



Tesis Doctoral

"Utilidad de la Tomografía de Positrones con 18F-fluordesoxiglucosa en la valoración de malignidad de lesiones vesiculares sospechosas o con confirmación de la malignidad"

Carlos Ramos Font
Granada, febrero 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Carlos Ramos Font
D.L.: GR 3088-2010
ISBN: 978-84-693-3305-1

D. **Nicolás Olea Serrano**, Catedrático de Radiología y Medicina Física, de la Universidad de Granada y D. **José Manuel Llamas Elvira**, Profesor Asociado en el Departamento de de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada, y D. **Manuel Gómez Río**, Facultativo Especialista de Área en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Nieves de Granada.

CERTIFICAN

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Carlos Ramos Font ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de Granada, y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina con el título:

"Utilidad de la Tomografía de Positrones con 18F-fluordesoxiglucosa en la valoración de malignidad de lesiones vesiculares sospechosas o con confirmación de la malignidad".

Dando nuestra conformidad para que sea presentada leída y defendida ante el tribunal que le sea asignado para su juicio critico y calificación.

Prof. Dr, J.M. Llamas Elvira

Prof. Dr. N. Olea Serrano

Dr. M. Gómez Río

A mi padre, el médico
que siempre quiso ser doctor

I. Agradecimientos

A Cita, y Esteban, por su paciencia, tolerancia, comprensión y apoyo a lo largo de este todo tiempo.

A Olivia, que por poco se lo pierde.

A Manuel Gómez Río, codirector de esta Tesis y amigo, por su infinita paciencia, apoyo y consejos precisos, desde hace mucho, mucho tiempo.

A todos los que en la Facultad de Medicina de Granada me instruyeron como médico e inculcaron el espíritu científico, que ha posibilitado la consecución de este trabajo. En especial a los profesores D. Nicolás Olea Serrano, codirector de esta Tesis, D. Antonio Campos, D. José Miguel Fernández, y el recientemente fallecido D. Luis Álvarez Guisado, por todo lo que de ellos he aprendido.

Al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, al completo. Al profesor, José Manuel Llamas Elvira, mi mentor y Codirector de Tesis, por todos los consejos y enseñanzas aportadas y todos los sufrimientos padecidos a lo largo de estos años. A Antonio Rodríguez, por su apoyo desde mis inicios en el mundo de la Medicina Nuclear, por sus consejos en la redacción de este trabajo, por ser un buen "vecino", pero sobre todo por su amistad. A Ángel Rebollo, mi compañero de fatigas en la lucha diaria de mi vida científico-laboral. A María Angustias Muros y Ángel Ramírez, mis tutores. A José María López por docencia y largas conversaciones, pero sobretodo por sus caricaturas.

A todos los residentes que durante todo este periodo han pasado por el Servicio, y que me han aportado y les he aportado un granito de arena (María José, Lola, Sime, Gertru, María, Loli, Marta, Alicia, Héctor, Mar, Manuel, Alberto, Raquel, Carlos, Manolo, Laura, Maria, Elena, José María, y Laura).

A Luis Guzmán por su inestimable ayuda.

A Lales, Pepí, Cuca y Yolanda, por aguantarme a lo largo de todo este tiempo. A todo el personal de enfermería, técnico y de la secretaría

del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

A toda la gente que conmigo estuvo en la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, aunque hayan cambiado de sitio seguirán en mi corazón. Pura Gálvez, Román Villegas y Antonio Romero, gracias por descubrirme otro modo de ver las cosas. Por extensión a Marichelo, que nos mantuvo a mi y a mi familia este periodo en Sanlúcar, y por supuesto a Jimmy, Maite y Danito por su alojamiento en Sevilla.

Al Dr. Thomas Hany, el profesor Gustav Von Schulthess y toda la gente del Servicio de Medicina Nuclear del USZ, Zúrich, Suiza, y al Dr. Gary Cook, la Dra. Val Lewington y el Dr. Buey Sharma, del Servicio de Medicina Nuclear del Royal Marsden Hospital, Sutton, Reino Unido, por todas sus enseñanzas.

A Fidel Hita y Salomón Menjón, que me abrieron las puertas para mis incursiones en el mundo ginecológico y de la mama, y sin cuyo apoyo y paciencia, no habríamos logrado asentar el procedimiento de Ganglio Centinela en nuestro hospital.

A mi madre, por todo el apoyo logístico constante “para la Tesis” y a Maruja y Fali, por su apoyo incondicional y cariño.

A Esperanza, Luis, Miguel y Rosa por estar ahí siempre que los he necesitado.

A Bego, y Dani, por su amistad.

A todos los que no están y contribuyeron sobremanera a mi forma de ser.

A Seashell Velasco, esa vía de escape creativa.

Y en definitiva, a todos aquellos que dijeron: “..... y la Tesis, ¿para cuándo?”.

0. Indice

I. Introducción	
1. Aspectos generales	13
2. Aspectos epidemiológicos	15
2.1. Patrones de distribución.....	15
2.1.1. Distribución geográfica.....	15
2.1.2. Distribución etaria.....	16
2.1.3. Distribución racial.....	16
2.1.4. Distribución por sexos.....	17
2.2. Etiología del cáncer de vesícula	
2.2.1. Introducción.....	17
2.2.2. Colelitiasis.....	18
2.2.3. Condicionantes anatómico-estructurales.....	19
2.2.4. Infecciones.....	19
2.2.5. Condicionantes enzimáticos.....	110
2.2.6. Factores genéticos.....	110
2.2.7. Factores dietéticos.....	111
2.2.8. Factores hormona-sexuales.....	113
3. Clasificación de los tumores vesiculares	
3.1. Desarrollo histopatológico del cáncer de vesícula.....	113
3.2. Estudio histopatológico del cáncer de vesícula.....	114
3.2.1. Tipos histopatológico del cáncer de vesícula.....	114
3.2.2. Aspecto macroscópico del cáncer de vesícula.....	116
3.2.3 Aspectos clínico-patológicos del cáncer de vesícula.....	117
3.3. Estadificación del cáncer de vesícula.....	118
4. Clínica de los tumores vesiculares	
4.1. Generalidades.....	123
4.2. Síntomas y signos.....	123
4.3. Parámetros bioquímicos y marcadores tumorales.....	124
5. Tratamiento de los tumores de vesícula	
5.1. Tratamiento del cáncer de vesícula primario.....	125
5.1.1. Cirugía.....	125
5.1.1.1. Cáncer incidental.....	126
5.1.1.2. Sospecha preoperatoria.....	128
5.1.1.3. Cirugía paliativa.....	130
5.1.2. Quimioterapia.....	130
5.1.2.1. Enfermedad metastásica.....	131
5.1.2.1.1. Fluoropirimidinas.....	131
5.1.2.1.2. Cisplatino.....	131
5.1.2.1.3. Gemcitabina.....	131
5.1.2.1.4. Nuevas estrategias.....	132
5.1.2.2. Tratamiento adyuvante.....	133
5.1.2.3. Tratamiento neoadyuvante.....	133
5.1.3. Radioterapia.....	134
5.1.3.1. Radioterapia intraoperatoria.....	134
5.1.3.2. Braquiterapia.....	135
5.1.3.3. Radioterapia adyuvante.....	135
5.1.3.4. Radioterapia neoadyuvante.....	135
5.1.3.5. Radioterapia paliativa.....	136
5.2. Tratamiento paliativo del cáncer de vesícula.....	136
5.2.1. Paliación no quirúrgica.....	136
5.2.2. Paliación quirúrgica.....	137
5.3. Tratamiento del cáncer de vesícula recurrente.....	137

6. Diagnóstico por imagen del cáncer de vesícula	
6.1. Generalidades.....	I38
6.2. Radiología convencional.....	I39
6.2.1. Ecografía.....	I39
6.2.2. Tomografía axial computerizada.....	I41
6.2.3. Resonancia magnética.....	I44
6.2.4. Arteriografía selectiva.....	I45
6.3. Diagnóstico del cáncer de vesícula en Medicina Nuclear.....	I45
6.3.1. Radiotrazadores hepáticos.....	I45
6.3.2. Tomografía por emisión de positrones (TP).....	I46
6.3.2.1. Generalidades.....	I46
6.3.2.2. Tomógrafo PET dedicado.....	I47
6.3.2.3. Tomografía de positrones/tomografía axial computerizada.....	I49
6.3.2.4. 2-[18F]-fluor-2-desoxi-D-glucosa (FDG).....	I51
6.3.2.5. Metodología básica en los estudios de TP-FDG... 6.3.2.1. Otros radiofármacos.....	I54 I55
6.3.3. Tomografía de positrones-FDG y cáncer de vesícula.....	I56
7. Corolario.....	I60
II. Hipótesis y objetivos	
1. Hipótesis.....	H3
2. Objetivos.....	H4
III. Material y métodos	
1. Diseño.....	M3
2. Ámbito.....	M3
3. Población de estudio.....	M3
3.1. Población diana.....	M3
3.2. Población accesible e incluíble.....	M4
4. Muestreo.....	M5
5. Protocolo de estudio.....	M5
5.1. Flujo de pacientes.....	M5
5.2. Estudios de imagen radiológica.....	M8
5.2.1. Estudio ecográfico.....	M9
5.2.2. Tomografía axial computerizada.....	M10
5.2.3. Resonancia Magnética.....	M12
5.3. Tomografía de positrones con FDG.....	M13
5.3.1. Preparación de paciente.....	M13
5.3.1.1. Preparación previa a la exploración.....	M13
5.3.1.2. Administración de la dosis.....	M14
5.3.2. Adquisición de las imágenes.....	M15
5.3.2.1. Estudio PET.....	M15
5.3.2.1.1. Equipamiento.....	M15
5.3.2.1.2. Protocolo de adquisición.....	M15
5.3.2.2. Estudio PET/TAC.....	M16
5.3.2.2.1. Equipamiento.....	M16
5.3.2.2.2. Protocolo de adquisición.....	M17
5.3.3. Reconstrucción de las imágenes.....	M18
5.3.4. Análisis de los resultados.....	M18
5.3.4.1. Análisis cualitativo.....	M19
5.3.4.2. Análisis semicuantitativo.....	M20
5.3.5. Interpretación.....	M21
6. Fuentes de información.....	M21
6.1. Variables procedentes de la historia clínica.....	M21

6.1.1. Variables epidemiológicas.....	M21
6.1.2. Variables clínico-analíticas.....	M21
6.2. Variables procedentes de las técnicas de imagen.....	M22
6.2.1. Ecografía.....	M22
6.2.2. Tomografía axial computerizada.....	M22
6.2.3. Resonancia Magnética.....	M22
6.2.4. PET y PET/TAC-FDG.....	M22
6.3. Variables quirúrgicas e histopatológicas.....	M23
6.4. Variables resultado.....	M23
7. Análisis de datos.....	M23
7.1. Estadística descriptiva.....	M23
7.2. Comparación de poblaciones.....	M23
7.3. Validez diagnóstica.....	M24
IV. Resultados	
1. Aspectos generales	
1.1. Rango temporal.....	R3
1.2. Ámbito poblacional.....	R3
2. Descripción de la población	
2.1. Características poblacionales.....	R4
2.1.1. Edad.....	R4
2.1.2. Sexo.....	R5
2.2. Aspectos clínicos.....	R5
2.2.1. Grupo de estadificación prequirúrgica.....	R5
2.2.1.1. Síntomas.....	R6
2.2.1.2. Signos.....	R6
2.2.2. Grupo de estadificación postquirúrgica.....	R7
2.2.2.1. Síntomas.....	R7
2.2.2.2. Signos.....	R8
2.2.3. Grupo recidiva.....	R9
2.3. Aspectos analíticos.....	R9
2.3.1. Grupo de estadificación prequirúrgica.....	R9
2.3.2. Grupo de estadificación postquirúrgica.....	R10
2.3.3. Grupo recidiva.....	R12
2.4. Procedimientos diagnósticos invasivos.....	R12
2.4.1. Grupo de estadificación prequirúrgica.....	R12
2.4.2. Grupo de estadificación postquirúrgica.....	R13
2.5. Tratamiento quirúrgico.....	R14
2.5.1. Grupo de estadificación prequirúrgica.....	R14
2.5.2. Grupo de estadificación postquirúrgica.....	R15
2.5.3. Grupo recidiva.....	R15
2.6. Resultados anatomopatológicos	R17
2.6.1. Grupo de estadificación prequirúrgica.....	R17
2.6.2. Grupo de estadificación postquirúrgica.....	R17
2.6.3. Grupo recidiva.....	R18
2.7. Técnicas de diagnóstico por imagen.....	R19
2.7.1. Ecografía.....	R19
2.7.1.1. Grupo de estadificación prequirúrgica....	R19
2.7.1.2. Grupo de estadificación postquirúrgica...	R21
2.7.1.3. Grupo recidiva.....	R21
2.7.2. Tomografía axial computerizada.....	R21
2.7.2.1. Grupo de estadificación prequirúrgica....	R21
2.7.2.2. Grupo de estadificación postquirúrgica...	R22

2.7.2.3. Grupo recidiva.....	R22
2.7.3. Resonancia Magnética.....	R24
2.7.2.1. Grupo de estadificación prequirúrgica....	R24
2.7.2.2. Grupo de estadificación postquirúrgica...	R24
3. Tomografía de positrones	
3.1. Motivo de realización.....	R25
3.2. Equipamiento.....	R26
3.3. Resultados.....	R27
3.3.1. Grupo de estadificación prequirúrgica.....	R27
3.3.1.1. Validez diagnóstica (VD) tumor primario	R27
3.3.1.2. VD afectación ganglionar.....	R30
3.3.1.3. VD afectación metastásica.....	R34
3.3.2. Grupo de estadificación postquirúrgica.....	R35
3.3.2.1. VD afectación local.....	R36
3.3.2.2. VD afectación ganglionar.....	R37
3.3.2.3. VD afectación metastásica.....	R37
3.3.3. Grupo recidiva.....	R38
3.3.3.1. VD afectación local.....	R39
3.3.3.2. VD afectación ganglionar.....	R39
3.3.3.3. VD afectación metastásica.....	R40
3.3.4. Análisis de utilidad.....	R41
V. Discusión	
Diseño.....	D4
Población de estudio.....	D4
Epidemiología.....	D7
Histología.....	D7
Clínica.....	D7
Marcadores tumorales.....	D8
Diagnóstico de imagen estructural.....	D10
Ecografía.....	D11
Tomografía axial computerizada.....	D12
Resonancia magnética.....	D13
Tomografía de positrones.....	D13
Protocolo de preparación.....	D14
Protocolo de adquisición.....	D16
Análisis semicuantitativo.....	D18
Validez diagnóstica estadificación prequirúrgica.....	D20
Afectación local.....	D21
Afectación ganglionar locorregional.....	D28
Afectación metastásica.....	D31
Validez diagnóstica estadificación postquirúrgica.....	D33
Afectación local.....	D33
Afectación ganglionar locorregional.....	D34
Afectación metastásica.....	D35
Validez diagnóstica recurrencia.....	D35
Afectación local.....	D36
Afectación metastásica.....	D36
Impacto clínico.....	D36
Grupo estadificación prequirúrgica.....	D37
Grupo estadificación postquirúrgica.....	D38
Grupo recidiva.....	D39
Árbol de decisión.....	D40

VI. Conclusiones

VII. Bibliografía

I. Introducción

1. ASPECTOS GENERALES

El Cáncer de Vesícula (CV) es la neoplasia más frecuente de tracto biliar. Es un tumor predominantemente epitelial que se origina en la mucosa de la pared vesicular.

A pesar de los más de 200 años que han transcurrido de la primera descripción de un CV por De Stoll [1], esta neoplasia sigue teniendo un mal pronóstico, como confirmara Alfred Blalock en 1924 [2], donde desaconsejaba el tratamiento de la misma dada su nefasta evolución clínica en la mayoría de los pacientes afectados por este tipo de tumores. Este hecho es debido a su evolución indolente, que condiciona un diagnóstico tardío, y a la falta de conocimiento de su etiología y la escasa capacidad de predicción epidemiológica. Pese a las innovaciones fármaco-terapéuticas persiste una alta tasa de mortalidad que puede deberse a lo infrecuente de esta patología, que limita la experiencia en el manejo de la misma.

El CV disemina con rapidez a través de metástasis ganglionares, hemáticas e invasión directa del parénquima hepático. Del mismo modo que otros tumores de vías biliares tiene una gran propensión a su diseminación peritoneal tras una siembra postcirugía, así como al desarrollo de implantes en los trayectos de biopsia, las heridas quirúrgicas y la cavidad peritoneal. El diagnóstico de la enfermedad es tardío por la inexistencia de estrategias de cribado efectivas, la falta de signos de alerta precoz y lo inespecífico de los síntomas en fases iniciales.

Clínicamente suele cursar con dolor, Ictericia y fiebre. Cuando éstos están presentes suele existir enfermedad avanzada. En cuanto a las opciones terapéuticas el único tratamiento curativo es la cirugía, pero la complicación anatómica del sistema porto-hepático, la elevada morbi-mortalidad de las resecciones hepáticas, la ausencia de un tratamiento quimioterápico efectivo, y su diagnóstico tardío limitan las opciones quirúrgicas y justifican la elevada mortalidad de este tipo de neoplasias [3]. El 75% de los pacientes se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad y la supervivencia a los 5 años varía del 4-12%. El pronóstico de estos pacientes parece mejorar cuando se realiza un diagnóstico precoz, por un diagnóstico incidental o cuando se trata de un hallazgo histológico de una pieza de colecistectomía por otra

causa. De hecho el diagnóstico tumoral en estadio I hace que la supervivencia a 5 años pueda alcanzar el 100%.

Cuando se realiza un diagnóstico preoperatorio de CV es precisa una estadificación cuidadosa, habitualmente mediante técnicas de imagen: ecografía, tomografía axial computerizada (TAC), Colangiorresonancia, Resonancia Magnética (RM), tomografía de positrones o Endoscopia Retrógrada con cepillado. Esta estadificación debe realizarse preferiblemente por medios no invasivos, dado que las biopsias percutáneas deben evitarse por el riesgo elevado de diseminación derivado de las mismas. Habitualmente el diagnóstico por imagen de este tipo de neoplasias se inicia y realiza fundamentalmente mediante ecografía. Otras técnicas radiológicas como la TAC, la RM y sus variantes de exploración del hemiabdomen superior son igualmente útiles.

La Medicina Nuclear basa su capacidad diagnóstica en la realización de estudios funcionales de imagen. En este contexto, la aparición y uso de la Tomografía por Emisión de Positrones con ^{18}F - Fluor-2-desoxiglucosa (FDG) en oncología, pese a lo reciente, es francamente amplio. Sin embargo no está establecido de modo definitivo el papel de esta nueva tecnología en el estudio de los tumores vesiculares.

2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los tumores vesiculares son relativamente infrecuentes alcanzando el tres por ciento de total de tumores malignos. Es el tumor más frecuente de vías biliares extrahepáticas y se considera la quinta causa de cáncer del tracto gastrointestinal, tras estómago, colon, recto y esófago [3,4].

2.1. PATRONES DE DISTRIBUCIÓN

2.1.1. Distribución geográfica

La incidencia anual estimada del cáncer vesícula en EEUU asciende a 9250 casos (2/100,000) y 3250 muertes [5]. Pero presenta una gran variabilidad en diferentes partes del mundo lo que sugiere una fuerte influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de este tipo de neoplasias [3,6, 6a]. Las mayores tasas de incidencia de esta neoplasia se sitúan en Chile (27/100.000 habitantes) seguidas por la India (21,5/100.000 habitantes), Pakistán (13,8/100.000), Ecuador (12,9/100.000) y Polonia (10/100.000). También se ha observado que poblaciones inmigrantes tienden a igualar la incidencia de esta neoplasia a la de los lugares de asiento, alterándose las cifras de su lugar de origen.

En el caso de España, El CV se incluye dentro de las 15 causas de muerte por cáncer más frecuentes en el sexo femenino, con un total de 904 muertes en el año 2000, y estando presente como una causa frecuente de muerte por cáncer desde la 4ª década de la vida entre el sexo femenino. La incidencia de este tipo de neoplasia se ha incrementando desde la década de los 70 con una tendencia creciente hasta mediados de los 80, pero que parece haberse estabilizado desde entonces. En el intervalo 1997-2000 en España se produjeron 2238 casos de CV (1542 mujeres y 696 hombres), con una tasa bruta de incidencia de 5,06/100.000 habitantes en mujeres y 3,06/100.000 en varones [7]. Para el periodo 1998-2002 el número de casos contabilizados fue de 2260 casos (805 en varones y 1455 en mujeres), con una media de 565 casos anuales [6.a].

En este periodo, en la provincia de Granada se registraron 181 casos, lo que representa una media de 36 casos anuales [7a].

2.1.2. Distribución etaria

El CV es un tipo de neoplasia que afecta fundamentalmente a la población anciana. La incidencia de esta neoplasia se incrementa con la edad. De hecho el 90% de estos pacientes se encuentran por encima de los 50 años y el pico etario de máxima incidencia se sitúa en la 7ª década de la vida [6-9].

En el periodo 1998-2002 para el conjunto de los registros españoles las tasas acumulativas de 0 a 74 años fueron de 0,22% en hombres y de 0,28% en mujeres. Es decir, si las tendencias no se modificaran, el riesgo de presentar un cáncer de vesícula biliar y/o vías biliares extrahepáticas antes de los 75 años se cifraría en 1 de cada 454 hombres y en 1 de cada 357 mujeres [6a].

En Granada las tasas acumulativas calculadas hasta los 74 años fueron de 0,1% para hombres y 0,3% para mujeres, lo que significa que si no existen cambios en las tendencias, y en ausencia de otra causa de muerte, 1 de cada 1000 hombres y 1 de cada 333 mujeres, residentes en la provincia de Granada, desarrollará un cáncer de vesícula biliar antes de los 75 años [7a].

