis, secundario a la combinación de factores como la alta prevalencia de infección por VHC y la mayor supervivencia de los pacientes con cirrosis.

La obesidad y el síndrome metabólico son factores de riesgo para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y cirrosis relacionada a EHNA, siendo también posibles factores asociados al incremento en la incidencia de CHC. Debido al incremento continuo en la prevalencia de diabetes y obesidad, se espera un aumento en la incidencia de CHC relacionado a EHNA a nivel mundial en el futuro.

La ingesta de alcohol de 50 a 70 g/día durante periodos prolongados es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de cirrosis y CHC; sin embargo, se dispone de poca evidencia sobre su efecto carcinogénico directo. Existe evidencia sobre su efecto sinérgico con la infección por VHB y VHC. La aflotoxina B1 es una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus*, la cual al ser ingerida se metaboliza a un intermediario activo AFB1-exo-8,9-epóxido que se une al ADN generando daño que

incluye mutaciones al gen supresor p53 (p53 249ser) observadas en 30% a 60% de los CHC en áreas endémicas. Otros factores de riesgo son: Tabaquismo, hemocromatosis hereditaria, deficiencia de α 1-antitripsina, hepatitis autoinmune y algunas porfirias.

Patogenia

A diferencia de la mayoría de otros tumores, el CHC se desarrolla en un contexto de inflamación y daño orgánico; coexiste con cirrosis en más del 80% de los casos. Existen múltiples etiologías, entre las que destacan las causas infecciosas y tóxicas. Desafortunadamente menos de 40% de los pacientes son elegibles para tratamiento curativo al momento del diagnóstico, y las opciones sistémicas de manejo como la quimioterapia estándar no han demostrado eficacia. Lo anterior resalta la importancia de clarificar la genómica y las vías de señalización implicadas en el desarrollo de esta neoplasia con el objetivo de crear nuevos blancos terapéuticos.

La acumulación de alteraciones genéticas que conducen al desarrollo de CHC en un hígado cirrótico parece ser un proceso que requiere múltiples pasos. La transformación incluye lesiones histológicas que van desde el hígado con cirrosis hasta nódulos displásicos (bajo y alto grado); sin embargo, las vías implicadas no se

encuentran totalmente dilucidadas. Durante el periodo preneoplásico existe una regulación al alta de vías mitogénicas que conduce a la selección de clonas celulares displásicas, las cuales adquieren un fenotipo maligno cuando se exponen a diferentes alteraciones genéticas incluyendo aberraciones cromosómicas estructurales, inestabilidad microsatelital, etc. El paso final para la transformación maligna en la hepatocarcinogénesis incluye vías relacionadas con angiogénesis y la capacidad de migración e invasión.

Las alteraciones genéticas varían desde mutaciones puntuales, hasta pérdida o ganancia de brazos cromosómicos. Mediante estudios de hibridización genómica comparativa se ha observado que el cromosoma más frecuentemente afectado es el 1q, con rangos de amplificación entre 58% y 78% en CHC. Otros cromosomas con amplificación son 6p, 8q, 17q y 20q, y con delaciones 4q, 8p, 13q y 17p. No obstante, el potencial predictivo de las alteraciones genéticas respecto a parámetros clínicos como pronóstico, recurrencia posterior a resección quirúrgica y estadio del tumor no se ha establecido aún.

El gen supresor p53 involucrado en el control del ciclo celular, reparación de ADN, apoptosis y diferenciación, con un rol documentado en carcinogénesis ha sido analizado en más de 30 estudios encontrándose mutado en 0% a 67% de los

pacientes con CHC, con una marcada variabilidad de acuerdo a la región geográfica, siendo mayor la frecuencia en África y Asia.

Otras alteraciones demostradas en CHC son la inestabilidad cromosómica dada por la alta actividad de telomerasas y la participación de múltiples vías de señalización intra e intercelular incluyendo vías como Wnt- β -catenina y vías relacionadas a factores de crecimiento entre otras, las cuales son centro de atención en la actualidad como posible blanco terapéutico

Diagnóstico

Escrutinio y vigilancia. El CHC es una neoplasia que presenta características necesarias para realizar escrutinio, dado que existe una población en riesgo bien definida (Tabla 1)

Tabla 1

Población de alto riesgo de carcinoma hepatocelular.
Portadores de virus de hepatitis B (HBsAg+).
Asiáticos ♂ > 40 y ♀ > 50 años.
Pacientes cirróticos portadores de virus de hepatitis B.

Historia familiar de carcinoma hepatocelular.
Pacientes cirróticos no por virus de hepatitis B
Cirrosis por alcohol.
Hemocromatosis hereditaria.
Cirrosis biliar primaria.
Posible: Deficiencia de α 1-antitripsina, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis autoinmune.

Existen métodos no invasivos con amplia disponibilidad y bajo costo como son el ultrasonido abdominal y la α -fetoproteína (AFP) además de posibilidades de tratamiento curativo como trasplante hepático ortotópico (THO), resección quirúrgica y terapias ablativas. Con la identificación de la cirrosis como principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC y dada la agresividad de este tipo de neoplasia, se encuentra justificado realizar escrutinio periódico en pacientes con alto riesgo

En un estudio aleatorizado y controlado realizado en China con alrededor de 19 000 pacientes infectados con VHB, se demostró que la vigilancia mediante determinación de AFP y ultrasonido abdominal convencional cada 6 meses mejoró la sobrevida con disminución de 37% de la mortalidad asociada a CHC.

Se ha reportado en estudios previos que la AFP con un valor de corte de 20 ng/mL tiene una baja sensibilidad (< 50%) para el diagnóstico de CHC; la AFP es mayor a 200 ng/mL en 17.7% a 26.1% de los casos, lo que sugiere fuertemente el diagnóstico. Es excepcional detectar esta neoplasia por la elevación significativa de AFP en ausencia de hallazgos por ultrasonido. Por lo anterior en la actualidad no se recomienda el empleo de AFP como único método de escrutinio. Se encuentran disponibles otros marcadores serológicos evaluados como des-g-carboxi protrombina y AFP-L3; sin embargo, aún no hay datos prospectivos confiables respecto a su efectividad como herramientas de escrutinio.

El ultrasonido abdominal es operador dependiente, reportándose en estudios recientes un sensibilidad > 60% y una especificidad > 90%. Su sensibilidad para la detección de nódulos en hígados cirróticos es particularmente baja.

Se ha evaluado mediante análisis retrospectivos y modelos matemáticos la costo-efectividad de las estrategias de vigilancia y escrutinio usando ultrasonido abdominal y AFP, reportándose generalmente que la vigilancia para la detección de CHC en pacientes con cirrosis compensada se asocia con una ganancia modesta en calidad de años de vida a un costo aceptable. En pacientes en lista de espera para THO el escrutinio para CHC mediante tomografía computarizada (TC) se asocia con una

mayor ganancia en expectativa de vida siendo posiblemente costo-efectivo en este grupo de pacientes.

Las guías actuales recomiendan el uso de ultrasonido abdominal cada seis a 12 meses como método de escrutinio y vigilancia en pacientes con alto riesgo. El uso adicional de AFP es controversial.

Métodos diagnósticos.

En presencia de una prueba de escrutinio anormal o sospecha clínica de CHC los estudios radiológicos son muy importantes. Actualmente los métodos de imagen más confiables para los propósitos de diagnóstico y estadiaje del tumor son la TC en tres fases y la resonancia magnética (RM) dinámica contrastada en tres fases. El CHC debe su irrigación sanguínea predominantemente a la arteria hepática, mientras que el resto se encuentra irrigado por el sistema arterial y venoso portal. El hallazgo característico de esta neoplasia en TC o RM es la presencia de reforzamiento arterial seguido por hipointensidad de la lesión en las fases venosa portal y tardías, signo conocido como "lavado", cuya sensibilidad y especificidad alcanzan 90% y 95% respectivamente; sin embargo, sólo se presenta en 71% de los pacientes, mientras que en el resto se requiere de biopsia para efectuar el diagnóstico. En general, la RM

ha demostrado mejor caracterización y diagnóstico de las lesiones neoplásicas con que la TC, siendo el tamaño un factor determinante que afecta la afinidad del estudio.

La biopsia hepática percutánea bajo guía radiológica tiene una sensibilidad y especificidad de 90% y 91% respectivamente para ultrasonido y de 92% y 98% para guía por tomografía respectivamente. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico por completo, requiriéndose vigilancia estrecha de la lesión.

Abordaje diagnóstico.

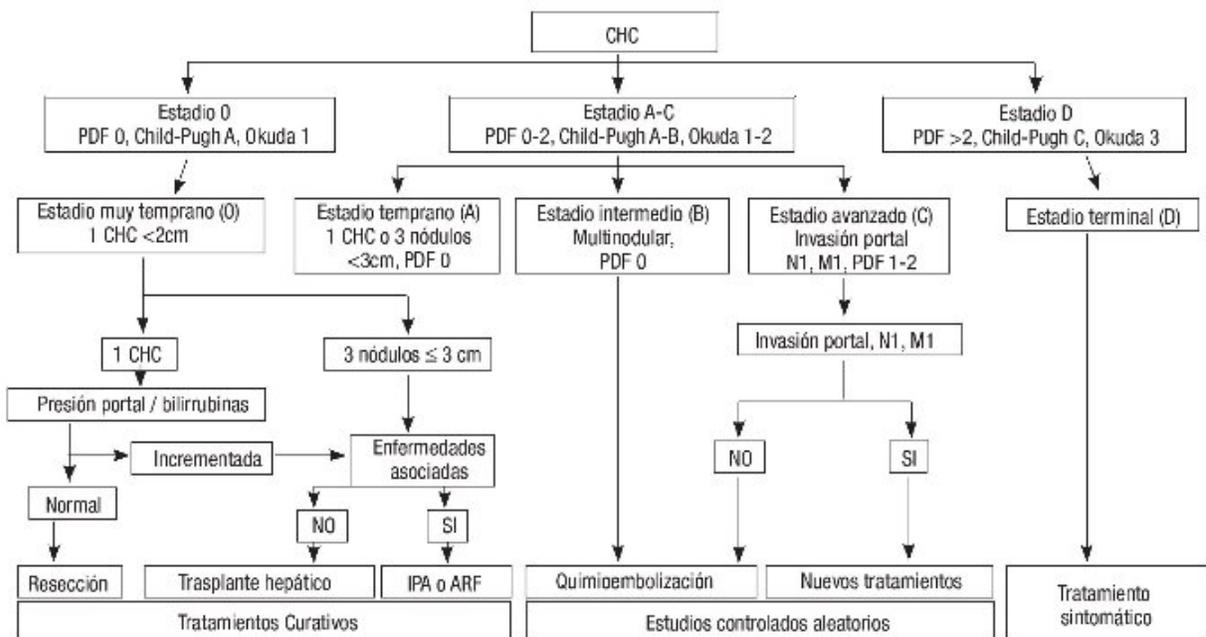
El diagnóstico de CHC se puede realizar de manera confiable si se presenta alguna de las siguientes características:

- 1.- Tumoración hepática focal > 2 cm identificada mediante una imagen que muestre el realce característico con el contraste en la fase arterial y lavado rápido en la fase venosa mediante RM o TC.
- 2.- tumoración hepática focal con comportamiento atípico por imagen o tumoración hepática documentada en un hígado no cirrótico con biopsia compatible. El empleo de métodos de diagnóstico no invasivos se prefiere en pacientes cirróticos y lesiones mayores a 2 cm, mientras que el abordaje diagnóstico en tumoraciones ≤ 2 cm o tumores que no cumplen los criterios previamente mencionados, como nódulos de 1 a 2 cm documentados mediante dos métodos de imagen con características de CHC, se deberán tratar como tal. Lesiones con comportamiento atípico en los estudios de

imagen deberán ser biopsiadas, mientras que las lesiones menores a 1 cm deben someterse a seguimiento mediante ultrasonido a intervalos repetidos cada tres a seis meses, durante un periodo mínimo de dos años. Si no presentan crecimiento durante dicho periodo se puede continuar el seguimiento habitual.

Tratamiento

El tratamiento del CHC tradicionalmente se divide en curativo y paliativo (Tabla 4). Los tratamientos curativos, como la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación percutánea conllevan a una respuesta completa en una gran proporción de pacientes y mejoran de manera significativa la supervivencia.



Los tratamientos paliativos no tienen como objetivo la curación aunque en algunos casos pueden observarse buenas respuestas e incluso mejoría de la supervivencia.

Modalidades curativas

A pesar de los avances en la detección temprana y el diagnóstico del CHC, sólo 30 a 40% de los pacientes pueden beneficiarse de algún tratamiento curativo; estas opciones son consideradas capaces de erradicar el tumor y mejorar la supervivencia en casos seleccionados. No existen estudios comparativos entre las modalidades mencionadas (resección quirúrgica, trasplante hepático y ablación percutánea) y por lo tanto, no hay evidencia sólida que establezca la mejor opción de manejo para el paciente con CHC y cirrosis compensada. No obstante, en la enfermedad hepática descompensada, el trasplante hepático ofrece la mayor supervivencia (70% a cinco años), por lo que es la mejor opción terapéutica para este tipo de pacientes. Infortunadamente se trata de una opción poco disponible en México por las limitaciones socioeconómicas.