2.1.3. Distribución racial

Existe una gran variabilidad en la incidencia mundial de CV, considerando dos grupos principales de riesgo, los latinoamericanos (chilenos, bolivianos, indios americanos e indios mejicanos), y los asiáticos. Tras ellos centroeuropeos e Israelíes, les siguen en incidencia. La variabilidad de la incidencia del cáncer de vesicular en los diferentes grupos étnicos se ve refrendada por estudios estadounidenses en los que se observan variaciones en la incidencia entre diferentes grupos étnicos residentes en ese país. Siendo las mujeres hispanas blancas en California (8.2/100,000) y las de Nuevo Méjico (5.4/100,000) las de mayores niveles de incidencia. Del mismo modo se observa que las variaciones por diferencia de raza se suavizan en los varones salvo en los indios americanos. Las menores tasas se localizan en España, e India, y población negra americana [9, 10].

2.1.4. Distribución por sexos

En el CV se observa un predominio del sexo femenino con una ratio de incidencia en torno a 3:1 frente al sexo masculino, llegando a alcanzar en España una ratio de 5:1 [7-9]. Aunque esta ratio mujer/varón varía enormemente, superando el 5 en áreas de alto riesgo (Pakistán o Colombia) e incluso en las de bajo riesgo (Dinamarca). Aunque el valor predominante se sitúa entre 2 y 3. Es destacable el hecho de apreciarse un patrón bimodal de incidencia por sexos en Asia, considerando la zona de India-Pakistán con el patrón de predominio femenino y otro en Asia Oriental (Corea, Japón y algunas zonas de China), donde la ratio se aproxima a la unidad [9,10].

El CV se considera la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas, y este hecho acontece en los varones japoneses. La mayor incidencia a nivel mundial de CV se ha descrito en las mujeres de Nueva Delhi (India) con cifras que alcanzan los 21.5/ 100,000 habitantes, seguidos de Karachi (Pakistán) con 13.8/100,000 y Quito (Ecuador) con 12.9/100,000 [9,10].

La tasa de incidencia bruta media anual observada de cáncer de vesícula biliar y vías biliares extrahepáticas, en nuestro país, fue de 3,6 y 6,3 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente [6a].

En la provincia de Granada la incidencia media anual de CV por sexos en el periodo 2000-2004 fue de 2,0 en varones y 6,8 en mujeres por 100.000 habitantes (Razón de tasa estandarizada de 0,4 varón/mujer) [7a].

2.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VESÍCULA

2.2.1. Introducción

Aproximadamente el 99% de los tumores malignos de la vesícula biliar se originan en el epitelio, y de ellos el 95% son adenocarcinomas. Etiológicamente se considera una entidad neoplásica de origen multifactorial.

Entre los factores de riesgo identificados (tabla I1) cabe reseñar la inflamación crónica, enfermedades autoinmunes, alteraciones anatómicas, agentes carcinogénicos, la colelitiasis, o la presencia de microcalcificaciones focales en la mucosa [10]. Desde el punto de vista epidemiológico y clínico se asume que los cánceres del tracto biliar son un ejemplo de asociación entre inflamación y cáncer. Pues es mayor la incidencia de estas neoplasias en áreas

con mayor prevalencia de litiasis biliar y su asociación a procesos inflamatorios crónicos.

Tabla 11. Factores de riesgo de cáncer de vesícula [3].

Sexo femenino

Antecedentes de coledocistitis o colecistitis

Áreas geográficas de riesgo:

Norte de la India, Sudamérica, Europa del este, Asia

Grupo étnicos de riesgo:

Nativos americanos, Asiáticos del este, Hispanos

Vesícula en porcelana

Anomalías de la unión pancreatobiliar

Obesidad/ dieta rica en carbohidratos

Infección crónica de vesícula (*salmonella*, *helicobacter*)

Factores hormonales:

Embarazo, menarquia tardía

2.2.2. Colelitiasis

La incidencia de CV va asociada a la prevalencia de coledocistitis pues el 0,3-3% de los portadores lo desarrollan. El riesgo relativo de asociación entre coledocistitis y padecer CV varía de 2,3 a 34,4 según las series [11]. La presencia de cálculos persistentes de gran tamaño se ha correlacionado con un mayor riesgo, pudiendo incrementarse el mismo de 4 a 7 veces más que los pacientes alitiásicos [8,12]. Se ha evidenciado una relación más estrecha con los cálculos de colesterol (hasta el 70% de los hallados en pacientes con CV son de este tipo), y con el tiempo de evolución de la coledocistitis [13]. Pese a que el mecanismo exacto de este aumento del riesgo de desarrollo del cáncer, no se conoce, algunos autores postulan que este cálculo provoca una irritación crónica, que podría inducir cambios neoplásicos en la mucosa, de modo aislado o asociados a otros factores. Se sabe que del 60-100% de los pacientes con CV tenían cálculos, que la historia previa de litiasis biliar incrementa de 4 a 7 veces el riesgo de padecer CV, lo mismo que si existe historia familiar

positiva de patología vesicular. Pero tan sólo 0,3-3% de las colelitiasis derivan a CV [9]. Estudios autopsicos han puesto de manifiesto que el riesgo de desarrollar CV en pacientes con colelitiasis es del 1%. Este hecho unido a la escasa incidencia de CV en portadores de litiasis hace difícil la consideración de la litiasis vesicular como el único factor carcinogénico directo [14].

2.2.3. Condicionantes anatómico-estructurales

Existen dos alteraciones patológicas en la vesícula que parecen predisponer al desarrollo del cáncer. En primer lugar la vesícula en porcelana, resultante de una calcificación mural extensa de la pared vesicular, en donde se describen dos formas, una difusa (completa o tipo 1) y otra más intermitente (incompleta o tipos 2 y 3), de las que ésta última parece asociar un mayor riesgo de malignización. Y en segundo lugar los pólipos o adenomas vesiculares. Los pólipos vesiculares de colesterol no se consideran una entidad con potencial riesgo de malignización. Pero adenomas y papilomas (inicialmente entidades benignas) si podrían asociar un riesgo de malignización en relación a su tamaño. Aunque no está claro que representen una forma precursora premaligna de cáncer [3].

La existencia de anomalías estructurales de la unión pancreático-biliar, también se ha postulado como una causa de aumento del riesgo de cáncer, al permitir una regurgitación de las secreciones pancreática en el árbol biliar o la vesícula. De ello se deriva una ectasia biliar e inflamación secundaria cronicada que podría predisponer a un riesgo de transformación maligna [3].

2.2.4. Infecciones

Las infecciones crónicas por *salmonella thyphi* o *paratyphi* o *helicobacter pylori* y *helicobacter bilis*, así como el hecho de ser portadores de estos agentes bacterianos u otros como los *clostridium*, se han asociado igualmente a un mayor riesgo de padecer CV [10,11]. Estos datos sugieren que la infección crónica por bacterias podría inducir una transformación maligna del epitelio vesicular, bien a través de la formación de piedras, o la irritación de la mucosa, o a través de la conversión de la bilis en compuestos carcinogénicos [3,12,15,16].

2.2.5. Condicionantes enzimáticos

Desde un punto de vista fisiopatológico, la colecistoquinina (CCK) es una enzima que pertenece al grupo de las quininas, que se forman a partir de las globulinas por la acción enzimática proteolítica. Es un péptido de 33 aminoácidos y controla principalmente funciones gastrointestinales, causa contracción muscular, estimulación de enzimas pancreáticas e inhibición del vaciado gástrico. La mayor parte de la CCK del tracto gastrointestinal se encuentra en el yeyuno y en el duodeno. A nivel vesicular se encarga de su contracción para la movilización de los ácidos biliares. Las modificaciones de los hábitos dietéticos pueden alterar significativamente los niveles de CCK, y por ende, disminuir la contracción vesicular, lo que derivaría en un enlentecimiento del flujo de bilis en las vías biliares. Considerando que los derivados del ácido cólico han sido considerados como agentes carcinógenos químicos [17], cabe deducir que al aumentar la exposición a ese carcinógeno puede aumentar el riesgo de desarrollar el cáncer. Del mismo modo ese enlentecimiento puede favorecer la solidificación de la bilis y el desarrollo de barro o litiasis. Si bien el mecanismo exacto de carcinogénesis sigue siendo una incógnita.

2.2.6. Factores genéticos

Las escasas publicaciones sobre estudios genéticos y moleculares del CV sugieren implicación en este proceso de genes tumor-supresor y oncogenes mutados similares a los del resto de neoplasias del tubo digestivo alto. En la mayoría de los pacientes se ha localizado mutaciones de los genes p53, K-ras, ciclina E reguladora del ciclo celular o la Bc1-2 reguladoras de la apoptosis [10,18], en los que incluso se describe una cierta predominancia según los antecedentes de los pacientes. El P53 se encuentra mutado en el 96% de las formas invasivas, y el K-ras en el 39% de los cánceres de vesícula. Existe una sobre-expresión del factor de crecimiento epitelial. La pérdida de heterozigosidad en el brazo corto del cromosoma 9 o brazo largo del 18, se han visto con más frecuencia en formas tumorales invasivas, por lo que podría estar en relación con la progresión e invasividad tumoral. Otros genes a vigilar son el p57 (Kip2) cuya ausencia se ha relacionado con formas más agresivas

del tumor, al igual que la expresión del ErbB2 (HER2/neu). Pese a ello no parecen tener impacto en la supervivencia global de los pacientes.

La ausencia de expresión del p21 (Waf1/Cip1) en los pacientes con mutaciones del p53 y p27 (Kip1), se asocia con una mayor supervivencia [19]. Se ha descrito en estos tumores, al igual que en otros tumores gastrointestinales, una sobre-expresión de la cicloxigenasa 2 (COX-2). En el caso de los cánceres de vesícula se ha demostrado una sobreexpresión de esta proteína, ligada a procesos inflamatorios, que no suele expresarse en tejidos normales. Esta activación va mediada por citocinas, mutágenos, hormonas, factores de crecimiento y promotores tumorales [18].

Todo esto se ve apoyado por la existencia de una agregación familiar, donde se ha observado que el riesgo relativo de CV se incrementa cuando existe historia familiar previa de CV alcanzando un valor medio de 4.8, IC_{95%}: [2,4-8,5][9].

2.2.7. Factores dietéticos

Múltiples estudios epidemiológicos ponen el acento en aspectos dietéticos como posibles agentes causales tanto del CV como del cáncer de vías biliares, asignando un papel promotor o protector a diferentes alimentos [4,20,21]. En este sentido, un aumento del riesgo se ha observado asociado a la obesidad, a la excesiva ingesta calórica y a la dieta rica en carbohidratos y grasas, o alimentos como el chile, y a hábitos tóxicos como el tabaquismo [9,22]. Los azúcares simples, tipo monosacáridos o disacáridos, se consideran factores de riesgo potenciales, pues pueden alterar la composición de la bilis a través de variaciones en el metabolismo lipoproteico [23]. Estos azúcares generan un aporte calórico sin asociar otros nutrientes que puedan reducir el riesgo de cáncer. Al facilitar la obesidad y elevar los niveles de insulina, una elevada ingesta de azúcares puede incrementar el riesgo de cáncer.

Del mismo modo, la ingesta de carne roja parece incrementar el riesgo de CV [4].

Un índice de masa corporal elevado se asocia significativamente al desarrollo de CV. También hay estudios que relacionan la obesidad, litiasis biliar y CV [24]. Estos factores se ven favorecidos por hábitos dietéticos

grasos, por lo que cabría esperar una relación entre la ingesta de grasas y el cáncer, pero los estudios realizados no avalan esta relación [4,9]. La hipercolesterolemia sí se ha demostrado como un factor positivo de relación con el CV.

Pese a que se ha postulado que el té, por la cantidad de agentes antioxidantes que posee, podría tener un factor oncoprotector, frente al café que contiene agentes mutágenos conocidos, no se han observado diferencias significativas entre ambos hábitos, salvo una discreta mayor incidencia de colelitiasis en los consumidores de café [4, 25].

Una dieta pobre en fibra se ha asociado a una gran variedad de trastornos prevalentes en la sociedad occidental incluida la litiasis colestrológica. Mientras que una dieta rica en fibra parece proteger del CV [4].

Aunque algunos estudios no muestran relación [25], la ingesta de fruta y verdura parecen tener un papel oncoprotector, al igual que la fibra, la vitamina C o la vitamina E [17], no sólo en el CV sino en otros tumores epiteliales del tracto gastrointestinal [24]. Este hecho puede deberse a la gran cantidad de agentes potencialmente anticancerosos que contienen (carotenos, vitamina C, vitamina E, selenio, ácido fólico, fibra, indoles, fenoles, flavinoides, inhibidores de las proteasas o esteroides vegetales). Tienen mecanismos de acción complementarios que incluyen la detoxificación de enzimas, la inhibición de formación de nitrosaminas, aporte de sustratos para la generación de agentes antineoplásicos, dilución y quelación de carcinógenos en el tracto digestivo, alteraciones en el metabolismo hormonal, estimulación del sistema inmune, regulación de la expresión génica en la proliferación celular y la apoptosis y degeneración de agentes oxidantes. También una dieta rica en frutas y verduras previene la obesidad al tener menos calorías, evitando así otro de los factores de riesgo de este tipo de neoplasia [4,26,27].

2.2.8. Factores homorno-sexuales

La obesidad y la multiparidad se han asociado a un mayor riesgo de padecer CV [11]. Si bien no se conoce si se trata de una asociación directa o

de si esta asociación es secundaria a la predisposición a padecer colelitiasis de estas dos situaciones.

El papel potencial de los estímulos hormonales en el desarrollo del CV se apoya en las observaciones de un aumento del riesgo de cáncer asociado a un aumento en el número y precocidad del embarazo, y un descenso del riesgo al incrementarse la edad de embarazo. El uso de anticonceptivos orales no se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer este tipo de tumores.

3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES VESICULARES

3.1. Desarrollo histopatológico del Cáncer de Vesícula

La definición anatomopatológica y los criterios de definición de lesiones precursoras malignas del tracto biliar se basan habitualmente en observaciones indirectas, como por ejemplo su frecuente asociación con lesiones malignas. Así mismo, la identificación casual de progresión de alguna de estas lesiones premalignas muestra similitudes anatomopatológicas con lesiones malignas. De algún modo la extrapolación de la experiencia en otras neoplasias y su relación con lesiones displásicas previas, así como la evidencia molecular y genética de transformación maligna [30] apoyan esta posible progresión. La existencia de lesiones benignas junto a carcinomas sugiere la relación entre ambas, si bien no ha sido posible establecer una asociación genética clara. Tanto los adenomas como las displasias se han identificado como lesiones premalignas [30].

Al igual que en el cáncer de colon o el cáncer gástrico se ha intentado establecer una secuencia de progresión/degeneración de metaplasia-displasia-carcinoma [12, 31]. Los pólipos vesiculares son un hallazgo ecográfico bastante frecuente, 3-6% de la población general los tiene, pero no todos son malignos. Hay otras lesiones como los pólipos de colesterol, la adenomiomatosis o los pólipos inflamatorios que no presentan esta asociación con un incremento del riesgo de malignización. En el caso de los adenomas, éstos pueden clasificarse como papilares, tubulares o túbulo-papilares. Su epitelio es igual al de la mucosa normal de la vesícula, o pueden presentar cierto

grado de metaplasia de glándula pilórica o intestinal. El tamaño del adenoma también incrementa el riesgo de malignización.

Por otro lado las displasias como lesión premaligna se caracterizan por varios grados de pseudoestratificación, atipia nuclear, pérdida de polaridad, y figuras mitóticas, pero sin evidencia de invasión [31]. La existencia de displasia se define como una lesión plana de bordes mal definidos y puede presentar un aspecto veloso o granular, pudiendo ser única o múltiple [31]. El grado de displasia se clasifica en leve, moderado o severo, siendo este último grado de difícil distinción frente a un carcinoma in situ. La incidencia de displasias vesiculares en la población general se estima entre 1-3,5% [30], pero es algo mayor en aquellas regiones donde este tipo de tumores es más frecuente, dato que apoya también la secuencia de transformación maligna displasia-carcinoma. También se observa un aumento en la incidencia de displasias y del grado de las mismas con la edad. El tiempo de progresión entre una displasia y un cáncer invasivo se estima en 10-15 años [9,27].

3.2. Estudio histopatológico del cáncer de vesícula

3.2.1. Tipos histopatológicos del cáncer de vesícula

Histológicamente el 98% de los carcinomas de vesícula tienen un origen epitelial. De ellos el de mejor pronóstico es el carcinoma papilar, el resto varía su malignidad [29]. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, alcanzando cifras cercanas al 90% [32]. Las formas no epiteliales incluyen los sarcomas, linfomas, tumores carcinoideos, y las metástasis. Los subtipos histológicos del adenocarcinoma incluyen las formas papilar, intestinal, mucinosa, en anillo de sello, y la variante de células claras. Su clasificación se refleja en la tabla I2, y la frecuencia de los tipos histológicos fundamentales en la tabla I3.

Tabla I2. Tipos histológicos de neoplasias vesiculares

Carcinoma in situ
Adenocarcinoma
Carcinoma papilar
Adenocarcinoma tipo intestinal
Carcinoma mucinoso
Adenocarcinoma de células claras
Carcinoma mucinoso
Carcinoma de células en anillo de sello
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de células pequeñas (OAT cell)*
Carcinoma indiferenciado*
Carcinoma
Carcinosarcoma (sarcoma miogénico[34])

*por definición estadio IV

Tabla I3. Frecuencia de los diferentes subtipos histológicos [3]

Subtipo histológico	Porcentaje	Supervivencia
Adenocarcinoma	78	4
Carcinoma	7,6	2
Papilar	5,8	20
Mucinoso	4,8	4
Adenoescamoso	3,6	3
Escamoso	1,7	5
Células pequeñas	0,6	2

3.2.2. Aspecto macroscópico del cáncer de vesícula

El estudio macroscópico de la lesión primaria suele mostrar un engrosamiento asimétrico de la pared vesicular con infiltración difusa de las estructuras vecinas. El 60% de los tumores asientan sobre el fundus, el 30% en el cuerpo y un 10% se localizan en el cuello de la vesícula [3,35].

Los tumores pueden clasificarse, según su patrón de crecimiento en infiltrantes (65%), nodulares, papilares y mixtos. La forma infiltrante es la más frecuente y suele asociarse a la presencia de cálculos biliares [36]. Suele cursar con un patrón de infiltrante extenso de la subserosa lo que conlleva la afectación completa de la pared vesicular, desde momentos precoces. Los bordes tumorales suelen estar muy mal definidos, lo que dificulta el manejo quirúrgico de los pacientes. Tienen más tendencia a la metastatización linfática y la invasión hepática por contigüidad [35]. Las formas nodulares se caracterizan por una invasión temprana de la pared hacia órganos vecinos [2], y las formas papilares presentan un patrón de crecimiento endoluminal, con formas polipoideas, siendo menos propensos a la invasión local y la diseminación metastásica, y por ende asocian un mejor pronóstico. Estas dos formas presentan una relación menos frecuente con litiasis biliar [9,35,36].

La diseminación tumoral fue descrita por Fahim en 1962 [37] y comprende seis vías diferentes de diseminación: por invasión perineural (factor pronóstico adverso), por invasión vascular (las venas vesiculares drenan directamente en el lecho hepático y son tributarias de la vena hepática media), afectación intraperitoneal o intrabiliar, por invasión directa locoregional, diseminación intraductal y por afectación ganglionar [38]. Los ganglios linfáticos locoregionales se disponen a lo largo de las arterias principales, el ducto cístico, la región pericoledocal, el hilio (ligamento hepatoduodenal, vena cava inferior), el área peripancreática (cabeza), periduodenal, periportal celiaca, mesentérica superior, y cadenas paraaórticas.

La afectación ganglionar es la forma más frecuente de metastatización del CV seguido de la afectación hepática por invasión local y peritoneal, está presente hasta en el 50% de los pacientes y su mayor incidencia de correlaciona con el grado de infiltración del tumor [12]. La afectación

ganglionar tiene tres vías fundamentales: la colecistoretropancreática, la colecistoceliaca y la colecistomesentérica (figura I1) [39]. En ocasiones se establece un drenaje directo desde los ganglios pericoledoquianos a otros situados en región interaortocava. Esta gran variabilidad en el drenaje linfático puede justificar la dificultad de control de esta enfermedad, mediante una linfadenectomía regional simple [9]. La diseminación intraductal es más frecuente en las formas papilares y la diseminación perineural suele seguir el curso anatómico arterial regional [3].

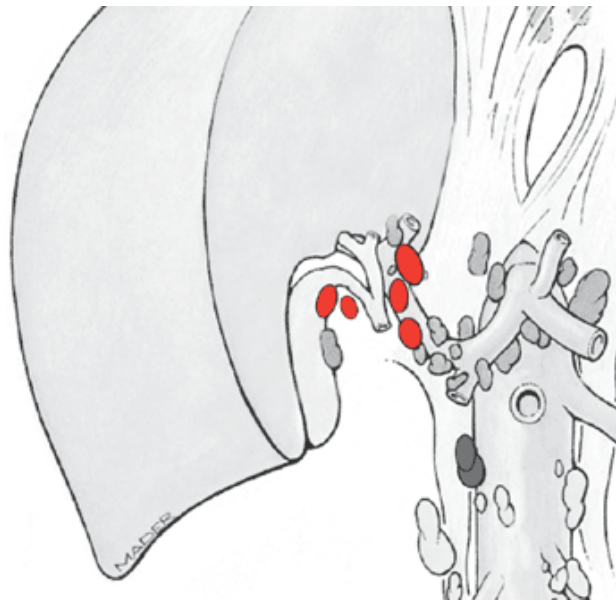


Figura I1. Patrones de diseminación ganglionar en el cáncer de vesícula. Estaciones centinela. Modificado de Rubins P, Hansen JT. Gallbladder. En TNM staging atlas. Philadelphia, Pa:Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 231-237.

3.2.3. Aspectos clínico-patológicos del cáncer de vesícula

Anatómicamente la vesícula presenta unas características que la hace especialmente propensa a la invasión tumoral directa de estructuras vecinas. La pared vesicular está formada por una mucosa, una lámina propia, una muscular fina, tejido conectivo perimuscular y una capa serosa sin una submucosa. Además esta capa serosa está ausente en su contacto con la superficie hepática. Del mismo modo el tejido conectivo se continúa con el tejido conectivo hepático interlobar [38]. La invasión del ligamento hepatoduodenal condiciona un mal pronóstico, porque se facilita la

diseminación locoregional del cáncer hacia estructuras vecinas, como la cabeza pancreática, el tejido graso paraaórtico, la cápsula de Glisson o el conducto biliar [39]. Por su localización los tumores que asientan en el cuerpo y el fundus vesicular suelen afectar por contigüidad al hígado, mientras que los localizados en el infundíbulo crecen hacia cístico, hepático común la arteria hepática y la vena portal derecha [3]. Algunos autores consideran la invasión del árbol biliar como un factor de mal pronóstico independiente [39].

3.3. Estadificación del cáncer de vesícula

La extensión del tumor en el momento del diagnóstico es el parámetro más importante para determinar la supervivencia del paciente.

Existen un gran número de clasificaciones de la estadificación tumoral del CV. Todas ellas valoran las características clínico-patológicas de estos tumores, que asocian un significado pronóstico como el tamaño tumoral, el nivel de Infiltración de la pared vesicular, la invasión de órganos adyacentes, la afectación ganglionar, el desarrollo de metástasis peritoneales y diseminación hematogena [40]. Estas clasificaciones son útiles para predecir la supervivencia y decidir la actitud terapéutica más oportuna [41]. El primer sistema de estadificación tumoral del CV fue propuesto por Nevin y col [42] reflejado en la tabla I4.

Tabla I4. Sistema de estadificación de cáncer de vesicular por Nevin y Donouhue

	Nevin	Donouhue (modificado)
I	Afectación intramucosa	Carcinoma In situ
II	Extensión a capa muscular	Extensión mucosa/muscular
III	Extensión a la serosa	Infiltración hepática contigua
IV	Afectación transmural y ganglios císticos	Afectación ganglionar
V	Infiltración hepática directa o metástasis a distancia	Metástasis hepática o a distancia

Donouhue y col modificaron la clasificación de Nevin [43], dado que ésta no discriminaba entre el tamaño tumoral, ni tampoco la invasión de la muscular de la pared vesicular sin afectación hepática, hechos que parecen

tener una importancia pronóstica significativa. Esta clasificación considera cinco estadios en función del grosor y la profundidad de la invasión parietal.

Las limitaciones de este sencillo sistema de clasificación conllevaron la aparición posterior de otros sistemas de estadificación, como la propuesta por la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar [44], o el sistema TMN de la International Union Against Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), que surgió a partir del trabajo de Donohue. Esta última, fue publicada en 1997 en la 5ª edición de los sistemas de clasificación UICC/AJCC (tablas I5 e I6; figura I2) [45,46].

Tabla I5. Clasificación AJCC de la estadificación de los tumores de vesícula

Tumor primario (T)

Tx. No puede establecerse

T0. Sin evidencia de tumor primario

T1. Invasión de la lámina propia o la muscular mucosa

T1a. Invade lámina propia

T1b. Invade muscular mucosa

T2. Invasión del tejido conectivo perimuscular, sin extensión a serosa ni el hígado

T3. Tumor infiltra serosa (peritoneo visceral), o hígado, u otros órganos adyacentes (estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón, vías biliares extrahepáticas)

T4. Tumor con invasión de la vena portal, arteria hepática u otras estructuras extrahepáticas

Afectación ganglionar

Nx. No puede establecerse.

N0. Sin afectación ganglionar regional

N1. Afectación ganglionar regional

Metástasis a distancia

Mx. No puede establecerse

M0. Sin afectación a distancia

M1. Metástasis a distancia

Recientemente esta clasificación ha sido modificada en una 6ª edición [47], que incluye algunas modificaciones significativas (tabla I7) y frente a la que han surgido voces críticas [40], con proposición de algunas variaciones en el modo de estadificación. Este hecho, puede deberse a que la clasificación UICC/AJCC utiliza datos de bases a nivel mundial con intención de generar una herramienta unificada única y se han observado discrepancias en la

supervivencia de los pacientes que no concuerdan con el cambio en la estadificación de los mismos. Este hecho es más relevante en lo que se refiere a la afectación ganglionar. Probablemente sea debido a que existen diferentes patrones etiológicos y genéticos para el CV con variaciones geográficas y étnicas, lo que podría condicionar un comportamiento biológico diferente [3].

Tabla 16. Estadificación tumoral del cáncer de vesícula de la AJCC [47]

Estadio 0

Tis, N0, M0

Estadio 1 Limitado a la vesícula

1a T1, N0, M0

1b T2, N0, M0

Estadio 2 Invasión de serosa o diseminación a ganglios regionales

2a T3, N0, M0

2b T1-T3, N1, M0

Estadio 3 Invasión de vena porta o arteria hepática, invasión hepática directa o de órganos adyacentes.

T4, cualquier N, M0

Estadio 4 Invasión multiorgánica o afectación a distancia.

Cualquier T, cualquier N, M1

Tabla 17. Modificaciones en la estadificación del cáncer de vesícula [40]

Estadio	5ª edición	6ª edición	Edición propuesta
0	Tis N0M0	Tis N0M0	Tis N0M0
IA	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0
IB		T2N0M0	
IIA	T2N0M0	T3N0M0	T2N0M0
IIB		T1-3N1M0	
IIIA	T3N0M0, T1-3N1M0	T4NxM0	T3N0M0
IIIB			T1-3N1M0
IVA	T4N0M0, T4N1M1	TxNxM1	T4N0M0,
IVB			T4N1M0, TxNxM1, TXN2M0

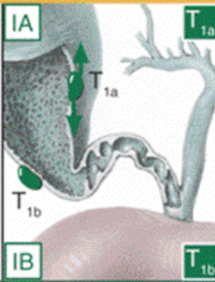
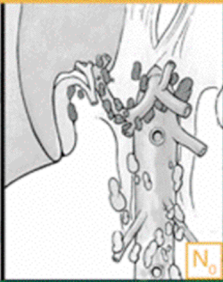
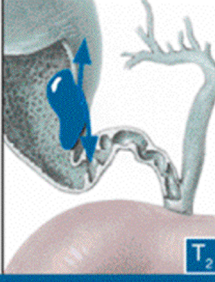
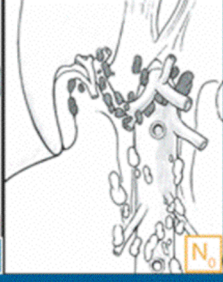
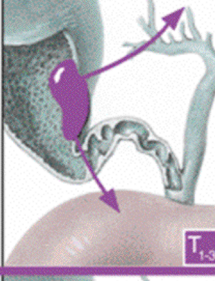

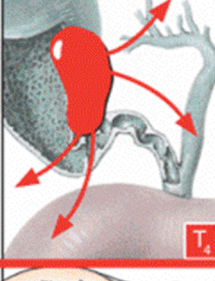
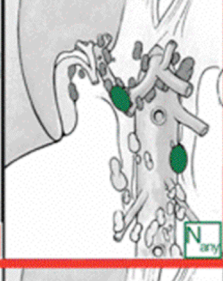
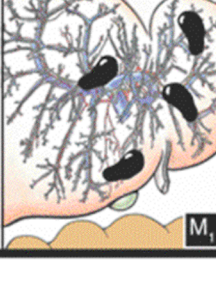
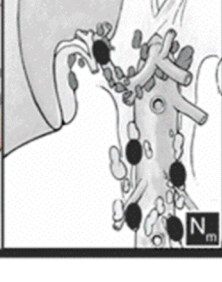
DEFINICION DE TNM		T _{is}	N ₀	ESTADIFICACIÓN
0	T1a Tumor invade lámina propia			Estadio IA T1 N0 M0
	T1b Tumor invade capa muscular			Estadio IB T2 N0 M0
I	T2 Tumor invade el tejido conectivo perimuscular: no extensión más allá de serosa o hígado			Estadio IIA T3 N0 M0
	N0 Ausencia de metástasis ganglionares			
IIA	T3 Tumor perfora serosa (peritoneo visceral) y/o invade hígado u órganos adyacentes (estómago, duodeno, páncreas, omento, vías biliares extrahepáticas)			Estadio IIB T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
	N1 Metástasis ganglionares regionales			
IIB	T4 Tumor invade vena porta o arteria hepática invade múltiples órganos o estructuras extrahepáticas			Estadio III T4 Any N M0
III	M1 Metástasis a distancia			Estadio IV Any T Any N M1
IV				

Figura I2. Correlación gráfica de la estadificación tumoral AJCC y TNM. Modificado de Rubins P, Hansen JT. Gallbladder. En TNM staging atlas. Philadelphia, Pa:Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 231-237.

Una correcta definición de la estadificación tumoral local (T) al diagnóstico es fundamental para definir la estrategia terapéutica, y quirúrgica sobretodo, de modo que se adecuasen recursos y esfuerzos de un modo óptimo. Las formas localizadas (estadio I) tienen enfermedad tumoral limitada a la pared vesicular, y pueden ser resecadas completamente, por lo que su supervivencia a los 5 años es casi del 100% (curación 80% pacientes) (tabla I8). La afectación de la muscular, disminuye esta supervivencia al 15% (curación <5% de los pacientes). En estos casos se ha de asociar una linfadenectomía regional [27]. La afectación T3 establece el límite quirúrgico de resecabilidad y las etapas T4 son formas irresecables.

El grado de infiltración linfática se correlaciona con la supervivencia a los 5 años, N1 frente a M ganglionar [44,47]. Para una definición correcta del N se necesitan un mínimo de 3 ganglios regionales analizados (hiliar celiaco, periduodenal, peripancreático, mesentérico superior, cabeza de páncreas). Cualquier ganglio por fuera del ligamento pancreático se considera M1.

En las formas irresecables (estadios II-IV), el tratamiento es habitualmente paliativo y no es infrecuente que dado lo raro de la enfermedad se incluyan ensayos terapéuticos con radioterapia y agentes radiosensibilizantes (5-FU) en el tratamiento.

Tabla I 8. Supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula en función de su estadio inicial [49]

Estadio	Supervivencia a los 5 años (%)
0	77.5
I	48
II	27
II	9
IV	2

4. CLINICA DE LOS TUMORES VESICULARES

4.1. Generalidades

El diagnóstico clínico del CV sigue siendo un reto debido a lo inespecífico de sus síntomas y signos. Este hecho condiciona el que el diagnóstico de la enfermedad se realice cuando ésta se encuentra en fases muy avanzadas, llegando a alcanzar hasta el 75% de las formas al diagnóstico [12]. Clínicamente puede simular procesos biliares benignos o de patologías del tubo digestivo alto, siendo a veces indistinguible de un cólico biliar o una colecistitis. No es infrecuente la coexistencia de litiasis biliar y cáncer, por lo que el motivo de consulta de los pacientes podría deberse a cualquiera de estas entidades.

4.2. Síntomas y signos

El síntoma más frecuente es el dolor en hipocondrio derecho de tipo cólico, que se encuentra presente en el 79-89% de los pacientes [3,50]. Éste suele ser visceral, sordo, profundo, persistente, sin exacerbaciones y adscrito al hipocondrio derecho, lo permite diferenciarlo del dolor agudo, espasmódico y remitente del cólico biliar. La presencia de vómito, náusea, descritos en un 52-53% de los sujetos, y la inapetencia o pérdida de peso asociada no son tampoco infrecuentes [50].

La palpación de una masa en hipocondrio derecho, o la presencia de signos de obstrucción biliar o síndrome de Mirizzi, como ictericia, prurito, fetor hepático, son signos de enfermedad avanzada, y sugieren enfermedad irresecable. Los signos de colecistitis aguda se asocian la presencia de piedras, que adelantan los síntomas de modo que permiten un diagnóstico más precoz de la enfermedad. Hasta un 2% de los pacientes a los que se les extirpa la vesícula por sospecha de colecistitis, albergan focos tumorales. A veces la sintomatología simula más una colecistitis crónica, con dolor insidioso en hipocondrio derecho, y suele asociarse a pacientes con formas avanzadas de la enfermedad. En las formas muy avanzadas puede presentarse ascitis, hepatomegalia o síndromes tóxicos paraneoplásicos [3].

4.3. Parámetros bioquímicos y marcadores tumorales

No existen alteraciones, ni patrones bioquímicos específicos de CV [50], para establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad. Desde el punto de vista analítico, la presencia de un perfil hepático de colestasis, con elevación de los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina sugieren obstrucción biliar y afectación hepática y por tanto enfermedad avanzada [48]. La elevación de las transaminasas y la presencia de leucocitosis es más frecuente cuando se asocia complicación inflamatoria tipo colecistitis al cáncer. Tanto la leucocitosis como la anemia se han descrito relacionadas con una mayor progresión de la enfermedad [9].

No existen marcadores tumorales específicos de neoplasias biliares [50]. Para mejorar la precisión diagnóstica de la enfermedad se han usado otros frecuentemente asociados a patologías tumorales del tubo digestivo, como son el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) o el CA19-9.

El CEA se encuentra elevado en el 40-70% de los pacientes con tumores de la vía biliar [50] y presenta una baja sensibilidad (50%) pero una moderada especificidad (93%), estableciendo un punto de corte en 4 ng/ml [3,9].

El CA19-9, es un antígeno sintetizado por las células del epitelio ductal biliar y pancreático en condiciones normales, que alcanza valores elevados en neoplasias pancreáticas y otros tumores. En el caso del CV presenta niveles elevados en el 50-79% de los pacientes con neoplasias del tracto biliar, aunque también puede elevarse en pacientes con colestasis. Tiene una sensibilidad y especificidad similares pero bajas (79%), para un nivel de corte de 20 U/ml, en la detección de CV; si bien su uso no parece mejorar el rendimiento diagnóstico de este tipo de tumores [3,9]. El antígeno CA 125 se encuentra elevado hasta en el 58% de los pacientes con cáncer de árbol biliar, pero también puede elevarse en pacientes con ascitis por otras causas [50].

Otros marcadores tumorales séricos como el DUPAN-2, el antígeno CA195, el antígeno CA242, y la interleucina (IL)-6 se ha usado como potenciales marcadores de las neoplasias del tracto biliar pero su utilidad clínica no está definida en la actualidad [50].

5. TRATAMIENTO DE LOS TUMORES VESICULARES

5.1. Tratamiento del cáncer de vesícula primario

5.1.1. Cirugía

La resección quirúrgica completa R0 (ausencia de tumor residual micro y macroscópicamente), es el único tratamiento curativo de los pacientes con CV. Persigue lograr tanto bordes quirúrgicos locales, como extensión ganglionar libre de enfermedad. Por ello se adoptan estrategias quirúrgicas agresivas con intenciones de resecciones completas del tumor, asegurando márgenes libres de enfermedad y linfadenectomías regionales severas, aunque la extensión del tumor al diagnóstico es lo que en última instancia determina la severidad de la cirugía. De hecho, tan sólo un 15-47% de los pacientes son candidatos a cirugía curativa en el momento del diagnóstico [51].

Los criterios de irresecabilidad del CV son los siguientes: mal estado general del paciente (paciente no operable); presencia de metástasis hepáticas, peritoneales o a distancia; afección extensa del tronco principal de la vena porta o de la arteria hepática, y afección bilateral de ambas ramas portales o arteriales.

Pese a los malos resultados de supervivencia a largo plazo, existen razones para no ser pesimistas. La mejora en las técnicas de diagnóstico por imagen ha aumentado la posibilidad del diagnóstico de tumor en fases más precoces de la enfermedad, al estadificar con precisión a los pacientes y al delimitar la afectación exacta de las diferentes estructuras anatómicas. Esto permite así planificar la estrategia terapéutica adecuada a cada situación. Del mismo modo, la mejora en los procedimientos quirúrgicos así como de los cuidados postoperatorios de la cirugía hepatobiliar ha disminuido la mortalidad de los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones. Todas estas mejoras unidas a un mejor conocimiento de la diseminación tumoral han condicionado una mejor prensa de las cirugías radicales de vesícula.

El manejo del cáncer de vesícula viene definido por el estadio de la enfermedad y de la situación clínica del paciente en el momento del diagnóstico. La diseminación peritoneal es una contraindicación absoluta para la cirugía [29]. Desde el punto de vista terapéutico pueden considerarse tres

posibles situaciones: un diagnóstico casual ante una cirugía de vesícula por otras causas, un CV sospechado clínica o radiológicamente, o una enfermedad tumoral avanzada o metastásica con un diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio que se considere irresecable.

5.1.1.1. Cáncer de Vesícula incidental

El diagnóstico intraoperatorio o postoperatorio de un CV tras una colecistectomía por otras causas oscila según las series de un 0,3-2% de los casos [51]. Estas cifras varían en función de la calidad del estudio preoperatorio, y del estudio histológico posterior [3]. Desde el punto de vista quirúrgico la sospecha de estar ante un CV debe establecerse cuando nos encontramos con un paciente añoso, con pared vesicular engrosada o cuando la delimitación de los planos anatómicos no está clara y es difícil una disección quirúrgica de los mismos. Si en una cirugía de vesícula se encuentran signos que sugieran afectación tumoral se recomienda la realización de una cirugía radical reglada [3]. El estadio T histopatológico, además de ser considerado un importante factor pronóstico, determinará los pacientes que han de ser reintervenidos [12]. Cuando se trata de un hallazgo incidental (Estadio 0, Tis o formas precoces T1a), de una cirugía (colecistectomía reglada) por otra causa, y está limitado a mucosa o muscular (T1) no requiere de otro tratamiento y se considera curada [3,48, 51] siempre y cuando el margen del cístico esté libre de tumor [52]. Esta es la única situación en la que la colecistectomía simple se considera un tratamiento óptimo. De cualquier otro modo esta opción quirúrgica ha de ser eliminada del algoritmo terapéutico de este tipo de neoplasias. La reintervención (laparotomía, hepatectomía de lecho vesicular, más/ menos linfadenectomía loco-regional), permite un menor porcentaje de recurrencias tardías y una mayor supervivencia de los pacientes de estadio I y II [53]. En los estadios T1 diagnosticados como incidentaloma tras colecistectomía por otra causa, la afectación ganglionar es extremadamente rara [12,54]. En estos casos la supervivencia a los 5 años es casi del 100% [12,55], y por ello se consideran curados.

Existe controversia en el manejo de los pacientes T1b. Teóricamente son pacientes que se consideran curados, pero alguna de las series descritas en la literatura refieren hasta un 15% de afectación ganglionar [54]. Por ello, y ante la aparente mayor agresividad de este estadio tumoral, en los pacientes que exista afectación de la muscular propia, el abordaje quirúrgico debe ser más agresivo (colecistectomía radical extendida) [48]. Se recomienda la reevaluación quirúrgica, e incluso la ampliación de la cirugía con un margen de resección de 2 cm, linfadenectomía y curetaje del pedículo hepático [54,56].

En el caso de los pacientes T2 existen claros indicios del beneficio de la reintervención de estos pacientes, cuando por un hallazgo incidental se diagnostica un tumor vesicular. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de afectación ganglionar (20-62%) e incluso hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia en función de la agresividad de la cirugía [3, 45, 46,48, 49,57] del 17% a los cinco años tras colecistectomía simple a incluso alcanzar el 100% con cirugía ampliada. Por lo que en los pacientes T2 se recomienda la reintervención con fines exploratorios y quirúrgicos con el fin eliminar la enfermedad residual y linfadenectomía locoregional ampliada (pedículo hepático, peripancreático, celiaco), incluso con la resección del árbol biliar extrahepático o hepatectomías parciales de los segmentos IVb y V [1,58]. Pese a ello la morbi-mortalidad quirúrgica no es despreciable alcanzando respectivamente 30% y 5% [59].

En formas más avanzadas pT3, sólo se recomienda la reintervención si no hay afectación ganglionar macroscópica [28]. La morbi-mortalidad derivada de la intervención y la elevada posibilidad de enfermedad diseminada no justifican aisladamente su reintervención.

Cuando el diagnóstico de CV se realiza intraoperatoriamente, ha de diferenciarse entre procedimiento laparoscópico y laparotómico. En el primer caso el pronóstico es peor dado el mayor riesgo de diseminación peritoneal, por el riesgo de rotura vesicular y derrame del líquido biliar durante su manipulación, así como el mayor índice de recidivas en las vías de abordaje y la pared abdominal. Este hecho ha sido demostrado experimentalmente [59] con cifras que llegan a alcanzar un 18% de recurrencias de CV en las vías de

abordaje laparoscópico [3]. En caso de diagnóstico de una neoplasia biliar es obligatorio transformarlo en cirugía abierta, con cirugía radical incluyendo la resección de las vías de acceso laparoscópico, por el riesgo de diseminación [55,57,60,61].

Cuando el diagnóstico se realiza postoperatoriamente se ha de realizar un exhaustivo análisis de la pieza quirúrgica y revisión del procedimiento quirúrgico. La estadificación desde el punto de vista anatomopatológico requiere de una descripción de la localización y tamaño del tumor, profundidad de la invasión, afectación perienural/vascular o linfática, local o en región cística, siempre que fuera posible, así como el estado de los márgenes quirúrgicos. De especial interés resulta el hecho de que la vesícula esté intacta en el momento de intervención y no haya rotura ni perforación de la misma por cálculos, situación por otro lado nada infrecuente [62, 63]. La actitud debe ser expectante en los casos de incidentaloma (Tis y T1a), mientras que se recomienda una reevaluación y resección de los límites quirúrgicos en los casos de estadio I avanzado.

La reintervención con cirugías muy agresivas puede utilizarse en algunos casos seleccionados de pacientes T3-T4 [64].

5.1.1.2. Sospecha preoperatoria de cáncer de vesícula

Habitualmente cuando el diagnóstico de CV se realiza de modo preoperatorio, bien sea por la clínica o por técnicas de imagen, la enfermedad suele estar avanzada. El pronóstico de estos pacientes es evidentemente peor. Es muy frecuente la invasión hepática por vecindad, así como por los patrones de drenaje venoso de la vesícula. El patrón de afectación puede ser nodular, de crecimiento en masa o de patrón infiltrativo difuso [65]. Los segmentos IVb y V del hígado son los más frecuentemente afectados por contacto con la vesícula, pero no es infrecuente la afectación hiliar e incluso la del lóbulo caudado. La localización anatómica del tumor primario determina la resección hepática. Los tumores localizados en el fundus pueden ser tratados mediante segmentectomía hepática del IVb y el V, mientras que aquellos tumores que se localicen en el infundíbulo, el cuello o invadan el triángulo de Calot, requerirán de una trisegmentectomía hepática

con resección del ducto y reconstrucción de para asegurar márgenes libres de enfermedad. Si no hay evidencia de la afectación tumoral del ducto, no existe evidencia de una mejora en la supervivencia tras su resección. La afectación distal del conducto biliar obliga a una duodenopancreatectomía cefálica. Es evidente que el estadio del paciente al diagnóstico condiciona el tipo de cirugía. En cualquier caso el abordaje quirúrgico ha de ser siempre la cirugía abierta, para minimizar el riesgo de diseminación tumoral [12].