La resección quirúrgica puede realizarse de manera segura en los pacientes con CHC sin CH, lo que sólo aplica para 5% de los casos en los países de Occidente. En

sujetos con cirrosis debe realizarse una selección cuidadosa para evitar complicaciones, como la insuficiencia hepática. Los pacientes con CHC sin cirrosis por lo general presentan tumores de comportamiento más agresivo que aquellos con CH; sin embargo, la resección quirúrgica en estos casos conlleva a mejor supervivencia libre de enfermedad y global.

Los mejores candidatos para resección quirúrgica del tumor son aquellos con una única lesión de CHC, asintomáticos y con función hepática preservada, en quienes se puede obtener 70% de supervivencia a cinco años. La función hepática preservada se define por la ausencia de hipertensión portal clínicamente importante (gradiente de presión venosa hepática < 10 mmHg, ausencia de varices esofágicas o esplenomegalia y plaquetas > 100 000/mm³) y niveles normales de bilirrubina. Según estos criterios, sólo 5% a 10% de los casos de CHC pueden ser sometidos a resección tumoral. En los pacientes con hipertensión portal clínicamente importante, la supervivencia a cinco años es de 50%, y en quienes además tienen niveles de bilirrubina elevados ésta es de 25%.

La supervivencia a largo plazo después de la resección hepática se ve afectada por la alta frecuencia de recurrencias (> 70% a cinco años), aún en los pacientes debidamente seleccionados. Los factores patológicos predictivos de recurrencia son la invasión microvascular, los nódulos satélites y la pobre diferenciación del tumor. La

prevención de las recurrencias se ha intentado con radiación interna con yodo-131, retinoides e inmunoterapia con resultados prometedores. Sin embargo, el impacto real de estos tratamientos sobre la supervivencia requiere mayor investigación.

El trasplante hepático se considera la intervención más efectiva en los pacientes con CHC y CH, debido a que remueve el tumor y cura la enfermedad preneoplásica. Los candidatos ideales para trasplante son aquellos con una sola lesión < 5 cm o con <3 nódulos <3 cm, sin invasión extrahepática o vascular. Estos criterios de selección conllevan a supervivencia > 70% a cinco años y recurrencias < 15%.⁵⁹

La ablación percutánea es considerada la mejor opción para el CHC temprano no quirúrgico. Existen varios métodos como la inyección intratumoral de etano (IPA) o ácido acético, además de la ablación térmica con nitrógeno líquido (crioablación), microondas, láser o radiofrecuencia. La IPA es la modalidad más utilizada y se considera el estándar de oro para el tratamiento de los CHC pequeños. Esta técnica es fácil de realizar y su frecuencia de complicaciones es baja. La IPA tiene respuestas completas en casi 70% de los tumores solitarios < 3 cm, y supervivencia a cinco años de 50% en pacientes con Child-Pugh A. La ablación con radiofrecuencia es la mejor número de sesiones con la misma frecuencia de respuesta al tratamiento y al parecer es más efectiva para los tumores > 3 cm.

Modalidades paliativas

La mayoría de los pacientes con CHC no son candidatos para tratamientos curativos y por lo tanto deben recibir algún tipo de manejo paliativo. Múltiples estudios clínicos no controlados han evaluado la eficacia de las diferentes terapias para el CHC intermedio y avanzado, como la embolización del tumor, quimioembolización, tamoxifeno y otros compuestos hormonales, quimioterapia arterial y sistémica, radiación interna con yodo-131, inmunoterapia, interferón y otros tratamientos. La embolización arterial, con o sin quimioterapia intraarterial, es el tratamiento más aceptado para el CHC irresecable. Con este procedimiento se obtiene respuesta en 16% a 55% de los casos aunque su impacto en la supervivencia es discreto.

Esta estrategia terapéutica debe reservarse para los pacientes con CHC multinodular asintomático y función hepática conservada (ejemplo Child-Pugh A). El papel del tamoxifeno en el tratamiento del CHC parece estar bien definido; si bien los estudios iniciales obtuvieron resultados satisfactorios, un ensayo clínico controlado⁶⁵ y un meta-análisis no mostraron efectos antitumorales ni en términos de supervivencia con el uso de este fármaco. Otras opciones de tratamiento, como la radiación interna con yodo-131 o la quimioterapia arterial que conllevan a respuestas parciales en el 20% de los casos, deben ser evaluadas en ensayos clínicos aleatorios para conocer su eficacia en cuanto a supervivencia.

Seguimiento del HCC por métodos de imagen

Producto de los importantes avances tecnológicos, la Resonancia Magnética (RM) ha adquirido un rol primordial en el diagnóstico de un número creciente de patología abdominal, especialmente en hígado, con resultados similares o superiores a la Tomografía Computada (TC).

Esto ha sido posible por el mayor contraste y definición que permite ver entre los distintos tejidos, su capacidad multiplanar, el desarrollo de secuencias rápidas que mejoran la calidad de la imagen y al desarrollo de los contrastes paramagnéticos.

La secuencia LAVA (Liver Acquisition Volume Acceleration, by GE Healthcare). Se puede traducir como “Adquisición Rápida de un Volumen del Hígado”. Es una secuencia patentada por dicho fabricante y se utiliza para realizar exploraciones del hígado con medio de contraste paramagnético y que como su nombre lo indica es volumétrica.

Esto lo logra usando una antena y un software de codificación con alta sensibilidad espacial (Array spatial sensitivity encoding technique o ASSET) la cual genera un llenado parcial pero eficiente del campo, optimiza la inversión del pulso y la supresión de la grasa con el fin de proveer de un gran realce del medio de contraste y además utiliza tiempos de repetición y tiempos de eco muy cortos lo que permite al paciente

realizar apneas cortas y por consiguiente adquirir un estudio con contraste más dinámico y múltiples fases.

Todo esto resulta ser muy útil en aquellos pacientes que tienen dificultades para contener la respiración durante el periodo de adquisición de datos.

Las características de esta aplicación son las siguientes:

- Utiliza una secuencia de Eco de Gradiente rápida (modalidad "spoiled") SPGR.
- Técnica de llenado parcial del espacio K con lo cual se consigue acelerar el Tiempo de Adquisición de Datos.
- Además del TR y TE utiliza un pulso de inversión de 180 grados para potenciar el contraste en T1. El Tiempo de Inversión es de 7 milisegundos.
- Añade una técnica de saturación espectral de la grasa (Sat-Fat).
- Incorpora un factor de aceleración (ASSET) para acortar la duración.
- Filtro de volumen (PURE) para homogeneizar la intensidad de señal.

El rol primario de esta técnica es adquirir imágenes del flujo sanguíneo en el hígado, para esto usamos el contraste paramagnético y hacemos adquisiciones en tiempos específicos, según datos ya establecidos sobre la velocidad del flujo sanguíneo (ej: fase arterial 25-30 segundos).

Con esto logramos ver el comportamiento del flujo sanguíneo de tumoraciones y lesiones hepáticas en general y siendo que dicho comportamiento es la piedra angular para el diagnóstico diferencial entre las distintas entidades patológicas que lo afectan, es lógico concluir que es una técnica muy útil en pacientes con hepatopatía crónica y / o lesiones hepáticas.

ARTIFICIOS EN LA IMAGEN.

Los artificios en este tipo de imagen se pueden obtener durante la adquisición de datos y en la reconstrucción.

Los artificios son introducidos durante la adquisición de la imagen cuando la posición relativa y la angulación al obtener las imágenes en 2D son incorporadas incorrectamente en los datos. Esto se debe generalmente a movimientos del paciente o movimientos incorrectos del transductor. Los movimientos involuntarios del paciente también introduce artificios.

En general, entre más rápido se adquiera el barrido, menos artificios pueden ocurrir.

Aún cuando los algoritmos de reconstrucción son confiables, se pueden adquirir datos incorrectos si el equipo no está en condiciones adecuadas (8-12).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la utilidad de la secuencia de sustracción por resonancia magnética en el seguimiento de hepatocarcinoma tratado?

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente y la quinta a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública. Tiene una incidencia anual que iguala a su mortalidad.

Los métodos de imagen más confiables para los propósitos de diagnóstico y estadiaje del tumor son la TC en tres fases y la resonancia magnética (RM) dinámica contrastada en tres fases, con una alta sensibilidad y especificidad alcanzan en lesiones no tratadas; sin embargo en el seguimiento de las lesiones de hepatocarcinoma tratadas, la RM es superior a la TAC, en donde la utilización de la secuencia LAVA (Liver Acquisition Volume Acceleration, by GE Healthcare) es importante para determinar si hay lesión residual o recidiva. Recientemente se ha

integrado la aplicación de Sustracción, que parece ser más precisa en el seguimiento de las lesiones tratadas.

No hay estudios suficientes que demuestren, estandaricen y determinen la utilidad de la aplicación de Sustracción por resonancia magnética. En México no hay publicaciones, por lo que es importante plasmar la bases que puedan servir en un futuro para efectuar estudios prospectivos.

HIPÓTESIS

Existe mayor sensibilidad y especificad en el diagnóstico de lesiones de hepatocarcinoma tratadas, mediante la aplicación de sustracción por Resonancia Magnética.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la utilidad diagnóstica de la sustracción digital de secuencias contrastadas de resonancia magnética hepática en pacientes con cirrosis hepática y lesiones de hepatocarcinoma tratadas de manera local (Ablación por radiofrecuencia y/o Quimio-Embolización intraarterial)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la sensibilidad, especificidad valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la aplicación de sustracción por RM
2. Comparar los resultados interobservador con y sin la aplicación de sustracción por RM.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio:** clínico, observacional, analítico, transversal.
- **Universo de estudio:** Pacientes con cirrosis hepática y lesión hepatocarcinoma diagnosticado mediante estudio de imagen seccional con contraste IV (CT o MR) y tratados con Ablación por radiofrecuencia y/o Quimio-Embolización intra arterial, además contar con un segundo estudio de control de Resonancia magnética y la aplicación de Sustracción digital.
- **Selección de la muestra:**
 - No aleatoria (consecutivo)

Se evaluaron 6 pacientes de entre 50 y 80 años de edad, con el diagnóstico de cirrosis hepática en los cuales se identificó en un estudio previo de imagen seccional con contraste IV (CT o MR) al menos una lesión de hepatocarcinoma, la cual recibió tratamiento de Ablación por radiofrecuencia y/o Quimio-Embolización intra arterial.

Para estos 6 pacientes se seleccionó como método de seguimiento post tratamiento la resonancia magnética, la cual fue realizada con contraste IV y secuencias dinámicas (LAVA).

Se utilizó un equipo General Electric 1.5 Tesla Echo Speed Excite III H.D. y se procesaron imágenes en la estación de trabajo *Work Advantage*, con el software v5.4.47 de sustracción digital GE Healthcare.

A todos los pacientes se les administro gadolinio en la forma de Gadobutrol (de la marca Gadovist de BAYER Pharma S.A. de C.V.) a dosis de 0.1mg x kg de peso, por vía intravenosa, estando canalizados en la vena antecubital del brazo derecho.

Se adquirieron imágenes de secuencia LAVA–*Liver acquisition volume acceleration* (*Adquisición hepática volumétrica acelerada*) en fase simple, arterial (25-30seg) y tardía (5 min).

Se seleccionó a 3 médicos radiólogos que desearan participar voluntariamente y que no tuvieran experiencia en el análisis y diagnóstico por resonancia magnética de patología abdominal, específicamente, en el seguimiento de lesiones de hepatocarcinoma.

Posteriormente se almaceno en un CD con el nombre CD-A la secuencia LAVA en fase simple, arterial y traída de los 6 pacientes.

Y en un CD con el nombre CD-B se almacenaron las mismas secuencias LAVA en fase simple, arterial y tardía agregando además las imágenes de sustracción digital de la fase arterial y tardía de los 6 pacientes.

A cada médico radiólogo se le entrego un set de CD's en versión "A" (es decir sin imágenes de sustracción digital), uno por cada paciente, para un total de 6 CD's y un cuestionario por CD (Tabla.2), para ser contestado posterior a ver cada CD.

Tabla 2

CUESTIONARIO SET-1	
Set de imágenes LAVA en fase simple, arterial y tardía.	
I.	¿Identifica alguna nueva lesión?
II.	¿En qué segmento identifica la nueva lesión?
III.	¿Qué hallazgos lo llevaron a concluir que existía un nueva lesión?

Posteriormente se le entrego a los mismos tres médicos radiólogos el set de CD's en versión "B" (es decir, **con** las imágenes de **sustracción digital**), también uno por paciente para un total de 6 CD's, cada uno con un cuestionario (Tabla. 3), el cual se les pidió contestaran después de ver cada estudio.

Tabla 3

CUESTIONARIO SET-2	
Set de imágenes LAVA en fase simple, arterial y tardía + Imágenes de Sustracción Digital.	
I.	¿Identifica alguna nueva lesión?
II.	¿En qué segmento identifica la nueva lesión?
III.	¿Qué hallazgos lo llevaron a concluir que existía una nueva lesión?
IV.	¿Considera que contar con las imágenes de sustracción digital los ayudo concluir si existía o no una nueva lesión?

VARIABLES

- Nueva lesión identificada mediante la aplicación sustracción.
- Localización
- Etiología cirrosis
- RM
- Edad
- Genero

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN
Edad	Número de años correspondiente al tiempo de vida del individuo
Genero	Conjunto de caracteres genéticos morfológicos y funcionales que distinguen a los hombres de las mujeres.
Tipo de tumor	Variedad histológica y motivo por el cual se realizó estudio de imagen.
Nueva lesión	Lesión observada en la RM se control no visible al momento del diagnóstico.
Localización	Sitio anatómico en el cerebro
Tipo de realce	Comportamiento del la lesión en la fase arterial.
RM	Estudio de resonancia magnética

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dado que es un estudio descriptivo las variables continuas se reportarán como medias aritméticas. Las comparaciones inferenciales se realizarán por medio de la t de Student. Se utilizará la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre dos variables. Los resultados de cada cuestionario fueron

comparados y se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

La significancia estadística se determinará con un valor de $P < 0.05$ con prueba de dos colas. Se utilizó el paquete informático SPSS Statistics versión 21 para analizar los datos.

RESULTADOS

Se analizaron 6 estudios de Resonancia magnética de pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma. El 67% fueron del género femenino y el 33% masculino (Figura 1). La media de edad fue de 63.3 años. El diagnóstico inicial fue mediante RM en un 67% y el 33% con TAC (Figura 2). La etiología de la cirrosis el 50% alcohólica, 33% metabólica y el 16% autoinmune (figura 3). El tratamiento realizado de quimioembolización arterial fue en el 66% y solo en un 33% se sometieron a Ablación por RF (figura 4). En el estudio control estándar de RM 3 pacientes tenían lesión de hepatocarcinoma residual y tres fueron negativos; en el análisis de los 3 radiólogos de la RM de seguimiento sin la aplicación sustracción el 72% de los pacientes tenían lesión residual y el 27 % fueron negativos para lesión. En el análisis de los radiólogos con la aplicación de sustracción 50% fueron negativos para lesión residual y el 50% tuvieron lesión residual de hepatocarcinoma. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 61%, 80%, 88% y 44%

respectivamente en el diagnóstico de HCC mediante RM sin la utilización de la aplicación de sustracción.

Se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100% en el diagnóstico de HCC en el estudio de seguimiento utilizando la aplicación de Sustracción.

DISCUSIÓN

En base a los resultados estadísticos obtenidos, consideramos que la realización de post procesamiento de las imágenes para obtener secuencias de sustracción digital a partir de las secuencias base LAVA por resonancia magnética si mejora la certeza diagnóstica en la detección de lesiones residuales y recidivantes de carcinoma hepatocelular en pacientes ya tratados. Sin embargo cabe mencionar que en la literatura actual no hay estudios que reporten su utilización sistemática para el seguimiento de este tipo de lesiones.

CONCLUSION.

Las imágenes de sustracción digital en pacientes con carcinoma hepatocelular presentan un gran potencial futuro para incrementar la sensibilidad diagnóstica al ser evaluadas por radiólogos no experimentados en el diagnóstico de este tipo de lesiones por resonancia magnética, sin embargo creemos que para confirmar estos resultados se requieren estudios prospectivos que estandaricen su utilización.

ANEXO.

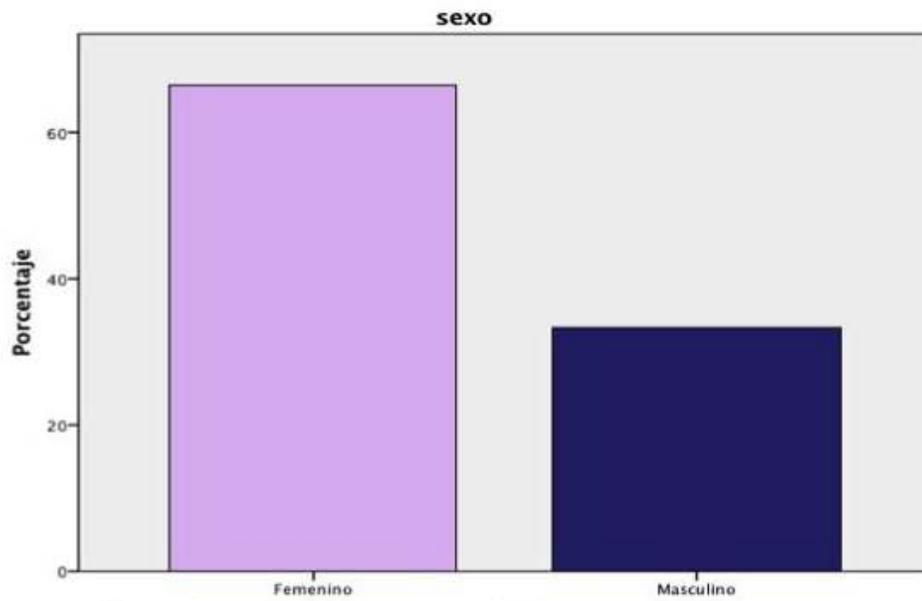
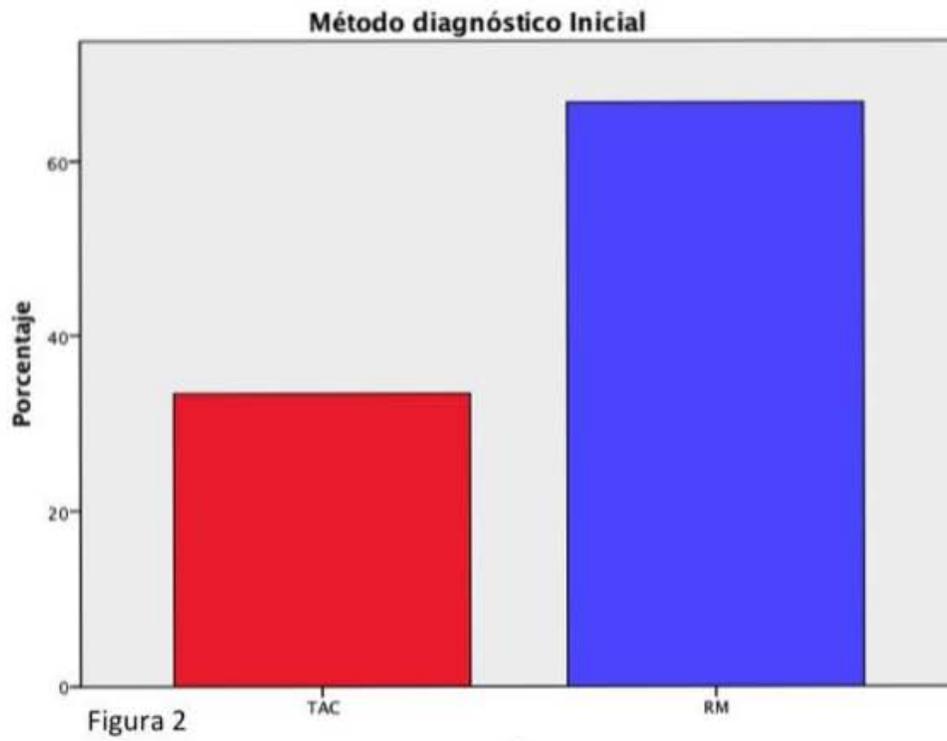


Figura 1

Utilidad de la sustracción digital de secuencias LAVA de Resonancia Magnética en el seguimiento de carcinoma hepatocelular post tratamiento (QEIA / ARF).



Utilidad de la sustracción digital de secuencias LAVA de Resonancia Magnética en el seguimiento de carcinoma hepatocelular post tratamiento (QEIA / ARF).

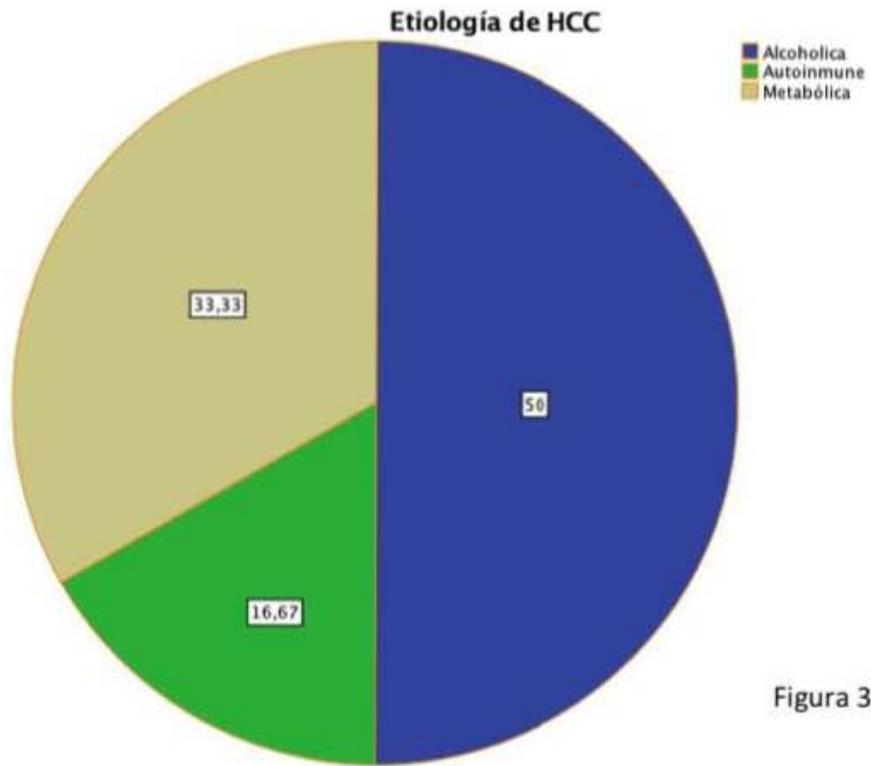
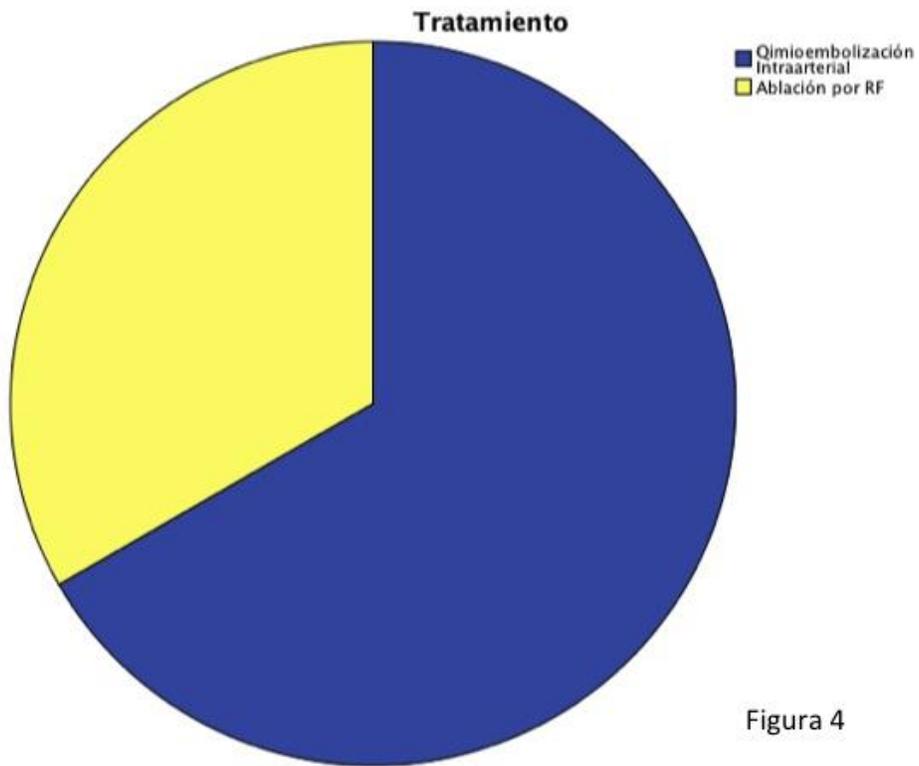


Figura 3

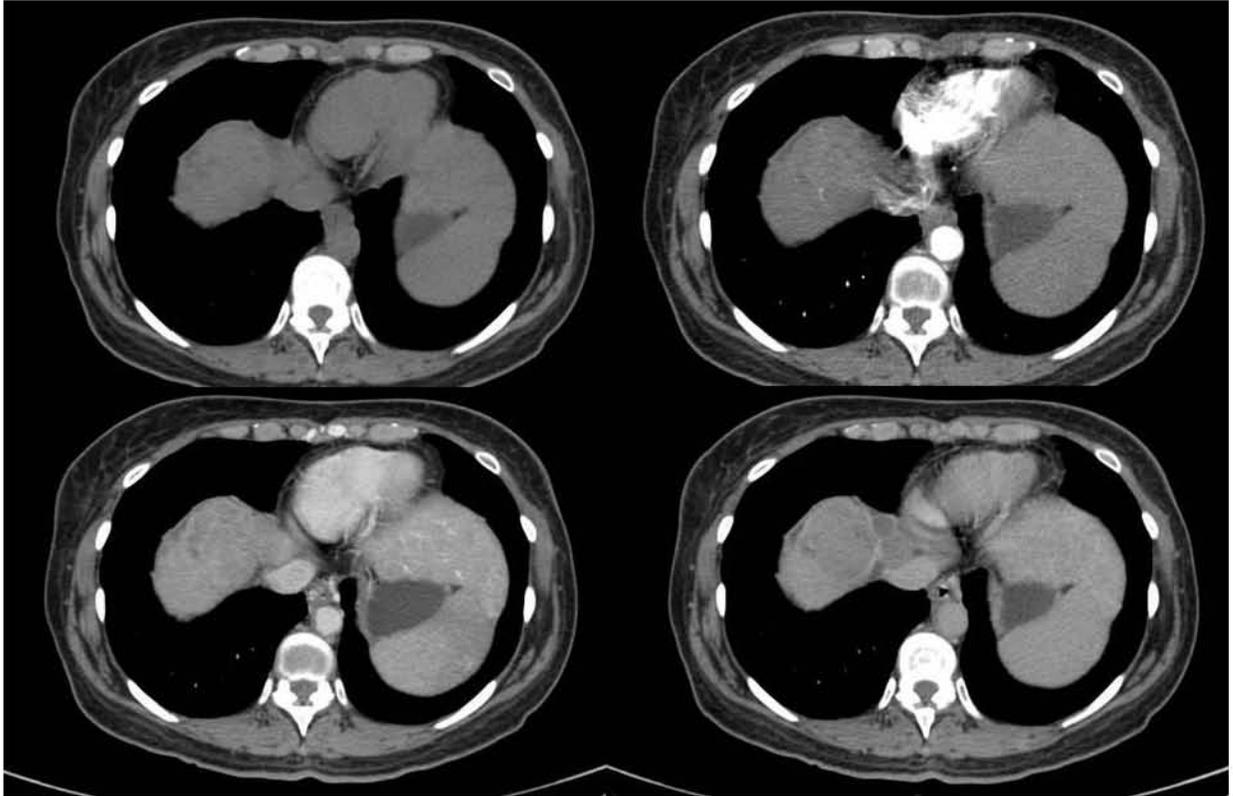


CASOS CLÍNICOS.