En las fases iniciales de la enfermedad (T1b y algunos T2 seleccionados) una cirugía restrictiva puede ser una opción terapéutica. Pero algunos autores proponen resecciones anatómicas completas, segmentectomías hepáticas para asegurar una mayor posibilidad de bordes libres de enfermedad, y asumiendo un teórico menor riesgo quirúrgico al realizar resecciones más anatómicas [66]. La colecistectomía radical extendida, implica una resección en bloque de la vesícula con un margen de unos 2 centímetros de tejido hepático adyacente (segmentos IVb y V).

Los pacientes T2, en los que hay afectación del tejido conectivo, la cirugía ha de ser agresiva. La resección en bloque del la vesícula, el tejido hepático circundante, y linfadenectomía regional. La agresividad del procedimiento quirúrgico está justificada, ya que hay series que han publicado supervivencias que alcanzan el 80% a los 5 años, frente un 20-40% si se realiza colectistectomía simple [12,57,67].

En estadio II, con afectación hepática (T3) o ganglionar (N1), y estadio III con afectación de órganos adyacentes, se requiere una cirugía radical con extirpación en bloque (hepatectomía derecha extensa), con resección de la vena porta, el árbol biliar extrahepático y linfadenectomía amplia, así como de otros órganos afectados (duodeno, estómago, colon) siendo posible sólo en casos aislados. Hay evidencias de una mejora en la supervivencia a 5 años de algunos de estos pacientes siempre y cuando se logre una R0 [51].

Los pacientes T4 se consideran casi siempre irresecables. En estos casos debe optarse como más óptimo estrategias terapéuticas paliativas. Actitudes quirúrgicas más agresivas como hepatectomías casi totales, duodenopancreatectomía cefálica, linfadenectomía para-aórtica), presentan un mayor riesgo de mortalidad peroperatoria (20%) y no parece justificada dado que no mejora

la supervivencia a tres años (19%) de estos pacientes cuando ya existe enfermedad ganglionar [3,57,64,67].

Debe considerarse criterio de irreseabilidad: la presencia de metástasis a distancia, la diseminación extensa por contigüidad con afectación de órganos vecinos, la afectación de ambas vías biliares extrahepáticas, la invasión vascular (vena porta, arteria hepática, afectación simultánea de la arteria lobar hepática homolateral y de la vena portal del lóbulo contralateral), o la presencia de implantes peritoneales.

5.1.1.3 Cirugía paliativa

La cirugía paliativa puede ser una opción (cirugía extensa, con hepatectomía parcial y disección ganglionar portal) en determinadas situaciones [29]. Intervenciones quirúrgicas paliativas menos agresivas pueden indicarse en caso de aparición de síntomas de bloqueo biliar secundario a su neoplasia primaria [11].

5.1.2 Quimioterapia

En la actualidad no existen protocolos de tratamiento quimioterápico definidos, dado que hasta el momento los fármacos utilizados no han tenido un efecto manifiesto en el control de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas varían según los centros. Llama la atención la ausencia de ensayos clínicos de gran envergadura, aunque este hecho esté probablemente relacionado con lo relativamente infrecuente de este tumor, lo que determina que en ocasiones se realicen ensayos mixtos con otros tumores como los carcinomas de páncreas o los hepatocelulares. A esto se le une lo difícil que resulta a veces la obtención de un diagnóstico histológico y resultados a largo plazo, dado el hecho de la morbilidad asociada a estos pacientes que suelen ser pacientes añosos [3,56]. Pese a ello los resultados obtenidos no son especialmente buenos. Parece obvio, lo necesario del desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos específicos.

5.1.2.1. Enfermedad metastásica

Pese a que el tratamiento quirúrgico es el único potencialmente curativo menos del 25% de los pacientes tienen enfermedad resecable en el momento del diagnóstico además de presentar una gran incidencia de recidivas [3]. Los pacientes con enfermedad irresecable recibirán diferentes terapias paliativas con una supervivencia inferior a un año en la mayoría de los casos. Una premisa básica para iniciar el tratamiento quimioterápico es la de asegurarse la permeabilidad de la vía biliar, así como la ausencia de una complicación séptica sobreañadida.

5.1.2.1.1. Fluoropirimidinas

En la década de los 80 y los 90 las fluoropirimidinas (5 fluoruracilo o 5-FU) se consideraron en un principio la base para el tratamiento paliativo de los cánceres de vesícula localmente avanzados o metastáticos, a pesar su baja tasa de respuesta 0-10% [68,69]. El uso de asociaciones quimioterápicas incrementaba su toxicidad sin una clara mejoría en la supervivencia de los pacientes, aunque sí parecía ofertar mejoras en la calidad de vida de éstos [70], frente a tratamientos paliativos monoterápicos.

5.1.2.1.2 Cisplatino

El cisplatino es uno de los fármacos de mayor impacto en el tratamiento de los tumores sólidos en general [3]. Suele usarse en concomitancia con otros agentes citotóxicos. En el caso del CV se ha asociado tanto a 5-FU como gemcitabina, con resultados sensiblemente mejores a los obtenidos sólo con 5-FU. Se alcanzan tasas de respuesta del 20-45%, pero con un incremento significativo de la toxicidad, lo que ha limitado su aplicación a la población general [71-77].

5.1.2.1.3 Gemcitabina

Se trata de un análogo de los nucleósidos con un perfil apto para su uso como agente quimioterápico, lo que le ha hecho establecerse como el agente de elección en el cáncer de páncreas y del mismo modo ha demostrado su

utilidad en otros tumores sólidos [69]. Su uso como agente citotóxico en el tratamiento del CV, bien solo o asociado a otros fármacos ha sido evaluado en muchas series [78-82]. La comparación de los datos obtenidos frente a estudios previos sugiere la bondad de este agente y su aplicación como terapia de elección del CV avanzado.

El uso combinado de gemcitabina con 5-FU se basa en el mecanismo de acción común al interferir la biosíntesis de pirimidinas, por lo que podrían actuar de un modo sinérgico. Si bien parecen aumentar algo la supervivencia, también se incrementa de modo significativo su toxicidad [73].

5.1.2.1.4 Nuevas estrategias

Para minimizar la toxicidad se puede sustituir el 5-FU, por capecitabina, su análogo precursor, menos tóxico, y que además posee la ventaja de una administración oral. Los resultados obtenidos parecen prometedores [83,84].

La asociación de gemcitabina a otros agentes quimioterápicos como el cisplatino [85] ha mostrado un aumento del tiempo libre de enfermedad en la asociación de ambos, si bien la toxicidad se su asociación, en especial la letargia, limitan su uso sistemático.

El oxaliplatino, un platino de tercera generación, mejora la toxicidad del cisplatino. En la actualidad se considera el tratamiento de elección de tumores sólidos como el cáncer de colon [3]. Su uso combinado con gemcitabina también ha sido fruto de investigación en el CV. Aunque sus resultados no parecen mejorar los obtenidos con la terapia combinada con cisplatino o la gemcitabina sola [86].

Estudios con agentes alquilantes como la mitomicina-C [81], tratamientos sinérgicos con somatostatina (somatostatina-gemcitabina) [87] o terapias dirigidas frente a la expresión las kinasas y otros receptores sobreexpresados [19], se están desarrollando en la actualidad, para buscar nuevas opciones terapéuticas.

Los conocimientos en la biología molecular de los CV son fundamentales para el desarrollo de agentes diana, que actúen sobre la sobreexpresión de oncogenes promotores, o de receptores aberrantes de

membrana para el crecimiento celular, al igual que fármacos frente a la angiogénesis o frente a los receptores de crecimiento endotelial. Sustancias como el Erlotinib, el cetiximab o el bevacizumab se encuentran actualmente en evaluación en diferentes ensayos [3,19,70], para determinar su papel en este tipo de neoplasias.

5.1.2.2 Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante puede eliminar la enfermedad microscópica residual de un procedimiento quirúrgico incompleto, con lo que aumentaría la supervivencia de estos pacientes. Este es el caso de muchos cánceres de vesícula, por lo que su empleo parece justificado. Si bien su uso se ve lastrado por la falta de consenso sobre un tratamiento estandarizado de la enfermedad avanzada, y por el hecho de que la utilidad de muchos de los tratamientos no se demuestra al no existir un seguimiento a largo plazo y no poder realizarse ensayos de larga duración. El uso de 5-FU o su combinación con un agente alquilante como la mitomicina C, parece aumentar la supervivencia de los pacientes con CV [88,89].

5.1.2.3 Tratamiento neoadyuvante

Dado que una importante proporción de pacientes se consideran irreseables al diagnóstico, así como el que muchos de los pacientes intervenidos presenten márgenes afectados en el momento de su intervención se justifica el uso de un tratamiento neoadyuvante. La neoadyuvancia pretende aumentar la tasa de operabilidad de los tumores localmente avanzados, al disminuir la estadificación de los tumores y permitir así su resecabilidad. Si esto parece obvio en los pacientes con enfermedad avanzada, existe cierta controversia de su utilidad en los tumores potencialmente resecables dado que el uso de un tratamiento neoadyuvante, retrasaría la cirugía con intención curativa [3].

Algunas series [89-92] ofrecen resultados contradictorios acerca de la utilidad del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, aunque ha de resaltarse que todas siguen diferentes estrategias terapéuticas, lo que puede justificar esa disparidad.

5.1.3 Radioterapia

El papel de la radioterapia en el CV es fundamentalmente paliativo, tanto en la enfermedad localmente avanzada como para el tratamiento de metástasis. Esto es debido fundamentalmente a las limitaciones técnicas inherentes a este procedimiento terapéutico. Para la planificación de la radioterapia se necesita una definición anatómica del campo a tratar. De igual modo los problemas de la radiosensibilidad de órganos próximos, como sistema biliar y los problemas técnicos de irradiación de un área como el hemiabdomen superior (motilidad intestinal y movimientos respiratorios) lastran el uso de la radioterapia como herramienta terapéutica en el CV [93]. Si bien, la evolución terapéutica de la radioterapia en sus diferentes formas en el tratamiento del CV parece poner de manifiesto que dosis moderadas de radiación, podrían controlar localmente la enfermedad, con mínimas molestias para los pacientes, especialmente en aquellos en los que se diagnostica afectación ganglionar locoregional o márgenes positivos en la cirugía [94].

En este sentido se han desarrollado diferentes estrategias a fin de administrar dosis tumorocidas de radiación de un modo seguro, como la braquiterapia con catéter, radioterapia intraoperatoria (RTIO), o formas más precisas como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM). Pero la experiencia en este campo es por el momento bastante limitada.

5.1.3.1. Radioterapia intraoperatoria (RTIO)

La RTIO fue la primera forma de tratamiento investigada, con intención de administrar dosis tumorocidas de radiación de un modo local en tumores biliares. Habitualmente se usa electroterapia u ortovoltaje, inmediatamente a la resección tumoral y previa al cierre de la cavidad abdominal. Una de las ventajas de esta técnica es que el cirujano puede seleccionar los volúmenes de mayor riesgo a irradiar de modo que se aparten los órganos sanos, para minimizar la toxicidad de la irradiación a los mismos.

5.1.3.2 Braquiterapia

La braquiterapia, entendiendo por ello la administración de una dosis de radioterapia desde una distancia corta, mediante la inserción de fuentes radiactivas dentro o junto a un tumor, también ha sido descrita en este tipo de patología. En el caso de los tumores de la vía biliar se ha usado Iridio, en su forma de ^{192}Ir -Iridio o cobalto en forma de ^{60}Co -Cobalto. La ventaja de este tipo de tratamiento es la escasa penetración de la radiación administrada, de modo que se reduce la toxicidad sobre órganos adyacentes. Unos de sus problemas, es la heterogeneidad en la administración de esa radiación, así como un mayor riesgo de infección derivado de la manipulación que se requiere, frente a las otras formas de radioterapia. Su aplicación es útil en formas superficiales de tumor [3].

Lo infrecuente de este tumor limita, la posibilidad de desarrollar ensayos clínicos randomizados, para evaluar la utilidad de la radioterapia adyuvante, definitiva, o su asociación a tratamiento quimioterápico. La mayoría de los estudios disponibles son series retrospectivas con escasa población que además es muy heterogénea entre ella.

5.1.3.3 Radioterapia adyuvante

El uso de radioterapia adyuvante persigue eliminar las teóricas clonas tumorales en torno a la lesión primaria, que pudieran persistir tras la cirugía. Teóricamente, el volumen tumoral a irradiar debería incluir la fosa vesicular, el hígado adyacente, y las regiones ganglionares vecinas. Los protocolos habitualmente utilizados incluyen una dosis de 45-55 Gy administrados en 4-5 semanas, asociado o no a quimioterapia (radiosensibilizadores del tipo fluoruracilo) [94]. Si bien su utilidad no es evidente, el uso de radioterapia parece producir control local temporal leve, con un discreto aumento de la supervivencia [3, 70, 95-99]. Cabe esperar que con el uso de agentes citotóxicos más efectivos mejoren estos resultados.

5.1.3.4 Radioterapia neoadyuvante

Su potencial utilidad radica en la reducción de riesgo de implantes de clonas tumorales durante la cirugía. Del mismo modo la radiotoxicidad es mayor en los tejidos bien oxigenados, por eso se postula su uso previo a la intervención. Pero la ausencia de datos en la literatura acerca de este supuesto terapéutico, no sugieren la utilidad del mismo [3]. Su uso combinado con quimioterápicos como el 5-FU no parece mejorar la supervivencia; sin embargo el uso combinado con gencitabina parece arrojar resultados más esperanzadores, en cuanto a resecabilidad y respuesta tumoral [70].

5.1.3.5 Radioterapia paliativa

La radioterapia paliativa en fases localmente avanzadas de la enfermedad parece, a dosis moderadas, ser bien tolerada por los pacientes [3]. Algunos autores [99,100] afirman que puede aumentar la supervivencia de los enfermos, frente a una actitud pasiva de no intervención terapéutica (resección paliativa). Al igual que el en caso de radioterapia adyuvante, la radioterapia paliativa parece aumentar la supervivencia de estos pacientes [101], sobre todo si se asocia a agentes quimioterápicos.

5.2 Tratamiento paliativo del cáncer de vesícula

Las formas no resecables, definidas por la clasificación TNM como la mayoría de las T3, N0, M0, todas las T4, N0M0, y cualquier N1 o M1, se consideran pacientes incurables. Suelen ser pacientes sintomáticos, que pueden beneficiarse de medidas paliativas. Las terapias paliativas buscan mejorar la calidad de vida y proporcionar alivio sintomático de los problemas de estos enfermos. Los síntomas suelen estar relacionados con la obstrucción biliar o por compresión e invasión de órganos. Los más frecuentes son ictericia, prurito, dolor, obstrucción intestinal o colangitis.

Las opciones terapéuticas de estos pacientes van dirigidas a solucionar esa obstrucción biliar y pueden considerarse dos grandes grupos.

5.2.1 Paliación no quirúrgica

Los *stents* endoscópicos o transhepáticos percutáneos para aliviar la obstrucción biliar [102] son el método indicado y más extendido para la paliación de la ictericia en el CV no operable o que se determina como no resecable por los estudios de imagen preoperatorios.

La radioterapia externa puede en ocasiones aliviar la obstrucción y apoyar la realización de una derivación quirúrgica [101]. También tiene entre sus indicaciones las de otros tumores de partes blandas como es la analgesia en lesiones metastásicas óseas o de partes blandas y la reducción de sangrado de las formas localmente avanzadas de CV [3].

La quimioterapia habitualmente no es efectiva, aunque a veces se puede usar con intención paliativa. En este sentido los ensayos clínicos han de considerarse el contexto de uso de este tipo de terapia en estos pacientes [70,99].

5.2.2. Paliación quirúrgica

La cirugía paliativa de la obstrucción es necesaria ante la aparición de sintomatología secundaria al bloqueo biliar (prurito, fallo hepático, colangitis), cuando es más importante que la propia derivada del tumor primario. Consiste en derivar el flujo biliar mediante anastomosis colangioentéricas (a yeyuno usualmente) dejando el CV no resecable *in situ* o tras haberlo resecado sólo parcialmente; debe ser un recurso intraoperatorio y nunca un planteamiento preoperatorio electivo en un CV que se conoce como irresecable y localmente avanzado en base a los estudios de imagen. Hay tres posibilidades de derivación paliativa quirúrgica la anastomosis intrahepática izquierda, la anastomosis intrahepática derecha y la anastomosis intrahepática bilateral con o sin segmentectomía asociada [11,103].

5.3 Tratamiento del cáncer de vesícula recurrente

El pronóstico de cualquier paciente tratado de CV, en progresión o recurrencia es malo. La decisión acerca de cualquier posible tratamiento dependerá de: el volumen tumoral, el tratamiento previo recibido o el lugar

de recurrencia, dado que en la mayoría de las ocasiones tendrá un carácter paliativo.

6. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DEL CÁNCER DE VESÍCULA

6.1 Generalidades

El uso de las diferentes modalidades de diagnóstico por imagen aplicables en el CV dependerá del modo de presentación del cuadro clínico. Como sucede con las manifestaciones clínicas y bioquímicas del CV, los hallazgos de las técnicas de diagnóstico por imagen pueden superponerse a los de otras patologías que asienten en hipocondrio derecho y que obligan a su diagnóstico diferencial (tabla I9).

Tabla I9. Entidades clínicas confundentes con el cáncer de vesícula [49]

Colecistitis crónica
Colecistitis aguda
Colangiocarcinoma
Metástasis de otros tumores
Pólipos vesiculares
Adenomiomatosis

El punto fundamental del desarrollo del diagnóstico por imagen en el CV radica en la identificación precoz de lesión de modo que mejore el pronóstico de estos pacientes. Los objetivos de las técnicas de imagen son establecer la malignidad del proceso, identificar el tumor primario si permanece in situ, determinar la invasividad del tumor en la pared vesicular y, si es posible, identificar la afectación directa por invasión de órganos adyacentes o del árbol biliar, determinar la existencia o no enfermedad ganglionar regional, establecer la posible invasión de grandes vasos e identificar la existencia de metástasis a distancia [49, 104,105]. Para lograr estos objetivos es necesario combinar de manera complementaria diferentes técnicas de imagen.

Independientemente de la técnica de imagen se describen tres patrones de presentación: un engrosamiento de la pared focal o difuso; una masa polipoidea intraluminal, habitualmente mayor de 2 cm, dependiente de la pared vesicular; o la forma más frecuente que es la de masa subhepática en fosa biliar, que puede infiltrar estructuras anatómicas adyacentes[104].

6.2 Radiología convencional

6.2.1 Ecografía

Es la primera herramienta diagnóstica que se utiliza en el diagnóstico de cualquier proceso clínico que asiente sobre hipocondrio derecho, incluida la sospecha de un proceso neoplásico, con un nivel de evidencia de III [50,105]. Permite la distinción del CV frente a otras entidades clínicas no malignas en pacientes con sintomatología del tracto biliar [12]. Algunas series refieren cifras de sensibilidad y precisión diagnóstica que alcanzan el 85% y el 80%, respectivamente [12], aunque muchos de los hallazgos radiológicos se superponen a los observados en procesos benignos. De hecho el diagnóstico diferencial en fases precoces de la enfermedad no es posible frente a otras lesiones benignas.

En condiciones normales el grosor parietal de la vesícula no patológica es menor o igual a 3 mm [105]. Los patrones más frecuentemente hallados son el engrosamiento parietal (mayor de 12 mm), calcificaciones de la pared o presencia de una lesión protruyente en la luz o una masa polipoidea endoluminal, en una lesión hipo-isoecoica respecto al parénquima hepático.

Se describen como signos de malignidad la discontinuidad en la mucosa, la hiperecogenicidad de la misma, y la submucosa hipoecoica [10]. A veces pueden identificarse zonas anecoicas, que se corresponden con áreas de necrosis o retención biliar en el interior de la vesícula [106]. En las formas de engrosamiento parietal, su diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad puede ser difícil por su pequeño tamaño, o que el engrosamiento se vea enmascarado por la presencia de piedras en la vesícula [107]. Este engrosamiento suele ser irregular y habitualmente asimétrico [108]. El diagnóstico de esta forma de tumor ha de diferenciarse de entidades benignas como la colecistitis aguda o crónica, la adenomiomatosis, repleción

inadecuada de la pared vesicular, hepatitis o estados hipoproteicos [109]. En fases avanzadas, no es infrecuente encontrar la pérdida de los límites entre pared vesicular e hígado, lo que sugiere la existencia de una masa infiltrante [109]. En las formas avanzadas la sensibilidad para el diagnóstico de neoplasia vesicular puede alcanzar el 85% con una precisión diagnóstica del 80% [104].

Las formas polipodeas intraluminales se suelen presentar como una masa endoluminal habitualmente mayor de 1 cm de diámetro, y muestran una textura tisular homogénea fija a la vesícula a través de su base y no produce sombra acústica [108-112]. Pueden evidenciarse piedras en su interior y la vesícula puede estar normal, aumentada en tamaño por la masa endoluminal y ser hiper, iso o hipoecoicas respecto al parénquima hepático [105]. El diagnóstico diferencial de los carcinomas polipodeos ha de realizarse con entidades benignas como los pólipos de colesterol, los adenomas o piedras adheridas a la pared. La presencia de vascularización en lesiones polipodeas también sugiere malignidad, sobre todo si éstas son de gran tamaño. También permite establecer el diagnóstico diferencial de lesiones benignas como lagos venosos, en los que se producen cambios en la posición y el aspecto con la movilización, mientras que permanece fija en las lesiones malignas [109]. En ocasiones la presencia de calcificaciones puede ocultar el tumor. Ninguno de estos signos, por sí sólo, es definitorio de malignidad, la presencia de alguno de ellos debe poner bajo sospecha la posibilidad de una lesión tumoral subyacente, de modo que se derive un estudio más exhaustivo de filiación de la lesión.