Paciente #1

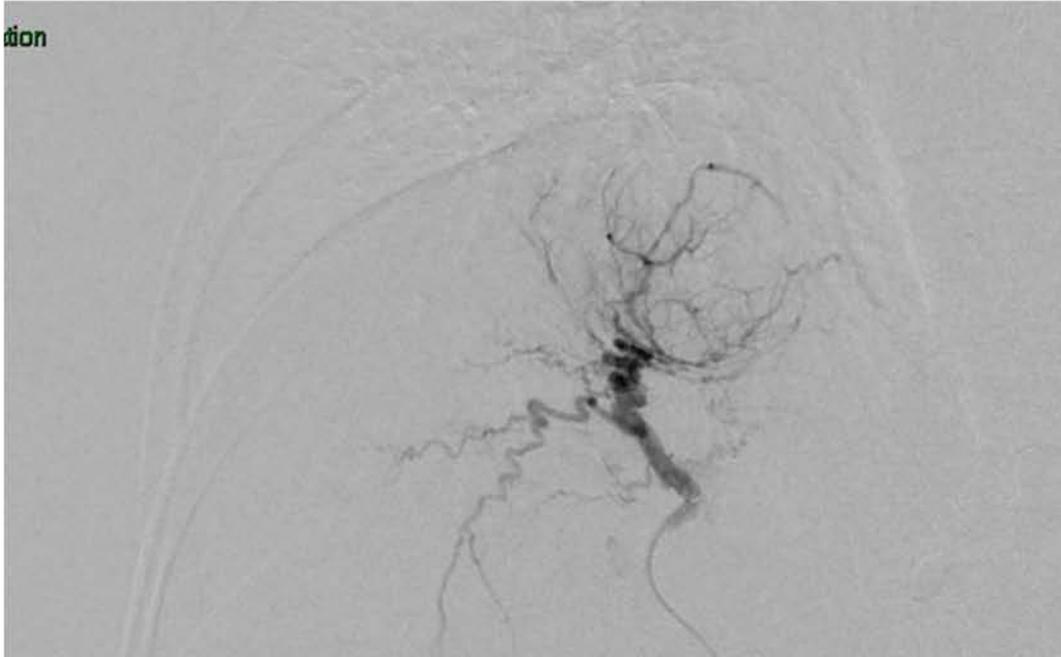
- • CT Diagnostica 18/03/14 Arterial
- • QEIA 21/03/14
- • Seguimiento 23/04/14
***NEGATIVO
- • MSG,
- • Femenino
- • 56 años
- • Tamaño del tumor: 41.3 x 39.9 mm
- • Localización del tumor: Segmento VIII

Tomografía Diagnostica 18/03/14

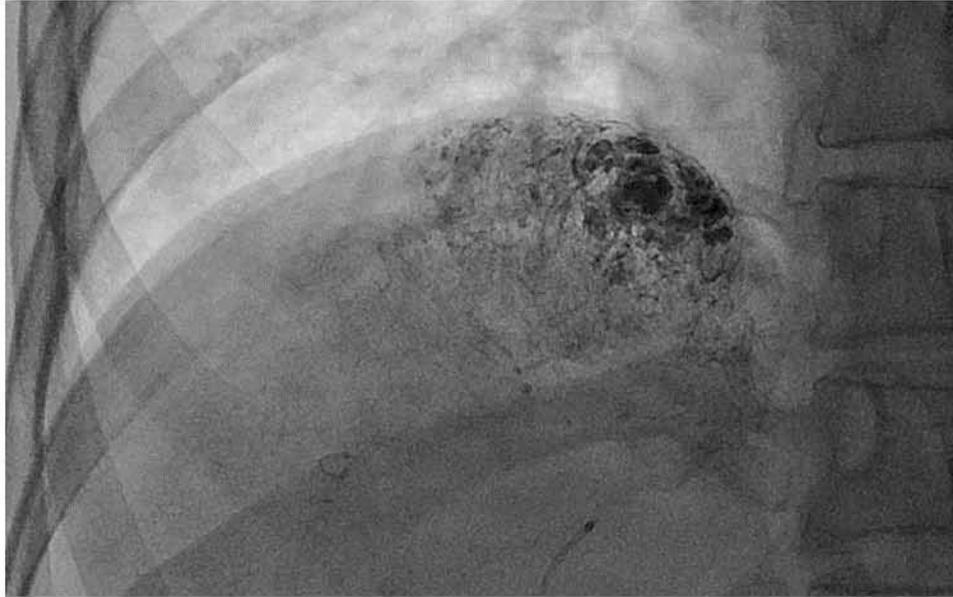


Quimio Embolización Intra Arterial

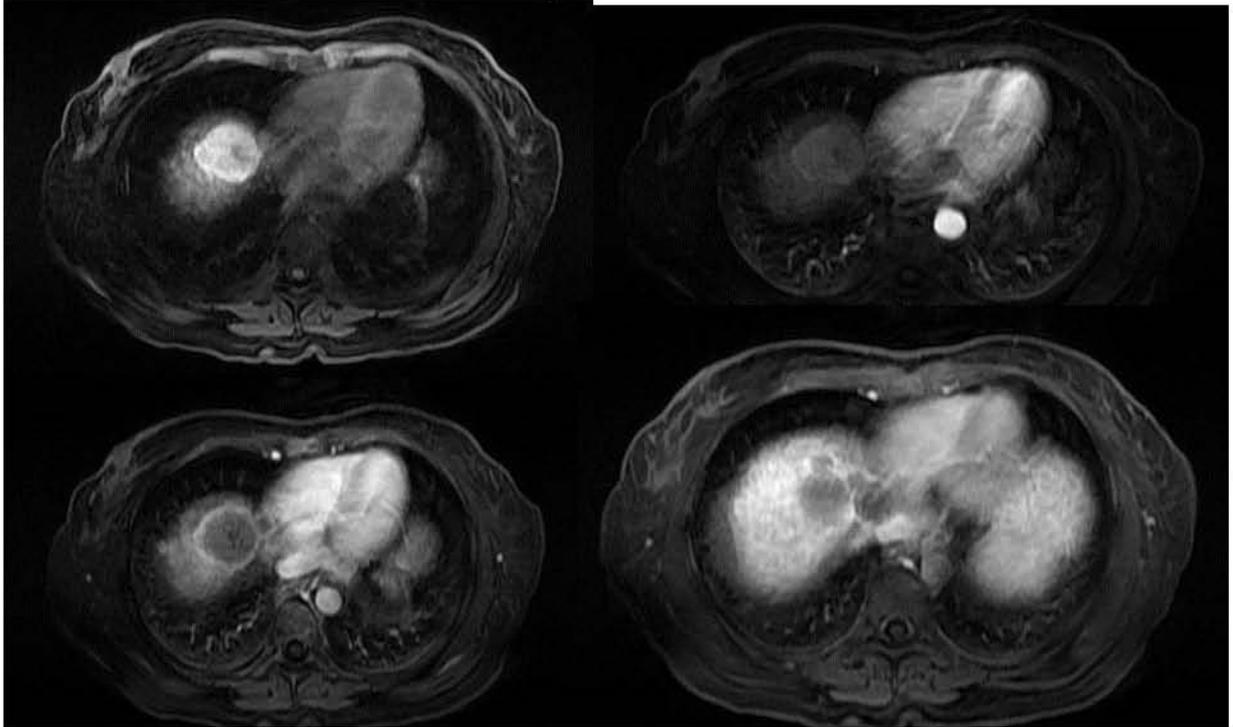
21/03/14



Quimio Embolización Intra Arterial 21/03/14



Resonancia Magnética Nuclear con Contraste, Seguimiento 23/04/14



RM Secuencia de sustracción digital de la fase Arterial menos la Simple



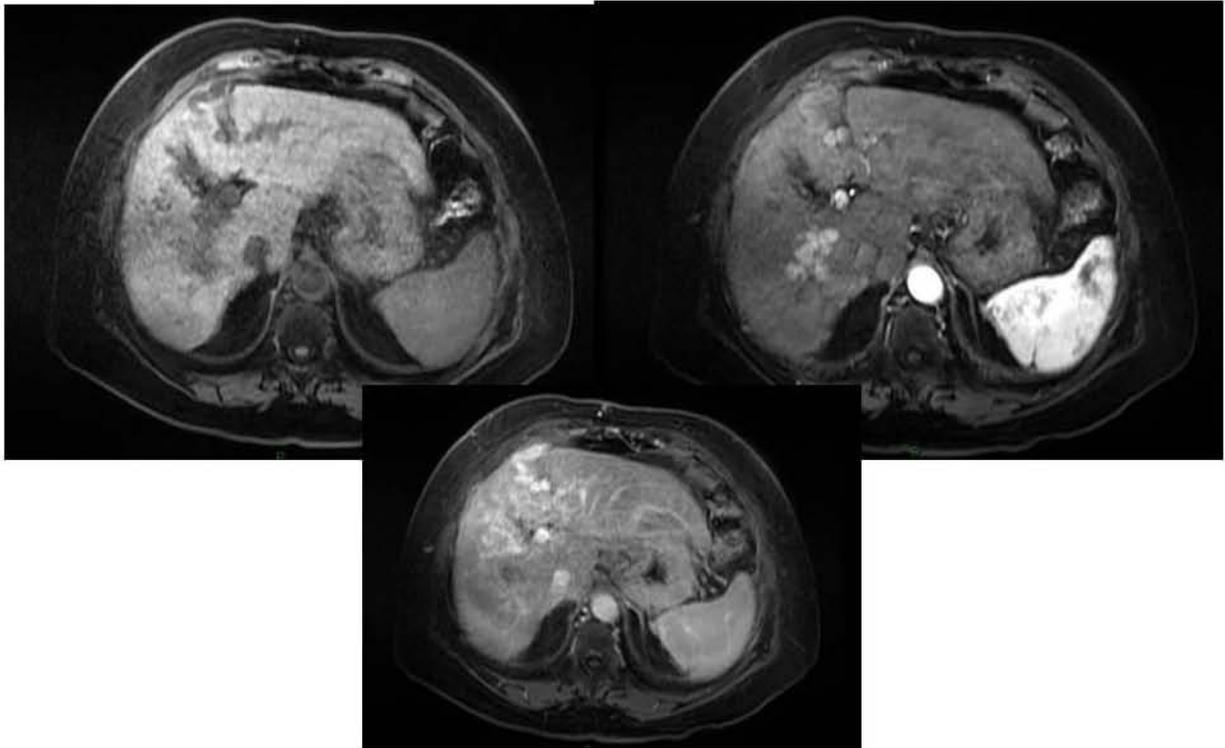
RM Secuencia de sustracción digital de la fase Tardía menos la Simple



Paciente # 2

- • RM Diagnostica 15/07/13 PH1
- • QEIA 20/09/13
- • Seguimiento 26/02/14 ***POSITIVO
- • RFGN,
- • Femenino
- • 76 años
- • Tamaño del tumor 26x38mm
- • Localización del tumor: Segmento V
- • Recidiva en región periférica a la lesión.

Resonancia magnética de diagnostica 15/07/13

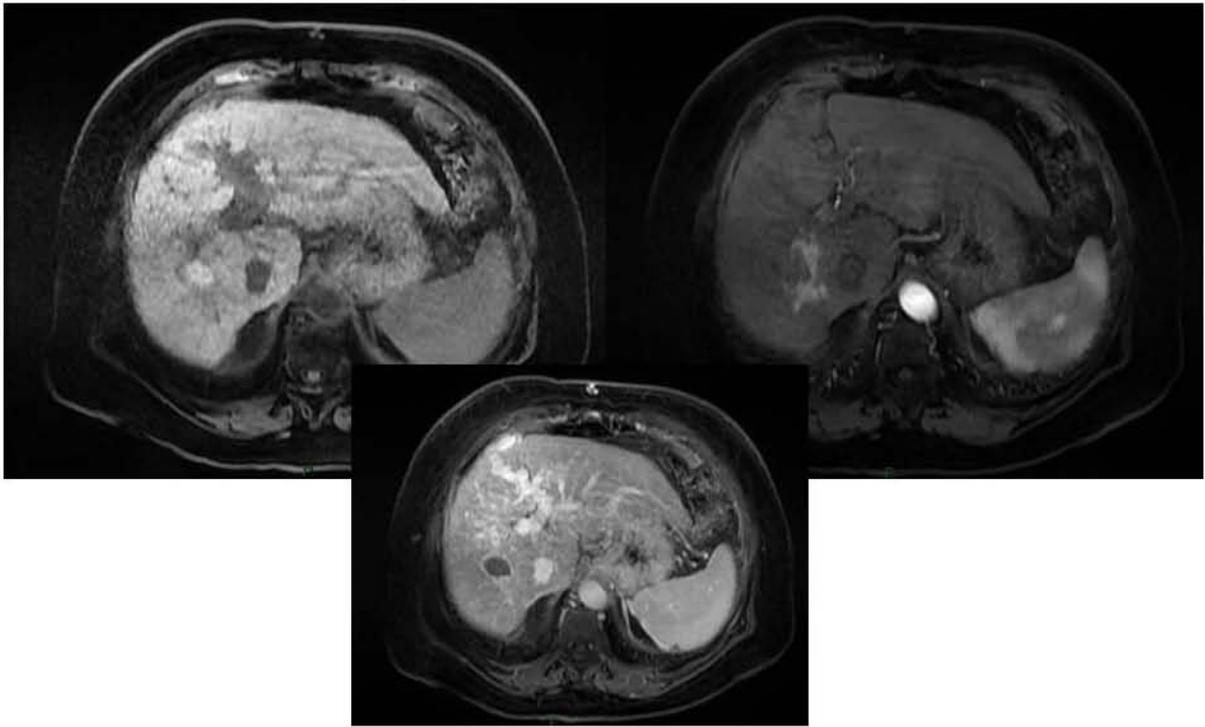


Quimio Embolización Intra Arterial

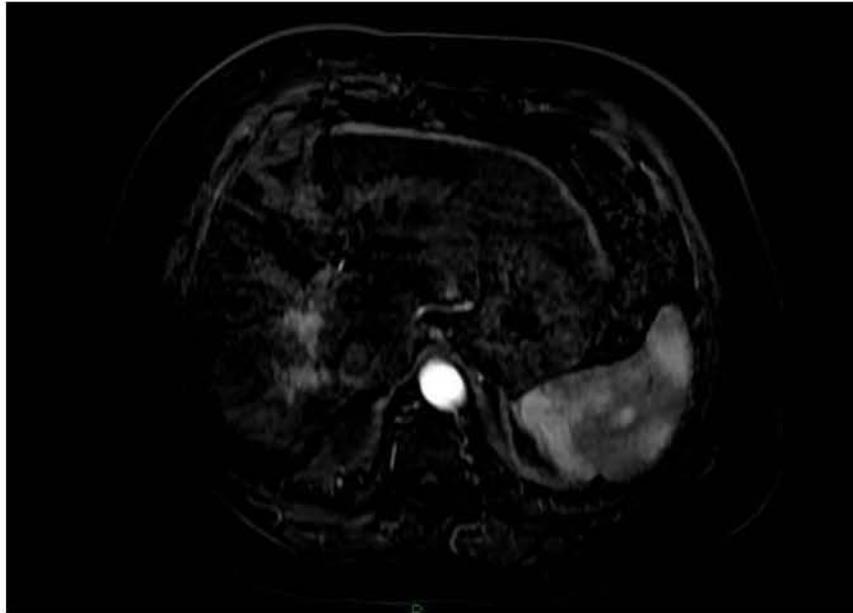
20/09/13



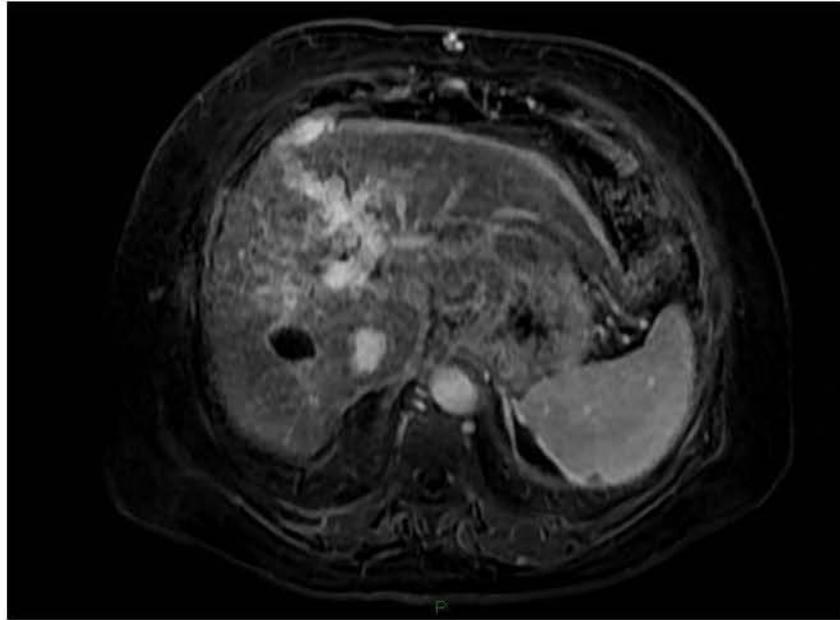
Resonancia Magnética Nuclear, Seguimiento 26/02/14



RM Sustracción Digital Arterial menos Simple



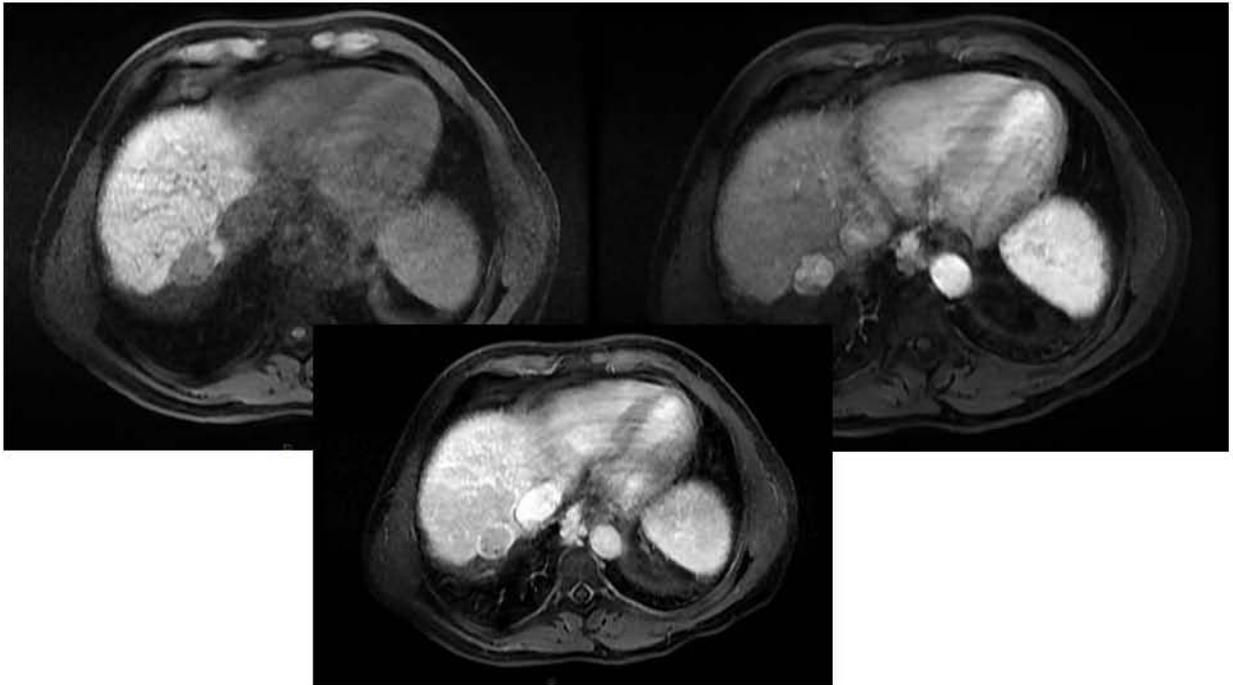
RM Sustracción Digital Tardía menos Simple



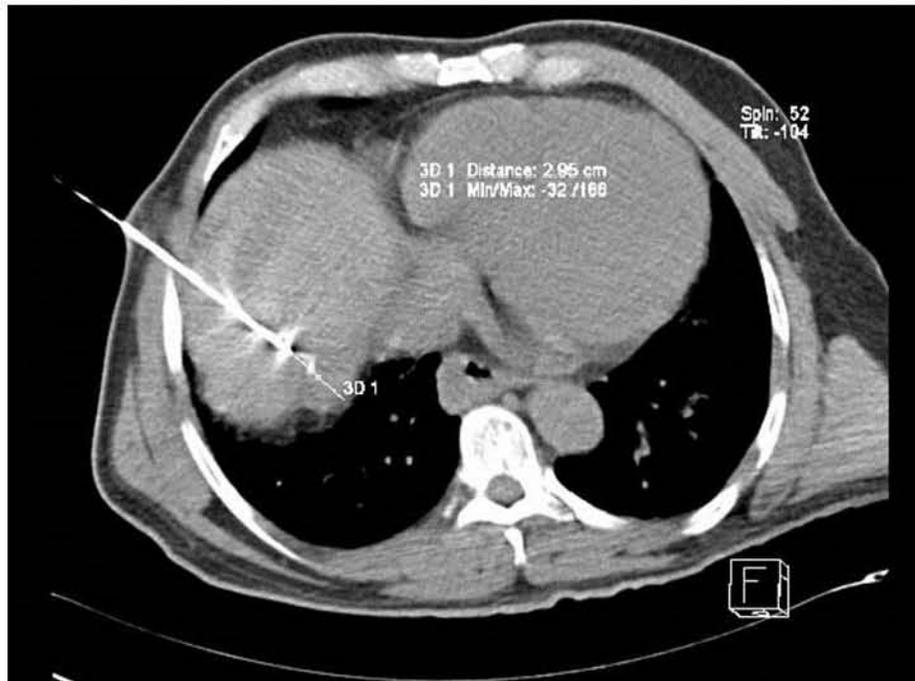
Paciente # 3

- • MR Diagnostica 11-03-14. PH1 / PH2
- • ARF 04 y05/ 04/ 14.
- • Seguimiento 29/ 04 / 14 ***NEGATIVO
- • RRG,
- • Masculino,
- • 51 años
- • Tamaño del tumor 27x18mm
- • Localización del tumor: Segmento VII
- • y otra observación de 9mm en segmento IV con realce arterial (nódulo displásico)

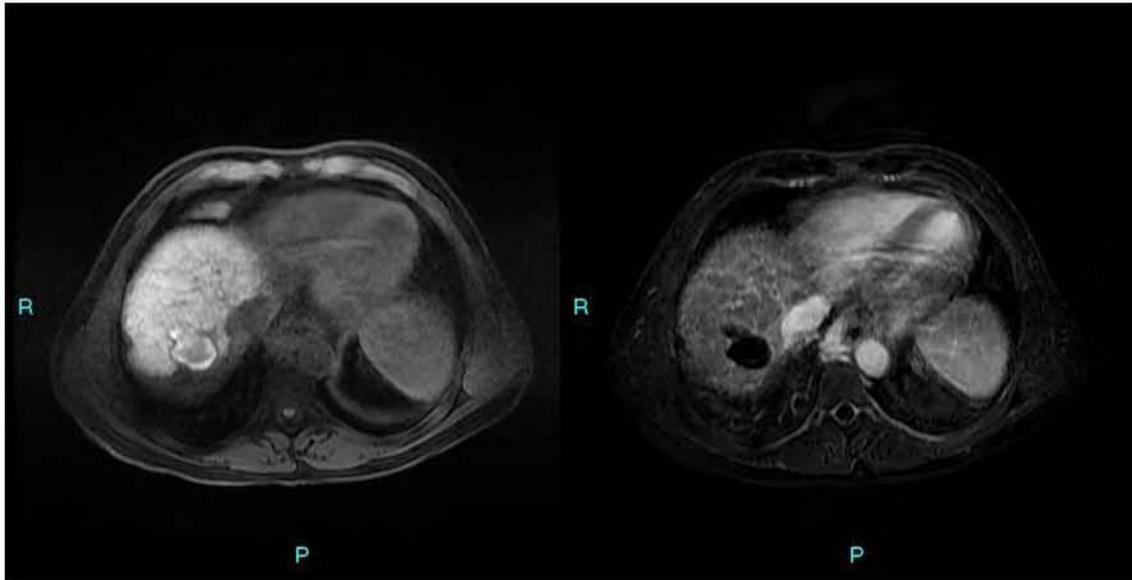
Resonancia Magnética Diagnostica MR 11-03-14