El uso de ecografía-doppler es una exploración no invasiva que permite estudiar los flujos arteriales y portales de los elementos del hilio hepático. Es útil para establecer el flujo vascular de la lesión, así como para establecer la posible afectación de las estructuras vasculares vecinas. En este sentido la presencia de flujo vascular en el interior de la lesión se asocia con mayor frecuencia a malignidad [3,113]. En combinación con la ecografía convencional puede llegar a detectar la invasión portal en hasta el 83-86% de los casos.

En general la forma más frecuente de presentación del CV suele ser el de una masa en la fosa vesicular, que ecográficamente suele ser muy

heteroecóico, con dificultad para delimitar los límites entre la vesícula y el hígado, sobre todo si hay invasión directa [108]. Signos de enfermedad, además de la infiltración son la presencia de metástasis hepáticas a distancia, la invasión vascular, la dilatación de las vías biliares, la ascitis o la existencia de adenopatías [108-114].

Habitualmente, la ecografía puede ser de utilidad para guiar la punción con aguja fina de cualquier lesión sospechosa a nivel vesicular [114]. Aunque su uso en el CV, dado lo anteriormente expuesto puede resultar controvertido. De hecho, hay escasa literatura disponible acerca de este ítem.

Una de las limitaciones del estudio ecográfico es que su precisión diagnóstica es operador dependiente. Las series publicadas refieren cifras de sensibilidad cercana al 80%. Si bien la ecografía es capaz de identificar masas locales y posible infiltración hepática, no es útil para la estadificación tumoral por su limitación para identificar afectación ganglionar, enfermedad peritoneal o para valorar enfermedad a distancia [3, 114]. Del mismo modo tiene un uso limitado en la enfermedad recurrente [49,104].

La ecoendoscopia es un excelente procedimiento para identificar lesiones protruyentes en la vesícula. La sensibilidad para la diferenciación entre benignidad y malignidad de lesiones sospechosas oscila entre 92-97%. Así mismo, define el grado de invasión mural con una precisión del 100% cuando la invasión está limitada a la mucosa y la *muscularis propria*, y 75% para la invasión de la subserosa [49]. La limitación principal de este procedimiento diagnóstico es el alto grado de dependencia del explorador y su escasa disponibilidad.

6.2.2 Tomografía axial computerizada

Se usa habitualmente junto a la ecografía para caracterizar lesiones vesiculares primarias con sospecha de malignidad. Permite una estadificación tumoral y un estudio de extensión de la enfermedad. La TAC sin contraste evidencia piedras calcificadas en el 65-75% de los pacientes con CV. Menos del 1% de los pacientes con litiasis vesicular desarrollan cáncer. No es infrecuente la presencia de vesícula en porcelana, aunque su asociación con el riesgo de malignidad puede ser inferior al sospechado. El hallazgo más frecuente es el

de masa o engrosamiento parietal en una vesícula deformada y aumentada de tamaño, con un realce heterogéneo, habitualmente hipodensas respecto al hígado, con áreas hiperdensas en su interior debidas a la necrosis, que refuerza débilmente con contraste, generalmente en la periferia [116,117]. Como en el caso de la ecografía la TAC tiene limitaciones para realizar un diagnóstico diferencial entre procesos inflamatorios, especialmente la colecistitis crónica, y el cáncer en fases iniciales, especialmente cuando éste se presenta a modo de engrosamiento parietal. En esta forma de presentación, el engrosamiento tiende a ser más focal e irregular [104]. Ante su aparición ha de evaluarse con precaución la existencia de dilatación de la vía biliar, la posibilidad de invasión local, así como la aparición de adenopatías o metástasis [118] a fin de evaluar la extensión de la enfermedad. La TAC es inferior a la ecografía en el estudio de irregularidades en la mucosa, engrosamientos de pequeño tamaño o de la presencia de colelitiasis. Mejora su sensibilidad frente a la ecografía cuando existen piedras o calcificación de la pared que dificultan la valoración mediante ecografía.

El uso de contraste no aporta utilidad para el diagnóstico precoz frente a lesiones benignas, aunque la literatura aún refiere hasta un 90% de sensibilidad en su diagnóstico inicial, especialmente en tumores de gran tamaño (T2 o mayores) [3]. Se han descrito dos patrones de captación fundamentales. Uno de hipercaptación en la fase arterial de la pared interna, que se isoatenúa respecto al parénquima hepático en la fase portal y otro con hipercaptación de la pared interna en ambas fases vasculares. Mientras que en el caso de las colecistitis crónicas existe una isoatenuación en ambas fases [119]. En el caso de lesiones malignas polipoideas suele evidenciarse la masa que realza contraste de un modo homogéneo, a veces asocia un engrosamiento de la pared vesicular adyacente, y en raras ocasiones muestra calcificación o necrosis [109].

Como se ha mencionado con anterioridad, el diagnóstico suele ser tardío, por lo que los pacientes suelen presentar masas evidentes de bordes mal definidos que suelen realzar poco con el contraste y de un modo heterogéneo, con engrosamientos excéntricos de la pared y en ocasiones

presentan infiltración del parénquima hepático adyacente, con leve aumento de la densidad en torno al conducto hepático común por diseminación directa o afectación ganglionar periportal. En las formas avanzadas las metástasis peritoneales o las carcinomatosis también pueden visualizarse [119]. La información que los estudios TAC-contraste aportan es vital al determinar la resecabilidad de tumor. Permiten establecer el grado de invasión local y vascular. La TAC helicoidal aporta ciertas ventajas sobre la TAC, como son un menor tiempo de exploración, tiempo entre corte más corto, una mejor optimización del uso de contraste [116] y también mejora los resultados de validez diagnóstica en la estadificación tumoral [120].

La afectación ganglionar metastásica viene definida por la presencia de una adenopatía con un diámetro antero-posterior superior a los 10 mm de morfología anular y de aspecto heterogéneo [121].

La sensibilidad global de la TAC para el diagnóstico de malignidad de una lesión vesicular varía del 33% para tumores T1 al 100% para estadios T4 y especificidades que oscilan entre el 80-100%, con una precisión diagnóstica global del 83% [120]. Las cifras de precisión diagnóstica mejoran sensiblemente con el uso de equipo de TAC helicoidal [50]. En cuanto a la valoración de la infiltración hepática la precisión diagnóstica alcanza 81% en los casos de infiltraciones inferiores a 2 cm y al 100% cuando la infiltración supera este límite de profundidad. La tasa de detección de afectación metastásica ganglionar oscila entre 38-65 % [50].

Entre las limitaciones de la TAC puede resaltarse que puede quedar oculta enfermedad a distancia al no realizar estudios corporales completos (metástasis pulmonares u óseas) y que con frecuencia infraestadía la enfermedad en lesiones de pequeño tamaño, dado que establece el criterio de malignidad en base a tamaños límite (lesiones de pequeño tamaño, afectación ganglionar microscópica, siembra peritoneal) [49,104]. También puede, en fases iniciales, dificultarse el diagnóstico frente a lesiones benignas [122]. Cuando se trata de lesiones residuales habitualmente la TAC no puede discriminar entre recurrencias o restos cicatriciales tras el tratamiento.

La TAC es inferior a la ecoendoscopia en su precisión diagnóstica para establecer los factores individuales en la valoración de la extensión de la

lesión. Sin embargo la TAC permite visualizar todo el entorno de la misma, definiendo así la posibilidad de reseccabilidad del tumor con una precisión diagnóstica del 93% [49].

6.2.3 Resonancia magnética

El uso de la RM en la filiación enfermedades vesiculares es más infrecuente. Si bien en los últimos tiempos se han desarrollado innovaciones como el uso de antenas de superficie o secuencias rápidas con apnea para minimizar los artefactos por movimiento. Del mismo modo la introducción de procedimientos dinámicos asociados al uso de contrastes paramagnéticos que mejoran la ratio señal/ruido o secuencias específicas como la colangio-resonancia o la angio-resonancia están permitiendo la implantación de esta tecnología en la evaluación de este tipo de neoplasias [105]. El CV en la secuencia T1 sin contraste se muestra como una masa o engrosamiento isointensa o hipointensa respecto al hígado. En la secuencia T2 se muestra pobremente definido y con una señal hiperintensa respecto al hígado, tanto en el tumor primario como en la metástasis [116,123]. La secuencia T1 con contraste muestra una masa vesicular que realza rápidamente, aunque de modo heterogéneo y retiene contraste (diagnóstico diferencial con engrosamiento o pólipos vesiculares benignos). Los estudios dinámicos muestran un comportamiento centrípeto en la captación de contraste, siendo precoz en la periferia y que tiende a concluir hacia el interior de la masa, que es característico de los carcinomas [116].

La invasión de órganos adyacentes e infiltración ganglionar puede evaluarse de un modo sencillo mediante las secuencias T2 con supresión grasa, las secuencias potenciadas en T1 en fase arterial tras administración de gadolinio, o las secuencias T1 con supresión grasa en la fase de equilibrio (dos minutos post-inyección) [121]. La colangio-resonancia suele mostrar una dilatación si existe obstrucción de los ductos biliares distales y puede aportar información adicional en la estadificación [49,104,105]. Los resultados de series combinadas de RM, RM contraste y colangio-resonancia muestran sensibilidades y especificidades para la detección de invasión vascular del 100% y 87%, respectivamente, y para la invasión hepática del 67%-100% con

una especificidad del 89%. Para la invasión del ducto biliar las series muestran una sensibilidad de 62-100% y una especificidad de 56-92% y para la afectación ganglionar la sensibilidad oscila 56-92 % y la especificidad se sitúa en un 89% [50,124,125]. La angio-resonancia potenciada en T1 o T2 facilita el diagnóstico de infiltración vascular (estenosis focales o excéntricas, amputaciones bruscas de cualquier vaso) [116]. En las formas avanzadas suelen desaparecer los límites anatómicos entre estructuras, con áreas de necrosis y realce irregular de contraste.

Las limitaciones de la resonancia son similares a la mencionada en el caso de la TAC en cuanto a la afectación linfática, dado que se rige por criterio morfológico exclusivo de tamaño (mayor de 1 cm).

6.2.4 Arteriografía selectiva

La arteriografía selectiva del tronco celíaco y la mesentérica superior con retorno venoso portal es una prueba diagnóstica en declive que está siendo sustituida por técnicas menos invasivas (angio-resonancia, ecografía-Doppler color y TAC helicoidal) que aportan una información altamente sensible y específica de la relación de las neoplasias vesiculares con las estructuras vasculares hiliares y del ligamento hepatoduodenal.

6.3 Diagnóstico de cáncer de vesícula en Medicina nuclear

6.3.1 Radiotrazadores hepáticos

Como en las técnicas de imagen convencional los procedimientos de Medicina Nuclear basan su capacidad de diagnóstico de neoplasias biliares en la detección de signos indirectos del crecimiento o la invasión tumoral [116]. Estos signos son evidentes en fases avanzadas de la enfermedad y son relativamente inespecíficos [126]. Para el estudio de neoplasias biliares y hepáticas se han de usar sustancias que sean atrapadas, metabolizadas y eliminadas por el hígado. Los derivados del ácido imidoacético presentan una elevada extracción hepática. Presentan la misma vía de captación, transporte

y excreción que la bilirrubina. Marcados con ^{99m}Tc , el HIDA o cualquier otro derivado imidoacético, se utilizan como trazador hepatobiliar para estudiar patologías que acontezcan en dicho eje. Aportan información acerca de la perfusión hepática, la extracción hepática del fármaco y su excreción biliar. La indicación más frecuente es el diagnóstico de colecistitis y problemas funcionales hepatobiliares [127-129].

En el caso de un CV el patrón más frecuentemente descrito es el de una exclusión de la vesícula (no relleno), sin otros signos destacables [130].

6.3.2 Tomografía por emisión de positrones

6.3.2.1 Generalidades

La tomografía de positrones es una técnica de diagnóstico por imagen dentro del campo de la Medicina Nuclear, que se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa. Los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por lo que la tomografía de positrones permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otras técnicas de diagnóstico por imagen. El diferente metabolismo existente entre el tejido normal y el maligno es lo que lleva al gran contraste en la captación del radiofármaco que se observa en estas imágenes.

Los radionúclidos emisores de positrones, como el flúor-18 (^{18}F), el carbono-11 (^{11}C), el oxígeno-15 (^{15}O) y el nitrógeno-13 (^{13}N) tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos o ser fácilmente intercambiados sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas. Sus características físicas se resumen en la tabla I10.

Tabla 10. Principales isótopos emisores de positrones utilizados en la clínica médica

Isótopo	T _{1/2} (MIN)	Positrones			Fotones			Alcance (mm)
		nº	%	E ₊ (KeV)	nº	%	E ₊ (KeV)	
¹¹ C	20.4	1	99.7	960	2	193.46	511	4.1
¹³ N	9.9	1	99.8	1198	2	199.61	511	5.4
¹⁵ O	2.0	1	99.9	1732	2	199.80	511	8.2
¹⁸ F	109.6	1	96.73	634	2	193.46	511	2.4

6.3.2.2 Tomógrafo PET dedicado

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se produce dentro del paciente, entre los positrones y los electrones de la materia. En cada aniquilación se generan dos fotones gamma de alta energía (511 KeV), de la misma dirección pero de sentidos opuestos, que interaccionan con los cristales detectores del tomógrafo PET, generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado al paciente (figura I3). El tomógrafo PET consta de múltiples detectores de centelleo pareados, dispuestos en anillo alrededor del paciente, que actúan en coincidencia detectando ambos fotones (figura I4). Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido del orden de nanosegundos (ventana de coincidencia), y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto (fenómeno de "scatter") [131,132].

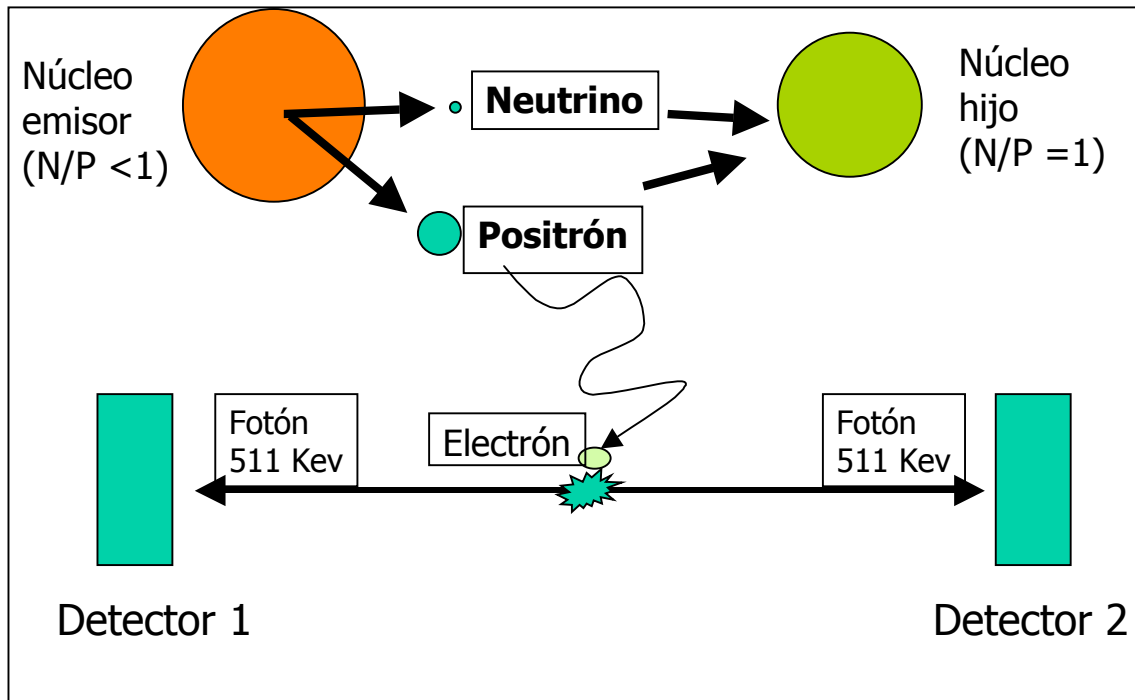


Figura I3. Generación de la imagen positrónica

Antes de analizar las imágenes es preciso realizar la corrección de atenuación de los fotones emitidos dentro del paciente. En general, se utiliza una fuente rotatoria, de germanio-68 (^{68}Ge) o de cesio-137 (^{137}Cs), con la que se obtiene una imagen de la transmisión del sujeto a estudiar.



Figura I4. Tomógrafo PET dedicado

Para la reconstrucción de las imágenes PET, generalmente se utilizan métodos iterativos. Tras procesar la información recogida en el tomógrafo PET se obtienen imágenes tridimensionales o volumétricas y/o tomográficas o seccionales paralelas a los principales planos del cuerpo: sagital, coronal y transversal. La mayoría de los tomógrafos PET permiten adquirir y reconstruir estudios tanto en modo 2D como 3D.

La interpretación de las imágenes PET puede hacerse de forma cualitativa o visual y semicuantitativa, utilizando índices de captación como el SUV (“Standardized Uptake Value” o valor de captación estándar), que se define como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo. El cálculo del SUV se realiza en base a la siguiente fórmula:

$$SUV = \frac{\frac{\text{Dosis administrada corregida por desintegración}}{\text{Actividad en el tumor}}}{\frac{\text{Dosis inyectada al paciente}}{\text{Peso del paciente}}}$$

El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores (dosis inyectada, peso del paciente, distribución de la FDG en el organismo, momento de adquisición del estudio, niveles de glucosa endógenos, tamaño de la lesión, tamaño y localización de la región de interés sobre la lesión). El SUV permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos. Este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual y puede ayudar a la diferenciación entre lesiones benignas y malignas (valor de corte 2,5-3,0) [131,132].

6.3.2.3. Tomografía de positrones/Tomografía axial computerizada (PET/TAC)

La tecnología PET/TAC consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo que aporta información anatómica y funcional simultáneamente (figura 15). Además, en un tomógrafo PET/TAC los datos de la TAC se emplean para

corregir la atenuación fotónica la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET.



Figura 15. Equipo híbrido PET/TAC

La PET proporciona imágenes funcionales y permite estudiar de forma cualitativa e incluso medir y cuantificar diversos procesos bioquímicos en función del radiofármaco utilizado. Aunque a pesar de que la PET tiene una gran resolución de contraste, su resolución espacial es baja. Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular. Sin embargo, las imágenes TAC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos recibidos previamente, o en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas [133,134].

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que registra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y

funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra. En general, en la valoración de la patología neoplásica, la PET permite discriminar entre tejido tumoral maligno y tejido sano, mientras que la TAC aporta la información necesaria para localizar y definir anatómicamente los tejidos tumorales [134,134].

6.3.2.4. 2-[^{18}F]-fluor-2-desoxi-D-glucosa (FDG)

El radiofármaco PET más utilizado con fines clínicos es la FDG (figura 16): un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de ^{18}F . Su utilización clínica se debe a su aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su disponibilidad, ya que su estabilidad *in vitro* y el período de semidesintegración del ^{18}F (110 minutos) permiten su transporte desde los centros con ciclotrón en donde se produce, a otros centros con tomógrafos PET [135,136].

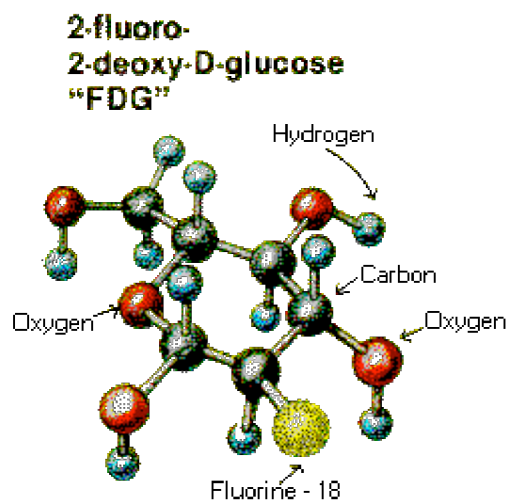


Figura I6. Imagen tridimensional de ^{18}F - 2-fluoro-2- desoxiglucosa

Tras su administración por vía intravenosa, la FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT, "glucose transporter"), que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. En el interior

de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la FDG se fosforila a FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos. Por estas razones, se puede afirmar que la FDG sufre un atrapamiento metabólico en la célula y éste es el fundamento que posibilita su detección (figura 17).

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales: una elevada tasa de glicólisis, un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa secundario a una activación de los genes que los codifican, y una hiperactividad de enzimas como la hexoquinasa, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructoquinasa. Todos estos factores condicionan la gran capacidad para la detección de las células tumorales con FDG [135,136].

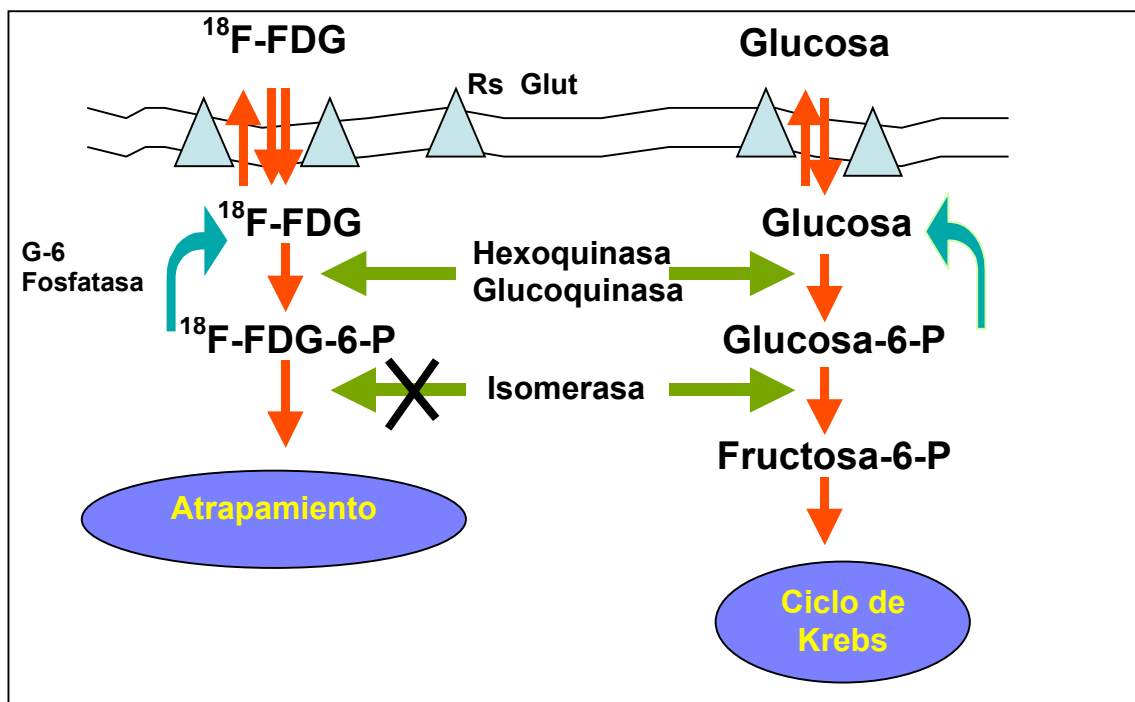


Figura 17. Metabolización y atrapamiento de la FDG en el interior de la célula

La captación de FDG pone en evidencia la viabilidad tumoral y presenta una relación directa con el grado de malignidad y proliferación tumoral. No

obstante, existe una diversidad de factores y circunstancias que modifican la captación de FDG y que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar las imágenes del estudio (origen histológico, grado de diferenciación, masa de células viables, forma de crecimiento, grado de hipoxia, tejido de granulación peritumoral) [135,136].