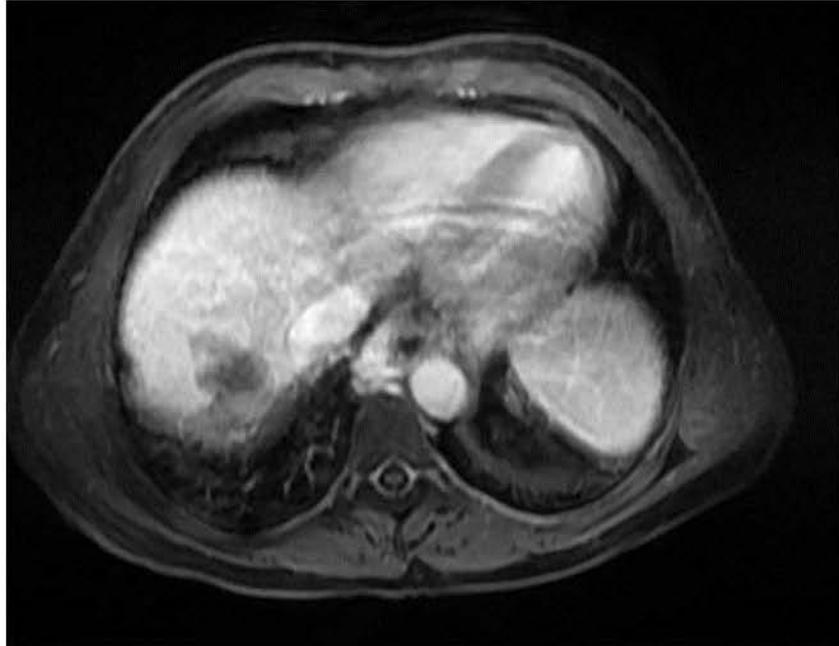
Ablación por Radiofrecuencia 04 y 05 del 04/ 2014



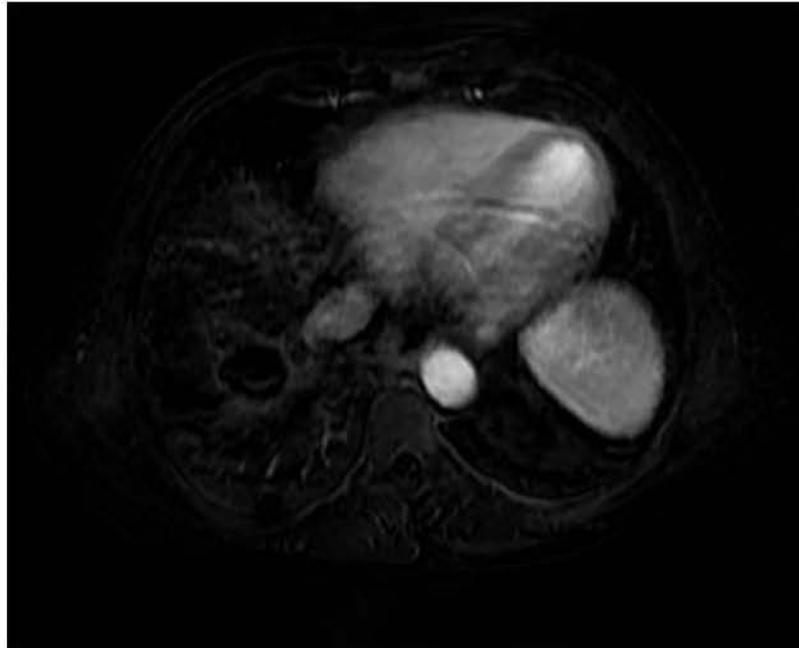
Resonancia Magnética Nuclear Seguimiento 29/ 04 / 14



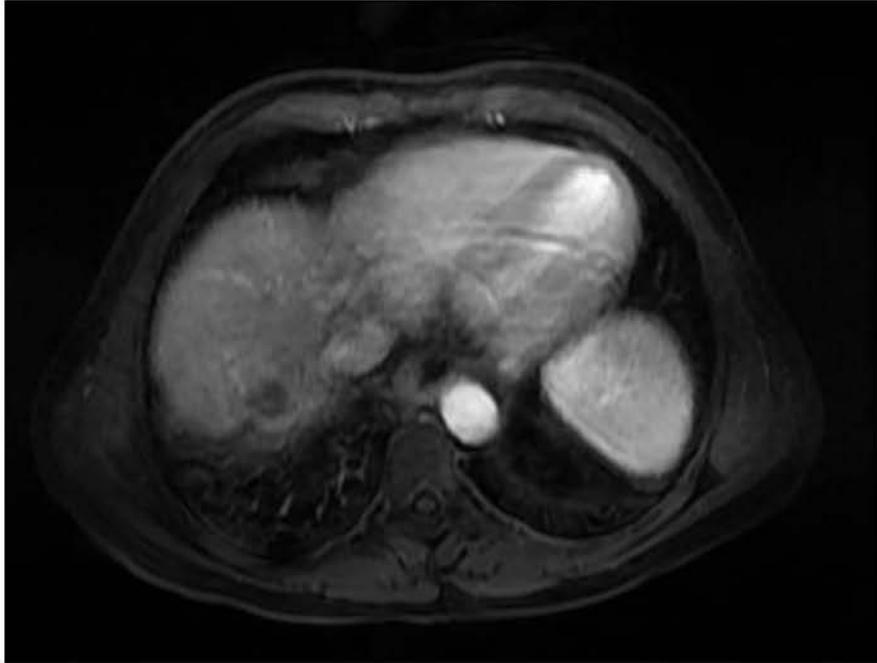
Resonancia Magnética Nuclear Seguimiento 29/ 04 / 14



Sustracción Digital, Arterial menos simple.



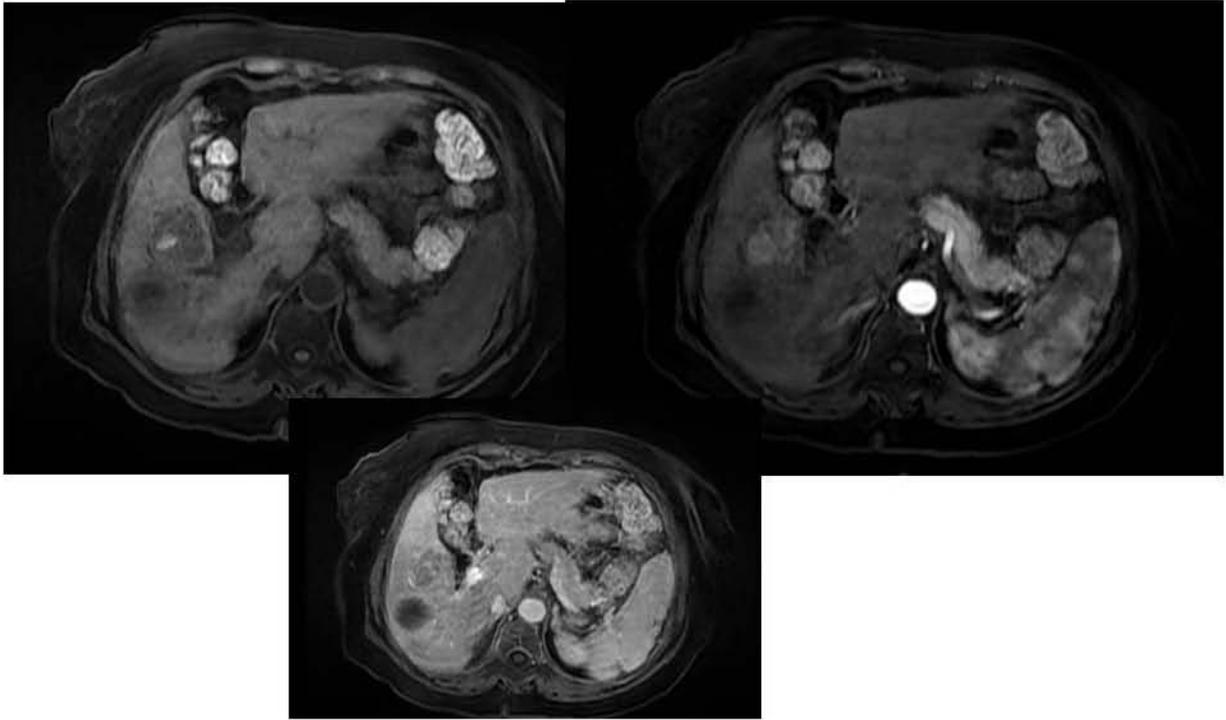
Sustracción Digital, tardía menos simple.



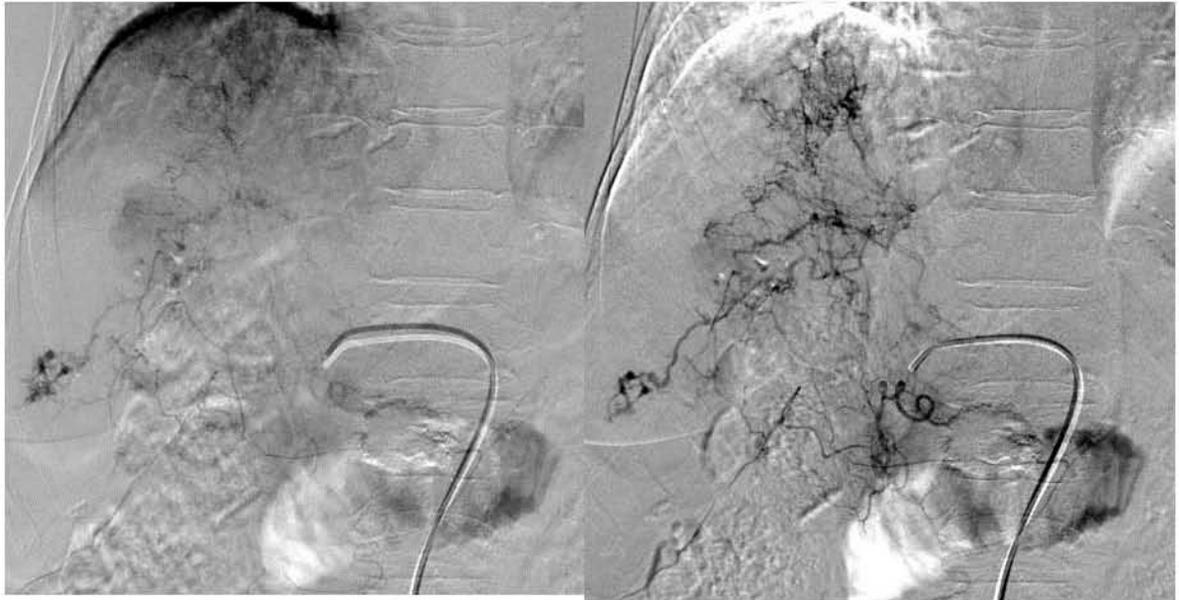
Paciente # 4

- • Dx-17-02-14 MR PH1
- • QEIA 21-03-14
- • Seguimiento 01/07/14 ***POSITIVO. +++ X 2
- • MAMS,
- • Femenino,
- • 70 años
- • Tamaño del tumor 28 x 3.7cm
- • Localización del tumor: Segmento VI
- • Recidiva en estudio de seguimiento en segmento VI en lesión ya tratada y múltiples zonas de realce arterial periféricas y una nueva en zona VIII en el domo.

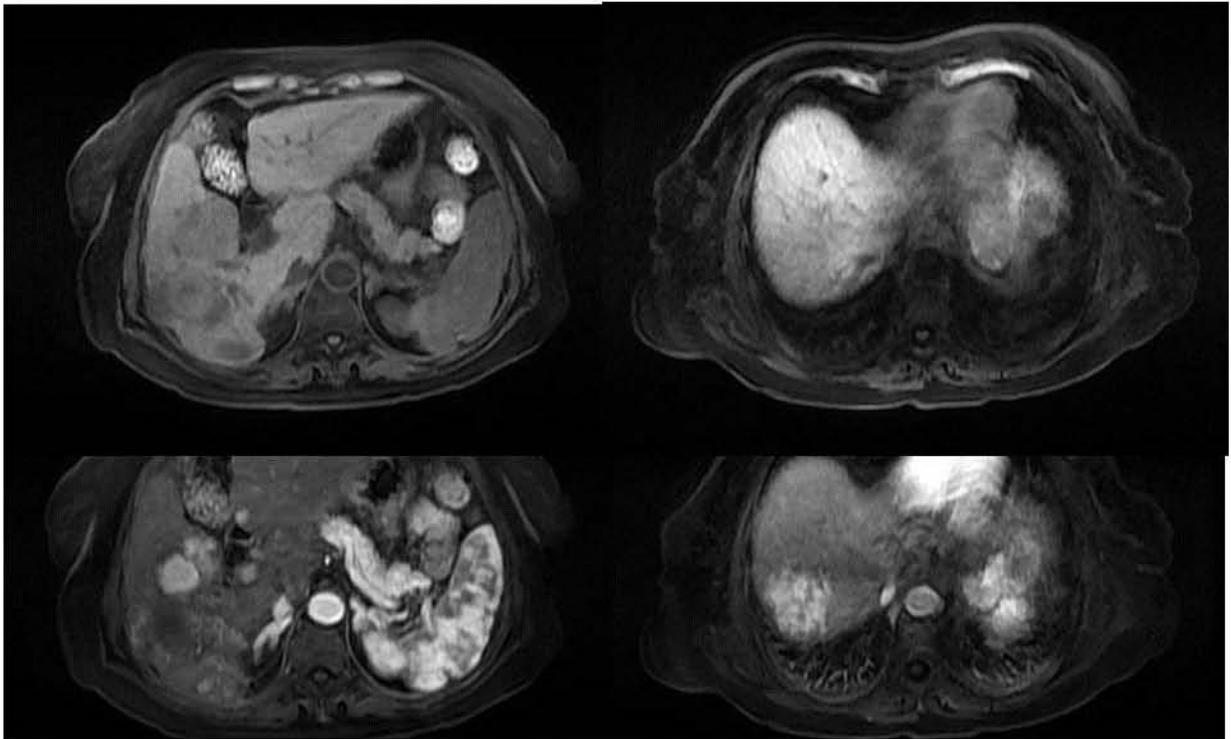
Resonancia Magnética Nuclear diagnostica 17-02-14