La captación de FDG acontece en cualquier tejido biológicamente viable, no es específica de los tejidos tumorales, pues los tejidos normales y otros tejidos patológicos no tumorales (procesos inflamatorios e infecciosos) pueden captar la FDG. La distribución fisiológica de este radiofármaco se produce de forma variable en intensidad en diferentes tejidos (figura 18). La mayor captación de FDG se observa a nivel cerebral, cuyo principal sustrato metabólico es la glucosa. Normalmente se visualizan vías excretoras urinarias (cálices y pelvis renales, uréteres y vejiga), porque la eliminación de este radiofármaco se produce a través de los riñones. Del mismo modo hay captación miocárdica variable, hepática, esplénica, gástrica y en asas intestinales, incluso a pesar de haber hecho un ayuno prolongado previo a la inyección de la FDG. De un modo más variable, puede haber captación muscular, en tejido linfoide (por ejemplo amígdalas), médula ósea, glándulas salivares, timo, útero, ovario, testículos y grasa parda [136-142].

También puede haber lesiones tumorales que no capten FDG. Dentro de las causas de no visualización de las lesiones malignas se han descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena que compite con la FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño de las lesiones tumorales, la composición, las características celulares del tumor y la localización del mismo.



Figura 18. Estudio de PET-FDG. Imagen volumétrica que muestra la distribución fisiológica de FDG.

6.3.2.5. Metodología básica en los estudios de tomografía de positrones con FDG

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4-6 horas. En este período beberán agua y podrán tomar su medicación habitual. Se les recomendará evitar ejercicios físicos previos a la exploración. En caso de pacientes diabéticos, deberán tomar las medidas necesarias para encontrarse en situación de normogluemia [137-142].

En las pacientes en edad fértil debe descartarse la posibilidad de embarazo. A las mujeres en período de lactancia se les recomendará la interrupción de ésta durante las 24 horas siguientes a la administración de la FDG.

Unos 15 minutos antes de la inyección del radiofármaco se puede administrar un miorrelajante para disminuir la captación muscular fisiológica, aunque en los últimos tiempos esta práctica está cayendo en desuso, sobre todo con el uso de los equipos híbridos PET/TAC. Con glucemias elevadas (>160-180 mg/dL) se recomienda tomar medidas para normalizar sus niveles. El paciente estará tumbado en una camilla en una habitación confortable y en penumbra alrededor de una hora. Beberá al menos un litro de agua para una adecuada hidratación y eliminación de la FDG. Antes de la exploración deberá vaciar la vejiga urinaria. En caso de tumores pélvicos, puede ser conveniente

el sondaje vesical y administración de un diurético para disminuir la visualización renal y ureteral [137-142].

La dosis a administrar de FDG varía entre 2 y 10 MBq/Kg, dependiendo del tipo de instrumentación empleada para la tomografía. Se recomienda canalizar una vena periférica y realizar lavado con suero fisiológico antes y después de la inyección de FDG para asegurar su correcta administración. No se han descrito fenómenos de intolerancia ni reacciones anafilácticas a la FDG [137-142].

La adquisición del estudio PET suele hacerse 45-60 minutos después de la inyección de la FDG. En ese momento se ha alcanzado la fase de meseta en la captación de FDG en casi todos los tumores y la relación tumor/tejido sano es lo suficientemente alta para la detección con la PET. El campo de adquisición de las imágenes deberá incluir todas las regiones sospechosas y de mayor probabilidad de diseminación tumoral. A modo de orientación se recomienda realizar una exploración de cuerpo completo incluyendo desde conducto auditivo externo a tercio superior de fémur [137-142].

6.3.2.5. Otros radiofármacos

Junto a la FDG existen otros ligandos que marcados con isótopos emisores de positrones pueden ser visualizados mediante equipos PET, que se utilizan para ver actividad tumoral. Es el caso de la colina o la dihidroxifenilalanina o DOPA, aminoácidos susceptibles de entrar en el ciclo biológico celular, de modo que permitirían visualizar la proliferación tisular y, por tanto, ser útiles como marcadores tumorales. Estas moléculas pueden ser marcadas con ^{18}F , o ^{11}C . La ^{18}F -DOPA ha sido utilizada en otras neoplasias de tipo neuroendocrino y melanomas. No hay evidencia de la utilización de este trazador en tumores del tracto digestivo debido fundamentalmente a que presenta una vía de excreción hepática precoz, con la consecuente visualización del tracto biliar y las asas intestinales. Por ello, su uso como marcador de actividad tumoral en CV está en entredicho, al ser una potencial causa de error el interpretar eliminaciones fisiológicas como actividad tumoral [143].

6.3.3. Tomografía de positrones con FDG y cáncer de vesícula

Es bastante reciente el uso de la tomografía de positrones-FDG para determinar la naturaleza oncológica de lesiones vesiculares, con sospecha o no de su posible origen tumoral en base a las técnicas de imagen convencional. La detección de tumores vesiculares mediante PET-FDG se fundamenta en la existencia de una baja actividad de la glucosa-6-fosfatasa por parte de esta estirpe tumoral, lo que condicionaría una elevada concentración de FDG en la lesión tumoral [144].

El patrón de captación más frecuentemente descrito es el de una lesión hipermetabólica intensa en lecho vesicular junto a la posible evidencia de enfermedad en ganglios locoregionales. La diseminación hematológica y peritoneal también puede ser visualizada por la PET-FDG, de modo que ayuda a identificar lesiones no sospechadas por la TAC. El valor potencial de la PET-FDG radicaría, por lo tanto, en la valoración de lesiones ambiguas por otras técnicas de imagen a fin de descartar malignidad, la detección de enfermedad residual en el lecho quirúrgico tras un colecistectomía por otras causas, o en la evaluación de enfermedad metastásica a distancia no evidenciada por otras técnicas de imagen [12, 116].

El diagnóstico diferencial del CV ha de realizarse con otras entidades benignas, tal vez la más frecuente la colecistitis aguda, que puede presentar unas manifestaciones clínicas similares, pero que habitualmente muestra una baja captación de FDG. Otra entidad benigna en la que el empleo de la PET-FDG puede ser de utilidad es en el estudio de los pólipos vesiculares (presentes hasta en un 4-6% de la población mundial y de origen benigno), que habitualmente no muestran captación de FDG. Otros cuadros benignos sin captación significativa de FDG son los senos de Rokitansky-Aschoff o la adenomiomatosis [49]. De este modo, la tomografía de positrones sería capaz de discriminar entre lesiones de naturaleza benigna, sin captación de FDG y lesiones malignas con captación del radiofármaco. Cabe indicar que potencialmente dichas entidades pueden mostrar captación de FDG, especialmente si están complicadas con un cuadro de sobreinfección con un marcado componente inflamatorio [151].

La serie inicial que proponía el uso potencial de este procedimiento en el CV fue realizada por Lomis y col que publicaron el diagnóstico de una recurrencia de CV en ojales laparoscópicos tras cirugía en 1997 [145]. Con posterioridad han aparecido otras series (entre las que se encuentran nuestros resultados preliminares) en las que se refieren sensibilidades y especificidades cercanas la 80% [146-153]. Pese a una escasa comparabilidad dadas las diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, se han ido afianzando tanto las indicaciones de su uso como las principales limitaciones del mismo.

Probablemente la principal limitación de la PET-FDG como técnica de imagen diagnóstica radica en su baja resolución y la escasa información anatómica que aporta [3], hecho que puede condicionar exploraciones falsamente negativas. Como se ha mencionado anteriormente, la existencia de una actividad inflamatoria relevante puede inducir a considerar los hallazgos correspondientes con inflamación como falsamente tumorales.

En ambos sentidos, se han descrito exploraciones falsamente negativas en casos de carcinomatosis peritoneal, ya que pequeños volúmenes celulares de tamaño inferior a la resolución de los equipos pueden no ser detectados (8-10mm)[147]. Una situación similar puede ocurrir en las variantes mucinosas del tumor, en las que se ha observado una baja afinidad por la FDG, de modo que pueden no manifestarse como lesiones hipercaptantes del trazador [151].

Aunque la actividad inflamatoria de la vesícula puede manifestarse con un patrón de moderada intensidad de captación, éste suele habitualmente ser difuso (incluso anular). Pese a ello se han descrito exploraciones falsamente positivas debido a este origen [143,152-154]. Especial interés ha de prestarse en situaciones como la colangitis esclerosante primaria, enfermedades granulomatosas, pacientes con endoprótesis (*stents*), o la adenomiomatosis [151,155] con patrón de captación más focal y que suele asentar en fundus vesicular.

Con la intención de mejorar la precisión diagnóstica de la PET-FDG en el diagnóstico diferencial de lesiones benignas y malignas de vesícula, se han propuesto algunas modificaciones al procedimiento convencional:

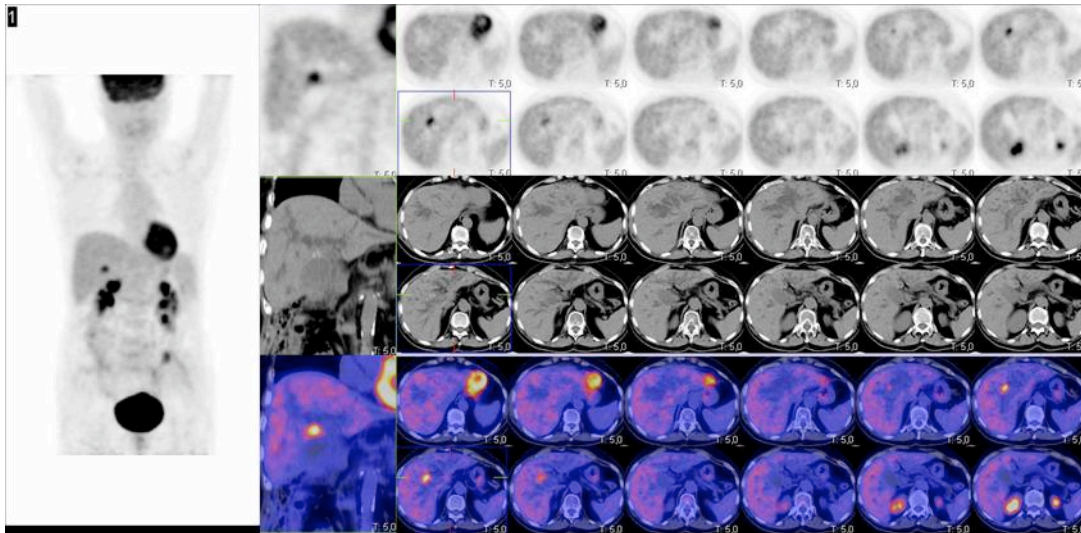


Figura 19. Estudio de PET/TAC-FDG de paciente con sospecha de lesión maligna vesicular. Imagen de volumen y cortes seleccionados coronales y axiales de PET, TAC y fusión de una lesión infundibular de vesícula (SUVmax 6,20), y calcificaciones en su interior que comprime extrínsecamente vías biliares extrahepáticas, con importante dilatación de vías biliares intrahepáticas y cavidad vesicular. La cirugía confirmó la naturaleza maligna del hallazgo.

a) Se sabe de diferentes estirpes oncológicas en las que se produce un aclaramiento diferencial de la FDG, de modo que la célula tumoral retiene este trazador durante un tiempo superior a las células inflamatorias [156]. En base a este principio algunos autores han propuesto la adquisición precoz y diferida (60 y 120 minutos postinyección). Aunque la sensibilidad de las imágenes tardías parece incrementarse respecto a las imágenes precoces, también aumenta la cifra de falsos negativos [157].

b) Probablemente la mejora más importante proceda de la combinación de la información biológica/funcional de la PET-FDG con la información anatómica la TAC, mediante equipos híbridos PET/TAC. Pese a la escasa información disponible en la actualidad acerca de su utilidad (tanto en número de estudios como en el volumen de pacientes), parece lógico pensar que pueda minimizar gran parte de las limitaciones iniciales de los equipos dedicados PET (resolución espacial, ausencia de referencias anatómicas) para detectar enfermedad [3,158].

Sin embargo la mayor parte de los grupos que han abordado el estudio PET del CV coinciden en que el mayor beneficio potencial de su uso puede

asentar en la detección de enfermedad diseminada no sospechada por otros procedimientos de diagnóstico. Extrapolando los resultados de otras neoplasias, la PET identifica enfermedad no sospechada en 15-35% de las ocasiones [3, 49,145].E este sentido, los hallazgos de la PET-FDG pueden evitar cirugías innecesarias en un tercio de los pacientes al estadificar adecuadamente la enfermedad.

Corolario

A modo de resumen de todo lo expuesto anteriormente cabe incidir sobre algunos aspectos que, en nuestra opinión, han condicionado tanto el origen como la progresión del presente trabajo.

En primer lugar, habría que subrayar la relativa baja incidencia del CV. Este hecho dificulta la obtención de una experiencia lo suficientemente amplia sobre la que poder fundamentar estrategias eficaces, tanto diagnósticas como terapéuticas. En segundo lugar, es importante recordar lo relativamente inespecífico tanto de sus manifestaciones clínicas como de su caracterización radiológica, especialmente en las fases precoces de la enfermedad. A su vez ambos factores acentúan la falta de opciones terapéuticas, que hasta el momento asientan en la exéresis quirúrgica de la lesión, tratamiento que, por otra parte, sólo puede plantearse con intención curativa en las formas iniciales de la evolución del tumor.

De algún modo estos tres factores condicionan a su vez el mal pronóstico y la escasa supervivencia del CV y justifican cualquier medida que facilite precozmente el diagnóstico preciso de una lesión sospechosa, así como la correcta estadificación de un CV ya diagnosticado.

En este contexto de necesidad de precocidad y relativa inespecificidad, la disponibilidad de nuevas tecnologías de diagnóstico no invasivas, basadas en la obtención imágenes funcionales, suponen una nueva vía de exploración y a nuestro juicio ameritan cualquier esfuerzo que se realice para su abordaje en términos de una metodología científica sistemática. Es en este entorno de evaluación de una nueva tecnología sanitaria, aplicada al diagnóstico del CV, en el que el presente estudio se enmarca y desarrolla.

II. Hipótesis y objetivos

1. HIPOTESIS

La hipótesis conceptual del presente trabajo de investigación se encuadra en el contexto de relativa inespecificidad (clínica e iconográfica) en el que se realiza habitualmente el diagnóstico del cáncer de vesícula. En este sentido, nuestra hipótesis es que la incorporación de la tomografía de positrones con FDG en el estudio de esta patología puede aportar información relevante, tanto en términos de validez diagnóstica como de utilidad clínica, en las diferentes situaciones clínicas que acaecen adscritas al cáncer de vesícula.

Este marco conceptual puede concretarse operativamente en los siguientes términos:

La tomografía de positrones con FDG puede ser una técnica de imagen diagnóstica potencialmente útil para el estudio de lesiones vesiculares sospechosas de malignidad o no claramente filiadas, definiendo las características de malignidad o benignidad de las mismas.

La tomografía de positrones con FDG prequirúrgica puede ser capaz de estadificar adecuadamente a los pacientes con cáncer vesícula y definir la operabilidad o inoperabilidad de los mismos al delimitar la extensión de la enfermedad.

La tomografía de positrones con FDG puede reestadificar correctamente a los pacientes diagnosticados de cáncer de vesícula incidental tras una colecistectomía realizada por otras causas, sin sospecha inicial de afectación tumoral.

La tomografía de positrones con FDG puede ser una herramienta útil en la valoración de la progresión de la enfermedad, especialmente cuando exista sospecha clínica y hallazgos no concluyentes en las técnicas de imagen convencional.

En el intento de responder a las cuestiones planteadas en estas hipótesis, el presente trabajo se propone los siguientes objetivos:

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

La presente Tesis Doctoral pretende determinar la utilidad del empleo de la tomografía de positrones con FDG en el estudio del cáncer de vesícula en las diferentes situaciones clínicas del mismo:

- a) Estadificación prequirúrgica de los pacientes con lesiones vesiculares sospechas de malignidad, bien por la clínica o por técnicas de imagen convencional.
- b) Reestadificación de pacientes con diagnóstico incidental de cáncer de vesícula.
- c) Valoración de la progresión de la enfermedad en pacientes previamente diagnosticados.

2.2. Objetivo secundario

Analizar las diferencias, si las hubiera, y el valor añadido de la utilización de equipos híbridos PET/TAC en el estudio de lesiones en lecho vesicular frente al estudio con un equipo dedicado PET.

Evaluar el posible impacto clínico derivado de la inclusión de este nuevo procedimiento diagnóstico en el árbol de diagnóstico del cáncer de vesícula.

III. Material y métodos

1. Diseño

Se trata de un estudio de análisis prospectivo con reclutamiento secuencial no aleatorizado.

2. Ámbito

El intervalo *cronológico* en el que se desarrolla el presente trabajo transcurre desde Febrero 2002 a Febrero 2009.

El ámbito *geográfico* principal comprende el Área de Salud del que es referente para patología hepatobiliar oncológica el Hospital Universitario "Virgen de las Nieves" de Granada, que comprende el Distrito Sanitario de Granada Norte. El carácter de centro de referencia en cirugía hepatobiliar y la disponibilidad de tecnología PET y PET/TAC ha condicionado la inclusión (minoritaria) de pacientes de otros centros del ámbito del Área de Salud de Andalucía Oriental.

3. Población de estudio

3.1. Población diana

De modo genérico nuestra población está conformada por pacientes con sospecha o confirmación de patología oncológica vesicular. Para la sistematización de su estudio se han establecido, acorde a situaciones clínicas reales, tres subgrupos:

a. *Grupo de estadificación prequirúrgica*: Pacientes afectos de una lesión vesicular sospechosa de malignidad en base a sus manifestaciones clínicas y/o radiológicas, considerados bajo el epígrafe de estudio de diagnóstico de CV y pacientes en los que ya existiese una alta sospecha del mismo, considerados bajo estudio de lesión tumoral en estadificación pretratamiento.

b. *Grupo de estadificación postquirúrgica*: Pacientes intervenidos de patología vesicular aparentemente benigna (colecistectomía por colecistitis, colelitiasis,...), en los que como hallazgo incidental de su estudio histopatológico se evidencia la existencia de un CV.

c. *Grupo recidiva*: Pacientes con un diagnóstico conocido de CV en los que en el contexto del seguimiento de su enfermedad existe una alta sospecha de progresión de la misma.

Se consideran pues como ***criterios de inclusión*** los pacientes que pueden encuadrarse en cualquiera de las tres situaciones clínicas antes expuestas. Dado el carácter de procedimiento diagnóstico no invasivo de la PET-FDG, el único ***criterio de exclusión*** definible que justificaría la no realización de la exploración sería un posible embarazo en el caso de pacientes de sexo femenino, en base a estrictos criterios de protección radiológica.

3.2. Población accesible e incluíble

Se pretende estudiar en el intervalo cronológico descrito, la totalidad de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión explicitados. Nuestra población accesible se conformará por los pacientes que cumplen dichos criterios atendidos por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario "Virgen de las Nieves".

La selección inicial de los pacientes ha de partir de los Servicios de Digestivo y de Radiología del mencionado Hospital, los cuales en base a las manifestaciones clínicas del paciente o a sus hallazgos radiológicos consideran pertinente la valoración del Servicio de Cirugía con la finalidad de un potencial tratamiento quirúrgico de su proceso. A efectos formales el reclutamiento de la población de los subgrupos de pacientes en estadificación pre- y postquirúrgica, se realiza por parte del Servicio de Cirugía General del Hospital.

Los pacientes pertenecientes al tercer subgrupo (estudio por sospecha de progresión de CV ya conocido) habitualmente proceden del propio Servicio de Cirugía General y del Servicio de Oncología Médica.

Con fines operacionales el punto de inclusión en la cohorte de investigación se considera el momento de la realización de la exploración PET-FDG.

4. Muestreo

No se realiza aleatorización para la inclusión de los pacientes. Se pretende un reclutamiento secuencial exhaustivo de la totalidad de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el intervalo cronológico y ámbito geográfico descritos.

Todos los pacientes incluidos otorgan mediante firma su consentimiento informado de los diferentes procesos de estudio a los que son sometidos.

5. Protocolo de estudio

5.1. Flujo de pacientes

En el periodo comprendido entre febrero de 2002 y febrero de 2009 todo paciente con sospecha preoperatoria o confirmación histológica de presentar una neoplasia vesicular es evaluado de modo genérico acorde a una sistemática similar.

Al igual que cualquier otra situación clínica, el primer eslabón reside en el desarrollo de una anamnesia dirigida hacia un proceso de etiología digestiva alta. En la historia clínica se recogen datos acerca de la filiación de los pacientes (sexo, edad), de sus antecedentes personales (cólicos, colelitiasis) y el motivo de consulta, así como los datos de sintomatología del paciente (dolor en flanco derecho, náuseas o vómitos, inapetencia, pérdida de peso, prurito) y los signos observados por el clínico en el examen físico del paciente (ictericia cutáneo-mucosa, síndrome constitucional, dolor a la palpación abdominal, masa palpable en hipocondrio derecho).