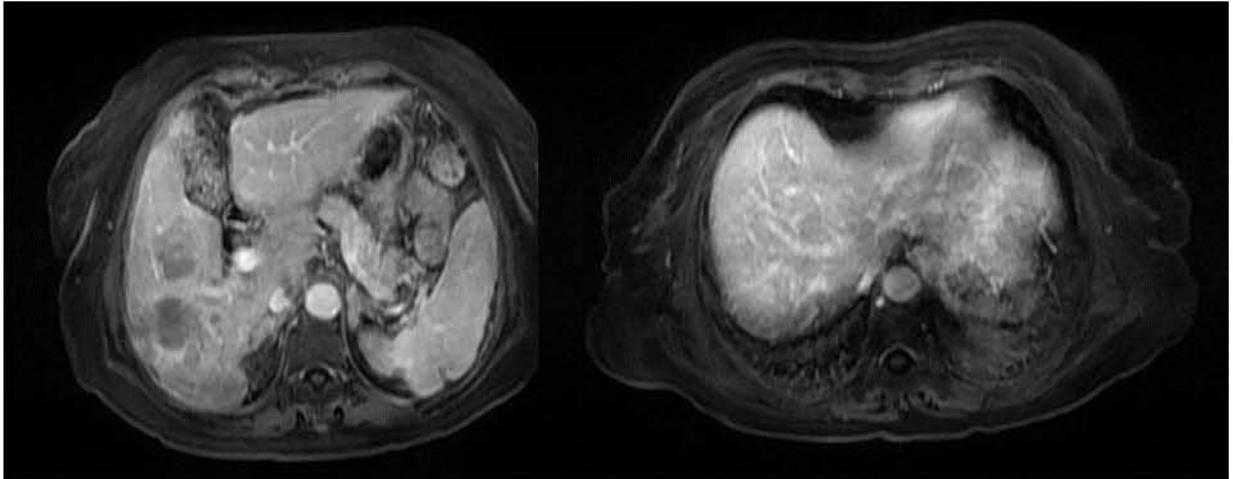
Quimio Embolización Intra Arterial 21-03-14



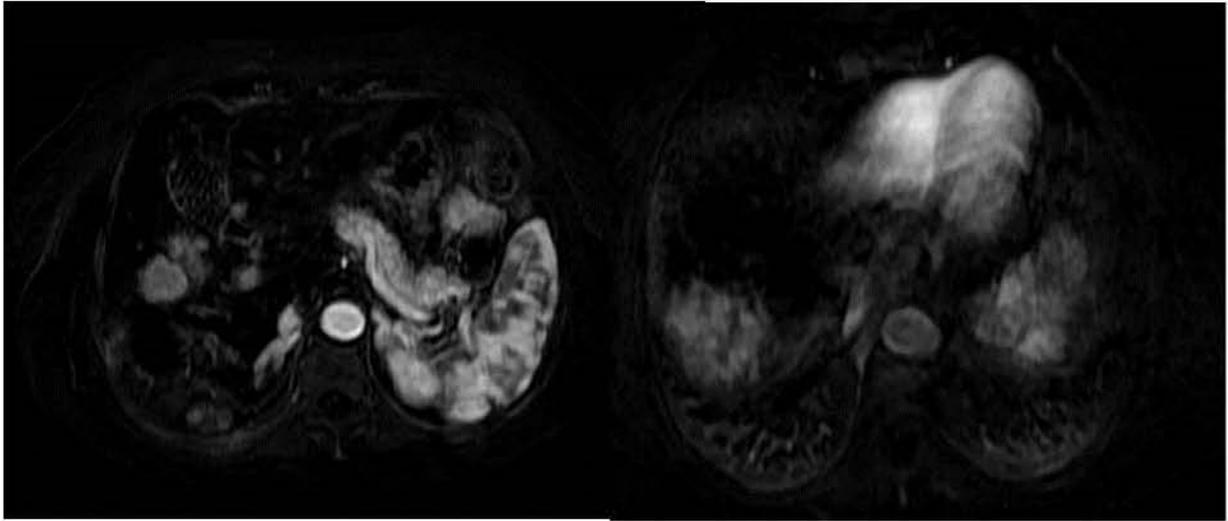
Resonancia Magnética Nuclear Seguimiento 01/07/14



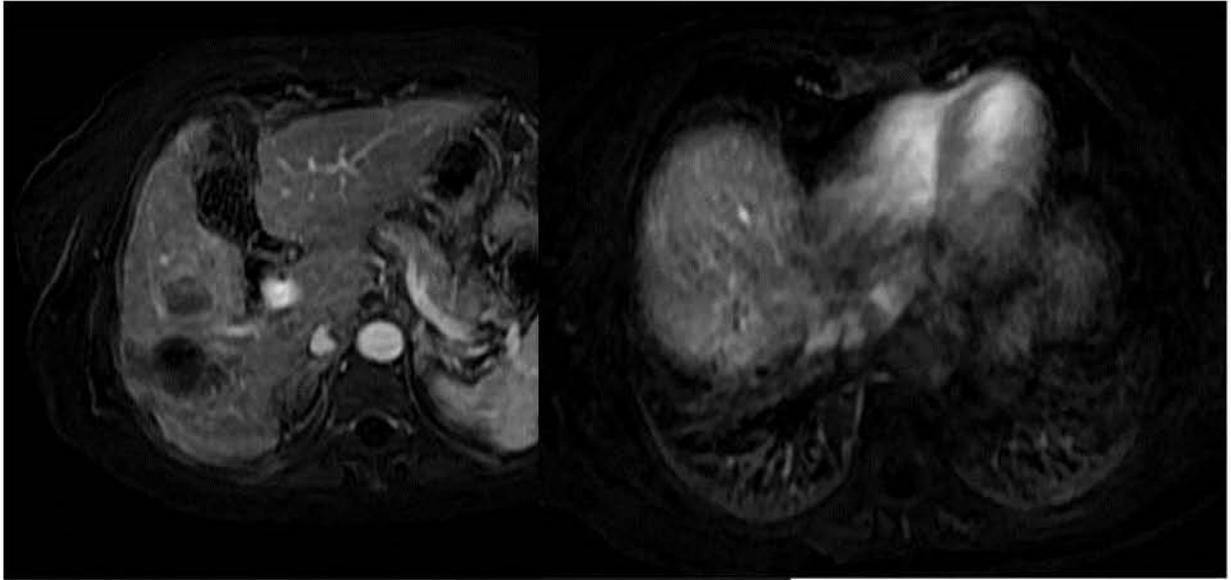
Resonancia Magnética Nuclear Seguimiento 01/07/14



Resonancia Magnética Nuclear Sustracción digital Arterial menos simple



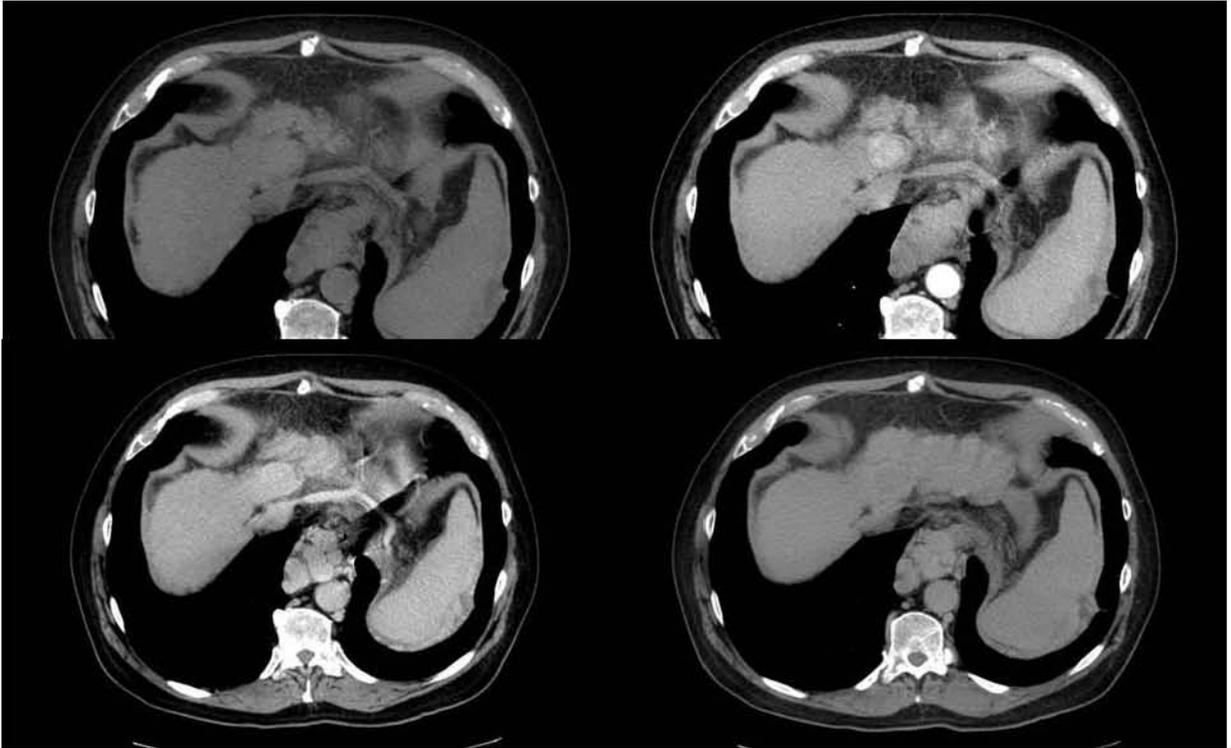
Resonancia Magnética Nuclear Sustracción digital Tardío menos simple



Paciente # 5

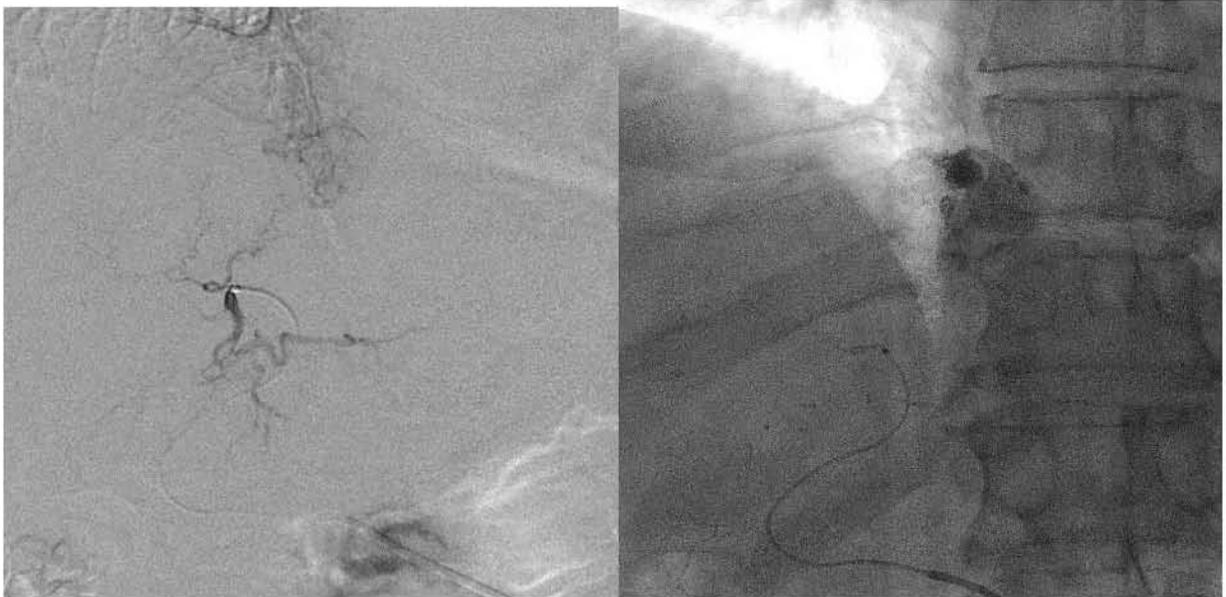
- • CT Diagnostica 13/02/14 CT Arterial
- • QEIA 01/04/14
- • Seguimiento 30/06/14 ***. POSITIVO
- • JLCG,
- • Masculino,
- • 68 años
- • Tamaño del tumor 2.9cm
- • Localización del tumor: Segmento II.
- • Recidiva en estudio de seguimiento de periférico anterior a la lesión.

Tomografía Computarizada Diagnostica 13/02/14

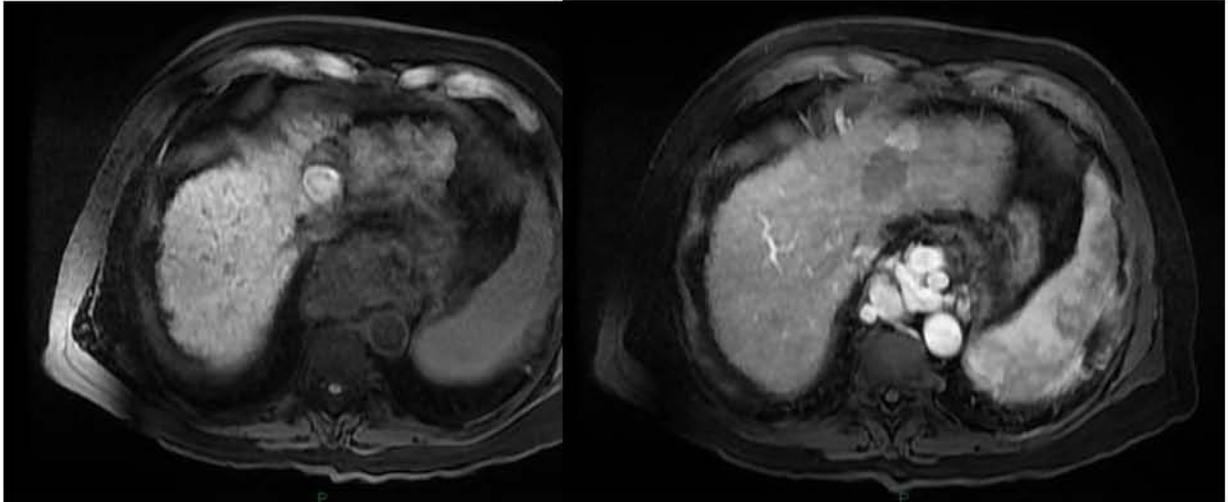


Quimio Embolización Intra Arterial

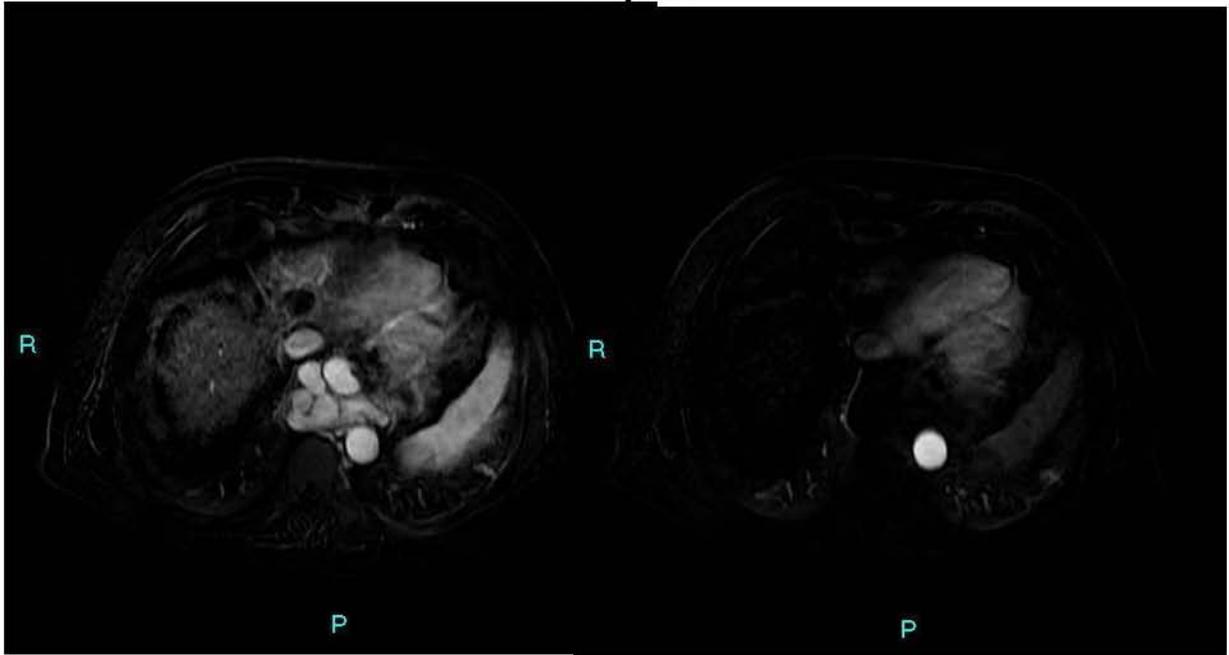
01/04/14



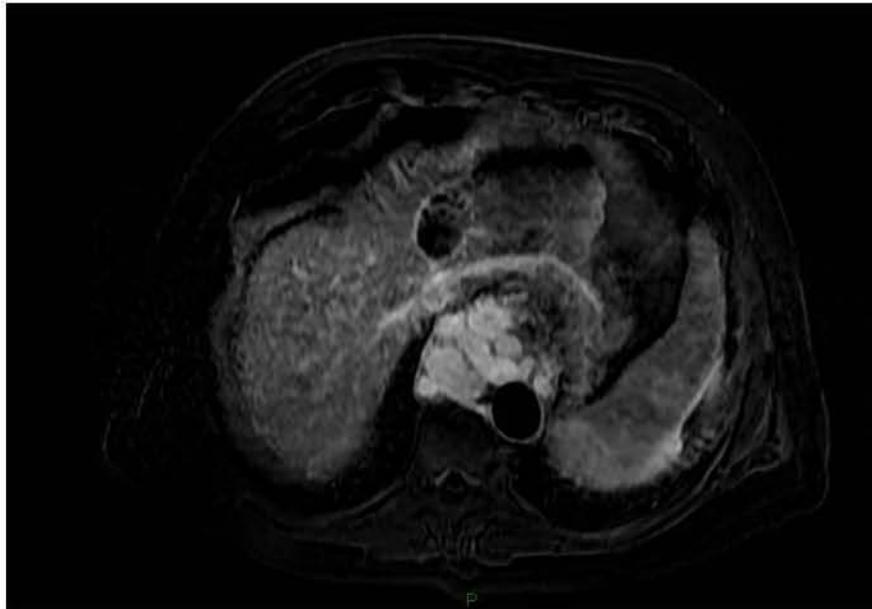
Resonancia Magnética Nuclear Seguimiento 30/06/14



Resonancia Magnética Nuclear Sustracción digital Arterial menos simple



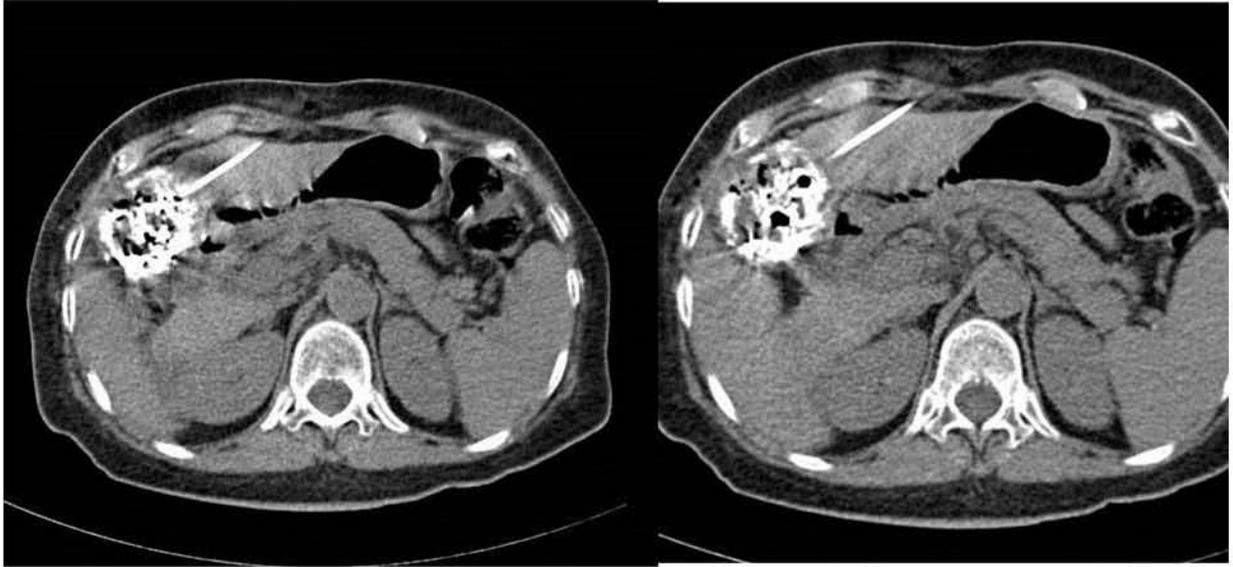
Resonancia Magnética Nuclear Sustracción digital Tardío menos simple



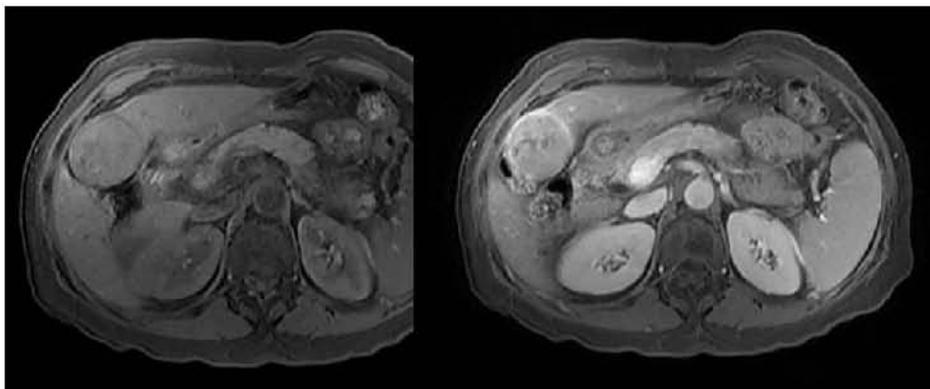
Paciente # 6

- • MR Diagnostica 25/03/13 MR PH1
- • ARF 07/06/13
- • Seguimiento. 21/04/14 ***NEGATIVO
- • IML
- • Femenino,
- • 59 años
- • Tamaño del tumor 4.5cm
- • Localización del tumor Segmento VI
- • Considerable reducción del tamaño del tumor en el estudio de seguimiento.

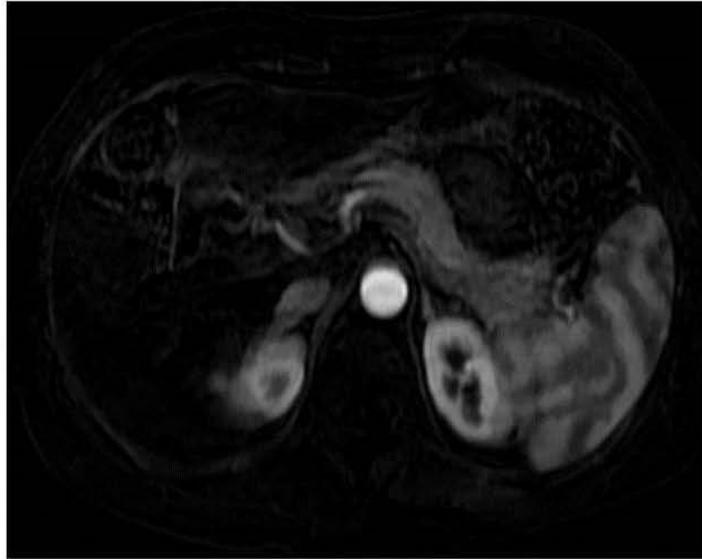
Ablación por Radiofrecuencia 07/06/13



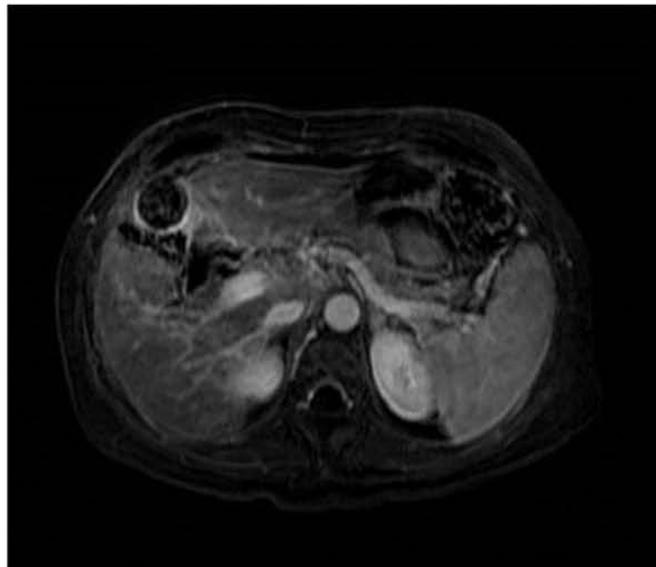
Resonancia Magnética Nuclear diagnostica 25/03/13



Resonancia Magnética Nuclear Sustracción digital Arterial menos simple



Resonancia Magnética Nuclear Sustracción digital Tardío menos simple



BIBLIOGRAFIA

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring based population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407-1427.
2. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period of 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
3. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139:817-823.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. Goma AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocelular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterology* 2008;14:4300-4308.
6. El-Serag HB, Mason AC, Key C. Trends in survival of patients with hepatocelular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 2001;33:62-65.
7. Mendez-Sanchez M, Villa A, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-55.
8. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med* 1999;340:745-750.
9. GE Healthcare High Definition Abdominal MRI Signa HD 1.5T and LAVA A B D O M I N A L – L A V A Pr. C.A. Cuénod, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France Pr. D. Lomas, University Hospital of Cambridge, UK