Entre los procedimientos complementarios de diagnóstico que se utilizan como primera aproximación a la situación clínica del paciente se incluyen la determinación del estado hematológico y bioquímico del paciente.

Desde el punto de vista **hematológico**, se valoran los resultados analíticos de hemograma, hematocrito y recuento leucocitario en sangre. Para el estudio **bioquímico** se recogen las cifras de velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de proteína C reactiva (PCR), como parámetros inflamatorios de fase aguda; como marcadores de daño hepático se

contemplan los valores de bilirrubina total (BT), de transaminasas como la Aspartatoaminotransferasa (AST o GOT), alaninoaminotransferasa (ALT o GPT), lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (FA) y la gammaglutamil transpeptidasa (GGT). La serología de **marcadores tumorales** incluye las determinaciones de los marcadores más frecuentemente utilizados en la oncología del tubo digestivo: antígeno de carbohidrato (CA 19.9), antígeno carcinoembrionario (CEA), y alfa-fetoproteína (AFP).

En todos los casos se realiza la valoración de los resultados obtenidos en función de los valores de normalidad del Laboratorio de Especialidades de nuestro Centro Hospitalario, que realiza la práctica totalidad de las determinaciones del presente estudio.

Para asegurar una correlación con los hallazgos de la PET-FDG o la PET/TAC-FDG, se toman como referencia los resultados analíticos más cercanos a la fecha de realización del estudio tomográfico, para maximizar la comparabilidad de resultados entre procedimientos.

Los resultados de los parámetros hematológicos y bioquímicos de inflamación y afectación de la función hepatobiliar se consideran analíticamente sólo en los grupos de estadificación. Los niveles séricos de marcadores tumorales sí se valoran en los tres grupos.

Desde el punto de vista del diagnóstico mediante **estudios de imagen** convencional, se incluye una radiografía de tórax, una ecografía abdominal y una TAC abdómino-pélvica con y sin contraste. Ocasionalmente, si el equipo de especialistas en base a la situación clínica lo estimara oportuno se ha completado el estudio con Resonancia Magnética, Colangiografía o estudios invasivos como Colangiografía Retrograda Endoscópica (CPRE) o una Colangiografía Transhepática Percutánea (PTC). Para finalizar el estudio de imagen de filiación de la lesión vesicular se realiza la tomografía de positrones.

Una vez completado el estudio de filiación, los pacientes se someten a una valoración e intervención quirúrgica del proceso vesicular cuando proceda.

Para determinar la validez diagnóstica de la PET-FDG o PET/TAC-FDG se utiliza como información de referencia la disponibilidad de una muestra

anatomopatológica confirmatoria de sus hallazgos, o en aquellos casos en los que se desestima la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos se emplea la evolución clínico-radiológica de los pacientes.

La decisión de la actitud clínico-terapéutica en un paciente con sospecha o confirmación de una lesión vesicular de naturaleza maligna se determina en el Comité de Cirugía Oncológica del Aparato Digestivo. Este Comité está compuesto por un equipo multidisciplinar de Cirujanos, Oncólogos, Radioterapeutas, Anatomopatólogos, Digestivos, Radiólogos y Médicos Nucleares, que se reúnen semanalmente para analizar los casos de patología maligna del tubo digestivo.

A modo de resumen, y como se expuso con anterioridad, la identificación de pacientes potencialmente incluibles se realiza en el Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

a) Los pacientes del *grupo de estadificación prequirúrgica* ante una clínica sospechosa de un proceso vesicular maligno se someten a un estudio clínico-anamnéstico y una batería seriada de pruebas serológicas, hematológicas y bioquímicas, y diagnósticas de procedimientos de diagnóstico por la imagen, que incluye estudio ecográficos abdominal, TAC abdómino-pélvico con y sin contraste y tomografía de positrones con FDG. Adicionalmente, si persisten dudas acerca del proceso, se realizarán estudios de imagen con RM o se procede con actos diagnósticos invasivos tipo CPRE. Aquellos pacientes susceptibles de cirugía, bien curativa, bien paliativa, se intervienen y sus resultados se correlacionan con los hallazgos de la PET-FDG o PET/TAC-FDG. En los casos que se desestime la cirugía, la evolución clínico-radiológica se utiliza para determinar la validez diagnóstica del procedimiento de imagen evaluado.

b) Los pacientes del *grupo de estadificación posquirúrgica* se someten a una nueva evaluación clínico-anamnéstica, una batería seriada de pruebas serológicas, hematológicas y bioquímicas, un estudio de tomografía de positrones con FDG, así como un reestadificación por técnicas de imagen convencional, que incluyen estudio ecográfico abdominal y TAC abdómino-pélvico con y sin contraste. En función del estadio y tipo histológico del tumor

se determina la actitud terapéutica a seguir (cirugía con intención curativa, cirugía paliativa o abstención quirúrgica).

c) Los pacientes del *grupo de recidiva*, en los que existe una sospecha clínico-radiológica o por elevación de marcadores tumorales de progresión de la enfermedad, se realizan el estudio de tomografía de positrones y su resultado se correlaciona con los resultados de la evolución clínica del paciente.

El procedimiento quirúrgico al que se someten los pacientes se adecua a cada caso particular, siempre acorde a los protocolos estandarizados. En base a una intención curativa de la lesión primaria, se procede mediante la exéresis del tumor primario, los ganglios linfáticos locorregionales, y ocasionalmente la inclusión del parénquima hepático adyacente a la vesícula.

El procesado de las muestras histopatológicas derivadas del acto operatorio, se lleva a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro Hospital. El análisis de las piezas incluye una fijación en parafina de la pieza y cortes seriados de 3 micras, que, con posterioridad, se tiñen con hematoxilina-eosina y azul alciano para la detección de mucina. Las muestras citológicas se fijan para su tinción con Papanicolau. En todos los casos se procede acorde a los Protocolos Estandarizados de este Servicio.

5.2. Estudios de imagen radiológica

El carácter de centro de referencia de nuestro Hospital para cirugía hepática justifica la existencia de una pequeña proporción de pacientes que han sido remitidos desde otros centros. Muchos de éstos aportan estudios de imagen realizados en sus centros de origen. Pese a esta discreta heterogeneidad de equipos condicionada por la disponibilidad geográfica y local, todas las técnicas radiológicas se desarrollan acorde a Guías Estandarizadas y a protocolos estrictos de procedimiento, tanto para la ecografía [106,159] como para la TAC [160]. En el caso de los pacientes provenientes de nuestro propio centro, todos son estudiados con el mismo equipamiento.

Para la filiación de una LOE vesicular en nuestra población de estudio mediante técnicas de imagen morfológica se usan fundamentalmente la

ecografía y la TAC. Adicionalmente, en pacientes seleccionados en base a hallazgos previos se ha realizarán un estudio de Resonancia Magnética (colangio-resonancia).

5.2.1. Estudio ecográfico

La primera aproximación diagnóstica al paciente con técnicas de imagen en el caso de una lesión vesicular sospechosa se realiza mediante el estudio ecográfico. En líneas generales, para el desarrollo de la exploración ecográfica y la confección de su informe se siguen las recomendaciones internacionales admitidas [116], con independencia de su interpretación individualizada para cada paciente.

En nuestro medio el ecógrafo utilizado es el Sonoline Antares (Siemens, Erlangen, Alemania) con sonda Convex Array (modelo CX5-2), con un rango de 2 a 5 Mhz. Se realiza una ecografía basal en escala de grises con distintos planos de escaneado que permitan visualizar la vesícula completa, y su relación con órganos vecinos.

La realización de esta exploración no requiere de un protocolo de preparación previa por parte del paciente.

Todos los pacientes de esta cohorte prospectiva se someten a un estudio ecográfico inicial, para definir el origen vesicular o biliar del cuadro clínico del paciente. A los efectos operacionales que nos atañen se presta especial atención a los parámetros que evalúan (en términos de presencia o ausencia) la existencia de: litiasis biliar vesicular, engrosamiento parietal, la ecolucencia de la mucosa y la submucosa, la existencia de una masa endoluminal y el comportamiento del flujo vascular en su interior, la posible infiltración de órganos vecinos así como la presencia de adenopatías locoregionales.

Desde el punto de vista ecográfico se consideran signos de malignidad el engrosamiento parietal irregular o asimétrico, calcificaciones de la pared o presencia de una lesión protruyente en la luz o una masa polipoidea endoluminal, en una lesión hipo-isoecoica respecto al parénquima hepático. También la discontinuidad en la mucosa, la ecogenicidad de la misma, y la ecolucencia de la submucosa así como la pérdida de los límites entre pared

vesicular e hígado, sugieren infiltración metastásica y se consideran signos de malignidad [10]. De forma reglada, el estudio ecográfico se completa posteriormente con una exploración Doppler que puede poner de manifiesto la existencia o no de vascularización de la lesión sospechosa. La presencia de vascularización en lesiones polipoideas sugiere igualmente malignidad.

5.2.2. Tomografía Axial Computerizada (TAC)

Para la realización de los estudios de TAC se usó un equipo de tomografía multicorte VCT Light Speed, General Electric (64 cortes), que es el disponible en nuestro Centro Hospitalario.

El protocolo de realización de la exploración requiere de un ayuno (mínimo 6 horas) y administración previa de contraste baritado oral (1000-150 ml) entre 3 y 6 horas antes de realizar la exploración, para conseguir opacificación de asas intestinales. El estudio se lleva a cabo sin contraste intravenoso y tras la administración del mismo, en aquellos pacientes que no presentan alergia a los derivados yodados.

La exploración abdominal sin contraste intravenoso se extiende, en principio, desde las cúpulas diafragmáticas hasta un nivel inferior a la sínfisis del pubis. Se realiza una adquisición helicoidal, con tiempo de rotación de 0.5 segundos, con una cobertura del detector de 40mm y espesor helicoidal 5mm, un régimen de 120kV y automodulación del miliamperaje. El algoritmo de reconstrucción utilizado es el estándar.

El estudio dinámico se realiza tras la administración de contraste yodado intravenoso (concentración de 320mg/ml), con un ritmo de perfusión de 2 ml/segundo, adquiriendo las imágenes en fase portal (60-90 seg.), desde cúpulas diafragmáticas hasta nivel inferior a la sínfisis del pubis. Los parámetros técnicos de adquisición son similares al estudio sin contraste intravenoso.

Los aspectos radiológicos que se valoran son: el engrosamiento de la pared vesicular, la presencia de masa vesicular endoluminal, la existencia de obstrucción de la vía biliar, así como la posibilidad de enfermedad a distancia, por la presencia de adenopatías y de metástasis.

Se presta especial interés a la visualización de lesiones en lecho vesicular y parénquima hepático, la posible afectación ganglionar locorregional o retroperitoneal y a la existencia de implantes peritoneales. Se considera lesión sospechosa de malignidad la existencia de una masa o engrosamiento parietal en una vesícula deformada y aumentada de tamaño, con un realce heterogéneo, habitualmente hipodensa respecto al parénquima hepático. Si se realiza un estudio con contraste, la presencia de hipercaptación en la fase arterial de la pared interna, que se isoatenúa respecto al parénquima hepático en la fase portal, o un patrón de hipercaptación de la pared interna en ambas fases vasculares, son considerados compatibles con malignidad. Como regla general, se consideran sospechosos de infiltración ganglionar tumoral aquellos ganglios cuyo tamaño era superior a 10mm en su eje menor, junto con cambios estructurales, tales como la morfología redondeada y el realce contrastado tras la administración de contraste intravenoso, mientras que todos aquellos que presentaban un aspecto morfológico normal y un tamaño inferior a 1cm, se consideraron inespecíficos y de tamaño no significativo [160] (Tabla M1).

Tabla M1. Criterios de malignidad de estaciones ganglionares en el abdomen y su correlación con posibles tumores primarios [161]

Estación ganglionar	Tumor primario/Localización de la recidiva	Normal
Retrocruaral	Pulmón, mesotelioma , linfoma	≤ 6 mm
Gastrohepática y ligamento hepatoduodenal	Estomago (curvatura menor), esófago distal, linfoma, páncreas, melanoma, colon y mama	≤ 8 mm
Portal	Vesícula, conductos biliares, hígado, estómago, páncreas, colon, pulmón, mama	≤ 7 mm
Pancreatoduodenal	Linfoma, cabeza de páncreas, colon, estómago, pulmón, mama	≤ 10 mm
Hilio esplénico	Linfoma, leucemia, intestino delgado, ovario, colon ascendente, colon transversal	≤ 10 mm
Para-aortocava y retroperitoneal	Linfoma, riñón, ovario, testes, cérvix uterino, próstata	≤ 11 mm
Preaórticos y celíacos altos	Todos los tumores abdominales, esófago distal	≤ 10 mm
Mesentérica	Intestino delgado, intestino grueso, linfoma	≤ 10 mm

5.2.3. Resonancia Magnética (RM)

La realización de estudios mediante RM de la patología biliar es infrecuente y tiene un papel coadyuvante frente al estudio ecográfico o con TAC y tiene su indicación en aquellos casos en los que las otras técnicas de imagen no han filiado de modo definitivo una lesión sospechosa o con el fin de asegurar la resecabilidad de una lesión potencialmente maligna [162-164].

De la misma forma que ocurre con la TAC, a los pacientes de nuestro estudio a los que se realiza una RM, ésta se lleva a cabo acorde a las Guías Estandarizadas para la realización de la RM [123]. Se expone como ejemplo de dicho protocolo el llevado a cabo en nuestro Hospital en lo que respecta a la RM.

El estudio mediante Resonancia Magnética se realiza con un equipo de RM de 1,5 Teslas, (Signa System, General Electric, Milwaukee, WI), con una antena "phased array" de 4 elementos y con un protocolo de adquisición que incluyó: secuencias potenciadas en T1 en fase, opuesto de fase y FATSAT, secuencias potenciadas en T2 con y sin supresión grasa en planos axial y coronal, secuencia para colangiopancreatografía de proyección, Eco de gradiente 3D dinámica tras la administración de gadolinio iv y secuencias potenciadas en T1 FATSAT en fase tardía.

La exploración sin contraste intravenoso, con un campo de visión (FOV) centrado en el hígado y visualizando aproximadamente desde la cúpula diafragmática hasta por debajo de la sínfisis del pubis.

El estudio con contraste se realiza mediante estudio axial potenciado en T1-FAME sin y tras la administración de gadolinio intravenoso (gadodiamida 0,5mmol/ml, con una dosis de 0,2 ml/kg, añadiendo 20 ml de suero fisiológico con un ritmo de infusión de 2 ml/seg), obteniendo imágenes a los 20, 60 y 180 segundos.

Para la determinación de malignidad de la lesión en estudio se han empleado los criterios de malignidad en RM estandarizados [123,125]. Se considera una lesión sospechosa en la secuencia T1 sin contraste, la presencia de una masa o engrosamiento isointensa o hipointensa respecto al hígado. En T2 se muestra pobremente definido y con una señal hiperintensa respecto al hígado, tanto en el tumor primario como en la metástasis. Cuando se realiza

secuencia T1 con contraste muestra una masa vesicular que realza rápidamente, aunque de modo heterogéneo y retiene contraste. La invasión de órganos adyacentes e infiltración ganglionar suele evaluarse mediante las secuencias T2 con supresión grasa.

Para la realización de la RM, el paciente no precisa de ninguna preparación especial protocolizada previa.

5.3. Tomografía de positrones con FDG

Durante los siete años de recogida de pacientes se produjo la sustitución en nuestro Centro del equipo PET dedicado por un equipo híbrido PET/TAC. Por tanto, nuestra población ha sido estudiada con dos equipos diferentes. El protocolo general de procedimiento es independiente del equipo con el que se adquieren las imágenes y, en cualquier caso, se procedió acorde a las recomendaciones de procedimiento de las diferentes sociedades científicas afines [137-142]. Dado que el análisis del empleo de la tomografía de positrones en el estudio del CV es el objetivo principal de este trabajo, nos permitimos su descripción con cierto detenimiento. Si en dicha descripción existen diferencias entre los equipos PET y los equipos híbridos PET/TAC se expondrán en cada apartado específico.

5.3.1. Preparación del paciente

5.3.1.1. Preparación previa a la exploración

Los pacientes son instruidos para que eviten en lo posible esfuerzos físicos el día anterior a la exploración y para que se mantengan un ayuno mínimo de 4-6 horas antes de la inyección del radiofármaco, hidratándose de forma adecuada en las horas previas a la realización del estudio (1,5-2 litros de agua).

Antes de la administración del radiofármaco se mide la glucemia en todos los casos, la cual no debe de estar por encima de 150mg/dl. Frente a glucemias superiores a dichos valores se retrasa la realización del estudio administrando suero fisiológico y esperando el descenso de los niveles de glucosa sangre. Si éstos no llegan a normalizarse se recita al paciente para la

realización del estudio PET-FDG en una nueva ocasión en la que los valores de la glucemia se encuentren en unos rangos inferiores a 150 mg/dl.

No se consideran interacciones farmacológicas específicas para la realización de un estudio de PET-FDG, salvo los que puedan interferir en el control adecuado de la glucemia en sangre.

Cuatro de los pacientes presentaron niveles elevados de glucemia y a dos se les administró insulina para normalizar los niveles de glucemia, acorde al protocolo previo de procedimiento en nuestro Servicio. En la actualidad éste se ha modificado según las recomendaciones de las diferentes Sociedades Científicas [134-137], y cualquier paciente con cifras de glucemia superiores a 200 mg/dl o cifras elevadas no controladas es pospuesto de su estudio PET.

Adicionalmente, a todos los pacientes se les administra, previa a la inyección de la dosis de FDG, una benzodiacepina como relajante muscular (diazepam 5mg), para minimizar en lo posible la captación de FDG por parte de la musculatura, de modo que no interfiera en la interpretación de las imágenes.

5.3.1.2. Administración de la dosis

A todos los pacientes se les administra unas dosis fija de 370 MBq de FDG, por vía intravenosa, tras la canalización de una vía periférica, con objeto de evitar la extravasación de la dosis y proceder a la hidratación del paciente mediante la infusión de 500 cc de suero fisiológico, previa a la administración de la FDG. La administración del radiofármaco se realiza mediante la inyección lenta del mismo, para controlar la aparición de posibles complicaciones (extravasación).

La administración del radiofármaco al paciente se sigue de 60 minutos de reposo en posición sentada o reclinada de forma confortable, en una habitación en penumbra y silenciosa, minimizando en lo posible cualquier estímulo sensorial. Este tiempo es necesario para la correcta metabolización y aclaramiento de la FDG y la captación por parte de las células tumorales del mismo radiofármaco.

5.3.2. Adquisición de las imágenes

5.3.2.1. Estudio en equipo PET dedicado

Transcurridos los 60 minutos de reposo, los pacientes se colocan en decúbito supino sobre la camilla, con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo y sujetos por una cinta para evitar sobreesfuerzos musculares que pudieran aumentar la captación de FDG a nivel muscular.

5.3.2.1.1. Equipamiento

Se emplea un tomógrafo PET dedicado Siemens ECAT EXACT 47 (Siemens/CTI, Knoxville, TN, EEUU). El sistema detector consta de tres anillos con 9.256 cristales detectores de Bisgermanato de Bismuto (BGO) y un campo útil de visión de 16,2 cm. Estos cristales se encuentran incluidos dentro del llamado "gantry", donde además de los cristales detectores encontramos tres fuentes de 68-Germanio (^{68}Ge) y un sistema láser para la correcta colocación de las pacientes.

Las fuentes de ^{68}Ge , ubicadas en un receptáculo de plomo, giran entre el paciente y los detectores, se despliegan o retraen bajo control informático, permitiendo reducir al máximo la irradiación de las pacientes. Estas fuentes permiten corregir la atenuación que sufre el par de fotones de anticoincidencia desde su lugar de emisión hasta el plano de la detección.

5.3.2.1.2. Protocolo de adquisición

La adquisición del estudio se dividió en varios campos, denominados "*beds*", que se corresponden con los distintos campos de visión de la cámara PET en los que se divide el total del volumen corporal a rastrear. El área de exploración se extiende desde la región inguinal hasta la base del cráneo, considerándose un total de 5-7 "*beds*" en cada paciente en función de su altura, con un tiempo de duración por "*bed*" de 6-10 minutos dependiendo del peso del paciente.

Dentro de cada "*bed*" se adquieren imágenes de emisión y de transmisión en modo 2D. El estudio de emisión nos proporciona una imagen de la distribución real de la FDG en cada caso. El estudio de transmisión,

realizado sin necesidad de movilizar al paciente, se efectúa a partir de la emisión positrónica de las fuentes de ^{68}Ge , obteniéndose de este modo una imagen discreta de TAC, resultante de la atenuación de los fotones gamma al atravesar el cuerpo humano. El tiempo de adquisición de esta imagen de emisión es de 3 minutos por "bed". El resultado final es una imagen de emisión corregida por la atenuación del estudio de transmisión.

Para la recogida de los datos y su posterior procesado se utiliza un ordenador SUN[®] conectado con el "gantry" y la unidad de almacenamiento de datos primarios ("raw data") ACS. El ordenador contiene el software adecuado para el procesado y presentación de las imágenes obtenidas

5.3.2.2. Estudio en equipo híbrido PET/TAC

Transcurridos los 60 minutos de reposo, los pacientes se colocan en decúbito supino sobre la camilla, con los brazos extendidos por encima de la cabeza, en una posición no forzada en lo posible, para evitar movimientos del paciente durante la exploración y sobreesfuerzos musculares que pudieran aumentar la captación de FDG a nivel muscular. Esta diferencia respecto al protocolo de adquisición del tomógrafo PET dedicado, es para evitar el artefacto de interposición de los brazos en el tórax y el hemiabdomen superior, que disminuye la calidad de las imágenes obtenidas en el TAC.

5.3.2.2.1. Equipamiento

Se trata de un equipo híbrido PET/TAC Siemens Biograph Sensation 16 (Erlangen, Alemania), cuyo PET está formado por un gantry de treinta y nueve anillos de detección con 624 detectores por anillo, y un total de 4.111,794 cristales de oxi-ortosilicato de lutecio (LSO), con un campo útil de visión (FOV) en plano transaxial de 605 mm y un FOV transversal de 162 mm. El tiempo de resolución de coincidencia de estos equipos es de 500 psec, con una ventana de coincidencia de 4,5 nsec y su resolución espacial medida como anchura a media altura (FWHM) del pico a 1 cm es de 5,9 mm.

El sistema de TAC incorporado es un TAC helicoidal de 16 cortes con anillos detectores de cerámica ultra-rápida, con un campo de visión útil de 50

cm (70 cm en forma extendida), con un tiempo de rotación de 0,42 seg, y un tiempo de reconstrucción de 4 cortes por segundo.

5.3.2.2.2. Protocolo de adquisición

El protocolo de adquisición se inicia con un TAC de baja dosis y baja resolución (50 mA, 120 kV), denominado topograma, para facilitar la delimitación anatómica del área a explorar del paciente, habitualmente desde la región inguinal hasta la base del cráneo. Una vez seleccionada el área de interés se realiza un TAC helicoidal corporal total (170 mA y 120 kV), cuya información se utilizará para la localización anatómica de las lesiones identificadas en el estudio PET y para el cálculo de la corrección de atenuación del mismo.

A continuación se inicia la adquisición de la imagen de emisión positrónica, que se divide en varios campos, denominados "*beds*", que se corresponden con los distintos campos de visión de la cámara PET en los que se divide el total del volumen corporal a rastrear. El área de exploración se extiende desde la región inguinal hasta la base del cráneo, considerándose un total de 5-7 "*beds*" en cada paciente en función de su altura, con un tiempo de duración por campo de 3 minutos dependiendo del peso del paciente. Dentro de cada "*bed*" se adquieren imágenes de emisión en modo 3D. El estudio de emisión nos proporciona una imagen de la distribución real de la FDG en cada caso.

Los datos obtenidos en estudio de la TAC helicoidal se utilizan para corregir la imagen de emisión de PET. El resultado final es una imagen de emisión corregida por la atenuación del estudio de transmisión. Además de la ventaja fundamental respecto al estudio con tomógrafo PET dedicado, que es una mejora sustancial en la calidad de la imagen y un mayor rendimiento y eficiencia diagnóstica de la prueba [130], supone una marcada disminución del tiempo de exploración, de los 40-60 minutos del estudio PET a 10-20 minutos de un estudio PET/TAC.

Para la recogida de los datos se utiliza una unidad de almacenamiento de datos primarios ("*raw data*") ACS, conectada a una estación de adquisición Syngo® (Siemens AG medical solutions Erlagen, Alemania). El procesado de las

imágenes se lleva a cabo en una estación de proceso remota dotada del software de proceso (Leonardo[®] Siemens, Medical Solutions, EEUU) conectada con el ACS. Este terminal contiene los programas adecuados para el procesamiento y presentación de las imágenes obtenidas.

5.3.3. Reconstrucción de las imágenes

El área de exploración tomográfica analizada se extiende desde la base del cráneo hasta la región inguinal, ambas inclusive.

La reconstrucción de los datos obtenidos se realiza siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa. Concretamente, se emplea la técnica *Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)*, utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets o subconjuntos. Mediante este tipo de reconstrucción se intenta refinar progresivamente la estimación de la distribución del trazador a partir de los datos brutos o sinograma mediante una aproximación estadística de máxima probabilidad.

La presentación de las imágenes, una vez reconstruidas, se hace en los tres planos del espacio (transaxial, coronal y sagital).

5.3.4. Análisis de los resultados

Para una adecuada interpretación de los resultados, la información obtenida de las imágenes PET-FDG incluye una valoración cualitativa de forma visual, a partir de las imágenes de emisión con y sin corrección de la atenuación y semicuantitativa mediante el valor de SUV de las lesiones sospechosas. Por regla general, estas imágenes se presentan en escala de grises. Para el análisis de los resultados se utiliza una consola de proceso SUN[®] (SUN Microsystems, Mountain View, California, EE. UU.)

En el caso de los estudios PET/TAC-FDG, se realiza una valoración cualitativa de las imágenes corregidas y no corregidas obtenidas, y una valoración cualitativa de las imágenes de TAC; adicionalmente se complementa con una valoración semicuantitativa mediante el valor de SUV de la lesiones sospechosas. Por regla general, las imágenes de PET corregidas o no corregidas y las imágenes de TAC se presentan en escala de grises, mientras que en las imágenes de fusión del estudio PET/TAC se presentan en

una escala de color (escala Hot Metal). Se utiliza una estación de proceso Siemens adaptada con un software específico (Leonardo®, Siemens, Erlangen, Alemania), que permite la evaluación simultánea de estudio PET y TAC, de modo separado y fusionado.

Para la correcta interpretación de las imágenes y la determinación de su significado funcional, se procede a una estrecha colaboración con el médico clínico responsable de las pacientes. El informe tanto de la PET-FDG como de la PET/TAC-FDG se realiza en cada caso en condiciones de enmascaramiento total respecto a los resultados de las técnicas convencionales de imagen (TCI), es decir, se analiza el estudio sin conocer el resultado del informe radiológico y sin la visualización de las imágenes radiológicas procedentes de las TCI.

5.3.4.1 Análisis cualitativo

La evaluación de la existencia o no de actividad metabólica aumentada a nivel abdominal y a distancia no atribuible a actividad fisiológica, constituye la etapa inicial del análisis. Este tipo de análisis visual-subjetivo, se realiza exclusivamente en base a la imagen obtenida tras la reconstrucción de la misma y su presentación en los distintos cortes anatómicos (coronal, sagital y transaxial).

En primer lugar, se analiza la presencia de actividad metabólica relevante a nivel del hipocondrio derecho-hemiabdomen superior (afectación ganglionar, lesiones vesiculares, lesiones en órganos abdominales, implantes peritoneales o carcinomatosis peritoneal), comprobando la existencia de actividad metabólica superior a la observada de forma fisiológica en el territorio de los grandes vasos, parénquima hepático o bazo, teniendo en cuenta la presencia de un importante aumento de actividad metabólica en las vías urinarias intra- y extrarrenales y, en menor medida en el tracto gastrointestinal, secundaria a la eliminación fisiológica de la FDG por vía renal e intestinal. A cualquier foco de actividad metabólica superior a la captación de las estructuras anatómicas anteriormente mencionadas se le otorga un carácter de malignidad, más aun si se tratase de una captación con carácter focal. En caso de tratarse de una captación difusa de la vesícula, el carácter

de malignidad del hallazgo viene determinado por su intensidad y la existencia de extensión locoregional o de focos hipermetabólicos a distancia, en caso contrario, se considera de naturaleza benigna (inflamatorio/infeccioso).

A continuación, se analiza la actividad metabólica en el resto del organismo explorado, buscando cualquier foco de actividad por encima de la considerada fisiológica, y clasificando dichos focos de actividad no fisiológicos como lesiones de naturaleza maligna. Se presta especial interés en los órganos en los que asientan con mayor frecuencia las metástasis del cáncer de vesícula: hígado, estómago, páncreas, asas intestinales, pulmón-pleura, afectación ganglionar a distancia, y con menor frecuencia glándulas adrenales, bazo y hueso.

Por lo tanto, con la PET-FDG se valora tanto la naturaleza de la lesión (que en algunos pacientes puede ser incierta), su localización y la presencia o ausencia de otras lesiones a distancia.

En el caso de los estudios PET/TAC-FDG, todo foco hipermetabólico identificado como patológico se correlaciona con las imágenes del TAC, para tratar de definir la estructura anatómica afectada, así como el carácter de benignidad o malignidad del mismo.

5.3.4.2. Análisis semicuantitativo

El grado de captación de las zonas problema, se establece mediante la determinación del índice SUV (*Standard Uptake Value o Valor de captación estándar*) máximo de la región de interés (ROI) en relación a la dosis inyectada y al peso de la paciente, según la fórmula ya comentada en el apartado 6.3.2.2. de la Introducción.

El resultado obtenido es un valor absoluto adimensional, de tal forma que, de conformidad con la literatura afín, las lesiones con un metabolismo aumentado y un SUV > 2,5 se consideraron como lesiones de naturaleza maligna. Este cálculo se realiza siempre en las imágenes con corrección de la atenuación corporal.

El criterio fundamental en el análisis será el de la correspondencia SUV-malignidad, es decir, a mayor valor de SUV, mayor probabilidad de malignidad

en una región determinada (el valor SUV es de utilidad exclusiva para cada institución determinada y su estimación se basa en una cuidadosa estandarización del procedimiento dentro de dicha institución).

5.3.5. Interpretación

Para la correcta interpretación de las imágenes y la determinación de su significado funcional, procedimos a una estrecha colaboración con el médico clínico responsable de las pacientes.

El informe de la PET-FDG y la PET/TAC-FDG se realizó en cada caso en condiciones de enmascaramiento total respecto a los resultados de las TCI, es decir, se analizó el estudio sin conocer el resultado del informe radiológico y sin la visualización de las imágenes radiológicas procedentes de las TCI.

6. Fuentes de información

6.1. Variables procedentes de la historia clínica

6.1.1. Variables epidemiológicas

Se consideran en este primer grupo las variables de tipo epidemiológico, fundamentalmente edad y sexo.

6.1.2. Variables clínico-analíticas

Este segundo grupo de variables clínicas incluyen el motivo de sospecha clínica inicial, así como la valoración de la sintomatología del paciente (dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, ictericia, síndrome constitucional) y los datos analíticos recogidos tanto medidas hematimétricas, como bioquímicas y de marcadores tumorales (leucocitosis, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, GOT, GPT, niveles de bilirrubina, GGT, LDH, fosfatasa alcalina, CEA, CA19.9, α -feto proteína).

6.2. Variables procedentes de las técnicas de imagen

El tercer grupo de variables en las que se ordena la información recogida, contempla los resultados de las distintas técnicas de imagen. Pese a

que existe un estricto consenso en el protocolo de la obtención de estos procedimientos, sí existe cierta heterogeneidad en la confección del informe de dichas pruebas. En nuestro caso, siempre que ha sido posible se ha intentado identificar y codificar en forma dicotómica (presencia / ausencia/ información no concluyente/ información no explicitada) los diferentes signos de estos procedimientos.

6.2.1. Ecografía

Para la ecografía se consideran los distintos criterios de malignidad que se ha explicitado con anterioridad: litiasis, engrosamiento parietal, masa endoluminal, discontinuidad de la mucosa, ecolucencia de la mucosa, ecolucencia de la submucosa, flujo vascular de la lesión, invasión y la posible existencia y su ubicación de adenopatías.

6.2.2. Tomografía Axial Computerizada

Para la TAC se considera los criterios de malignidad incluyen la presencia de obstrucción de la vía biliar, masa o engrosamiento parietal, invasión locorregional, adenopatías y metástasis.

6.2.3. Resonancia Magnética

Se contemplan los ítems descritos para la TAC, sobre los cuales se presta especial atención a la presencia de extensión (infiltración) local de la lesión primaria.

6.2.4. PET-FDG y PET/TAC-FDG

Para la PET-FDG considera la malignidad o benignidad de las lesiones en base al análisis visual y semicuantitativo, así como la presencia o ausencia de enfermedad diseminada o a distancia.

6.3. Variables quirúrgicas e histopatológicas

Se consignó el tipo de intervención, cuando ésta tuvo lugar, así como el resultado histopatológico de la misma. Se clasificó su estadificación y se correlacionó con la evolución clínica de los pacientes.

6.4. Variables resultado

La determinación de los resultados de validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG en la valoración del CV se establece mediante una correlación anatomopatológica con el resultado de la cirugía o la biopsia/citología. En los pacientes en los que dicha información no pudo ser recogida (no realización de maniobra invasiva diagnóstica o intervención quirúrgica) el criterio de referencia lo constituye el informe de consenso del Comité de Cirugía Oncológica del Aparato Digestivo en base a los resultados de los diferentes procedimientos diagnósticos y a la evolución clínica del paciente.

7. Análisis de datos

Para el análisis de los datos se ha empleado el software informático adecuado, en concreto los programas Microsoft Excel, Epidat 3.0 y SPSS vs15.0.

7.1. Estadística descriptiva

Se realiza un análisis descriptivo de todas las variables descritas acorde a su naturaleza (cualitativa, discreta, continua...).

7.2. Comparación de poblaciones

Se han empleado los tests adecuados a cada una de las comparaciones realizadas según el carácter de cada variable (test de comparación de proporciones: Fisher's exact test or McNemar test; Análisis de la Varianza; T-Student para muestras independientes...). De modo genérico se admite un valor de "p" para significación estadística <0.05 .

7.3. Validez Diagnóstica

El análisis de validez diagnóstica se ha realizado bajo enmascaramiento de los resultados de los diferentes procedimientos de imagen, de este modo el Médico Nuclear desconocía en el momento de confeccionar su informe de los resultados de los procedimientos radiológicos y viceversa.

Para el análisis de validez se ha empleado como variable de referencia el resultado histopatológico de la pieza quirúrgica siempre que haya estado disponible. En los pacientes en los que se ha desestimado el abordaje invasivo para confirmación diagnóstica se ha utilizado como variable de referencia el informe de consenso del Comité de Cirugía Oncológica del Aparato Digestivo.

El análisis de validez se aborda y expone acorde al formato convencional de tabla 2x2, computando la proporción de exploraciones verdaderamente positivas (VP), falsamente positivas (FP), verdaderamente negativas (VN) y falsamente negativas (FN). En base a dicha metodología se exponen los estimadores de validez interna (Sensibilidad: S, y especificidad: E) y externa (Valores Predictivos Positivo y Negativo: VPP y VPN) habituales, con sus respectivos Intervalos de Confianza al 95% (IC₉₅).

Del mismo modo para la variable SUVmax (cuantitativa) se ha empleado el modelo de Curvas ROC para el análisis de su capacidad discriminante.

IV. Resultados

1. Aspectos Generales

1.1. Rango temporal

La población de estudio incluida abarca toda la experiencia de nuestro grupo de trabajo en el estudio del cáncer de vesícula con PET y PET/TAC con FDG. Se ha desarrollado durante los meses de febrero 2002 a febrero 2009, lo que supone un total de 84 meses.

1.2. Ámbito poblacional

Dado que no todos los centros hospitalarios disponen de Servicios de Medicina Nuclear, y muchos menos tienen equipos PET o PET/TAC, convierten a nuestro centro en referente para Andalucía Oriental de este tipo de procedimientos. La población total a la que se le realizó un PET o un PET/TAC con FDG ascendió a un total de 62 personas. El 90,3% procedían de nuestro propio hospital (58/62) y un 9,7% de los pacientes estudiados provenían de otros centros (6/62) (figura R1).

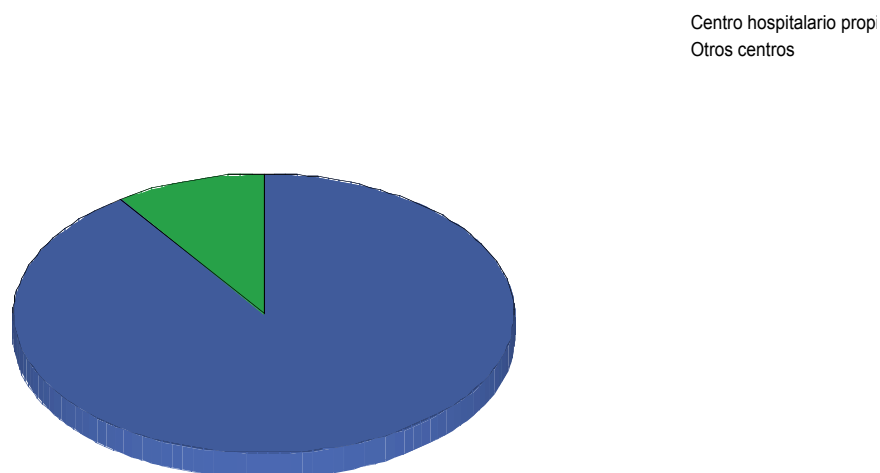


Figura R1. Procedencia de los pacientes estudiados.

2. Descripción de la población

2.1. Características poblacionales

Las características poblacionales se han resumido en la tabla R1.

Tabla R1. Características poblacionales		
Características	Pacientes	Porcentaje
Población	62	-
Edad (años)	68,56±8,07 [47-83]	-
Sexo		
Femenino	34	54,8
Masculino	28	42,2
Motivo de petición		
Estadificación prequirúrgica	42	67,7
Estadificación postquirúrgica	12	19,4
Recidiva	8	12,9

2.1.1. Edad

La media de edad de los pacientes estudiados fue de 68,56±8,07 años, con un rango entre 47 y 83 años (figura R2).

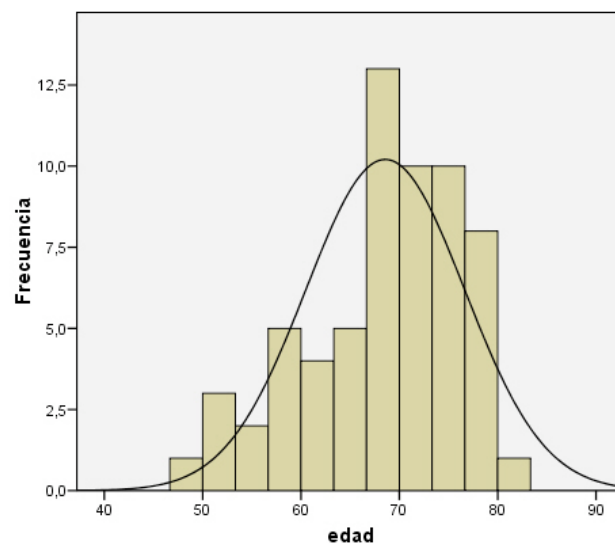


Figura R2. Histograma de frecuencias de edades de la población de estudio.

2.1.2. Sexo

La distribución por sexos de la población mostró una mayor proporción de mujeres respecto del grupo de varones, 54,8% frente a un 42,2%, respectivamente (34 mujeres/28 varones) (figura R3).

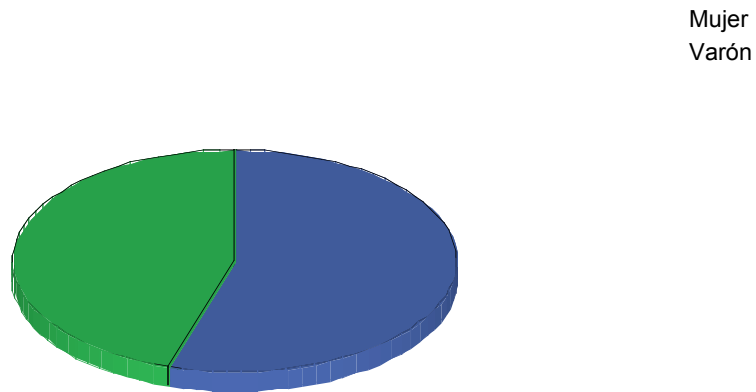


Figura R3. Porcentaje de población por sexos.

2.2. Aspectos clínicos

Tal y como se viene exponiendo, desde el punto de vista de la realización de la tomografía de positrones con FDG se definen tres situaciones clínicas distintas: los estudios de estadificación ante lesiones sospechas (*grupo de estadificación prequirúrgica*); la valoración tras un hallazgo de malignidad en el acto operatorio (*grupo de estadificación postquirúrgica*); y la reestadificación de la enfermedad en pacientes con cáncer de vesícula ya conocido, por sospecha de progresión de la enfermedad (*grupo de recidiva*).

Los aspectos clínicos que a continuación se describen pertenecen al grupo de pacientes a los que se les realizó la PET de un modo prequirúrgico o tras un diagnóstico incidental postoperatorio.

2.2.1. Grupo de estadificación prequirúrgica

La sintomatología clínica de los pacientes en el momento de presentación de su cuadro primario se expone en la tabla R2.

2.2.1.1. Síntomas

El cuadro clínico de sospecha inicial fue de cólico biliar en el 40,5% de pacientes (17/42), sospecha de neoplasia vesicular en el 23,8% (10/42), colelitiasis sintomática en el 16,7% (7/42), colecistitis aguda en el 11,9% (5/42) y colecistitis crónica en el 7,1% (3/42).

El 81% de la población (34/42) presentaba molestias álgicas de intensidad variable al diagnóstico en hipocondrio derecho, frente a un 19% (8/42) que no refería sintomatología dolorosa.

Las náuseas estaban presentes en el 50% de la población (21/42), mientras que los vómitos estaban ausentes en la mayoría (73,8%; 31/42).

2.2.1.2. Signos

Tan sólo el 26,2 % de nuestra población (11/42) presentan un cuadro constitucional franco.

La ictericia estaba presente en el 52,4% de la población (22/42).

De modo general, cabe indicar que las manifestaciones clínicas mencionadas no han mostrado ser estadísticamente significativas cuando los pacientes se subdividen acorde a la existencia de enfermedad tumoral o benigna. En aras de aumentar la claridad en la exposición de estos resultados se omite el desglose pormenorizado de dicho análisis.

Tabla R2. Aspectos clínicos de los pacientes del grupo de estadificación prequirúrgica

	Pacientes	Porcentaje
Sospecha clínica		
Cólico biliar	17	40,5
Neoplasia biliar	10	23,8
Colelitiasis sintomática	7	16,7
Colecistitis aguda	5	11,9
Colecistitis crónica	3	7,1
Dolor		
Si	34	81
No	10	19
Nausea		
Si	21	50
No	21	50
Vómito		
Si	11	26,2
No	31	73,8
Ictericia		
Si	22	52,4
No	20	47,6
Síndrome constitucional		
Si	11	26,2
No	31	73,8

2.2.2. Grupo de estadificación postquirúrgica

Para los pacientes estudiados de estadificación postquirúrgica se considera la sintomatología que motivó la intervención quirúrgica en ausencia de una sospecha de CV. Los datos se resumen en la tabla R3.

2.2.2.1. Síntomas

El cuadro clínico de sospecha inicial fue de cólico biliar en el 50% de pacientes (6/12), colelitiasis sintomática en 25% (3/12), sospecha de neoplasia vesicular en el 16,7% (2), y colecistitis aguda en 8,3% (1/12).

El 66,7% de la población (8/12) presentaba molestias álgicas de intensidad variable al diagnóstico, en hipocondrio derecho.

Las náuseas estaban ausentes en el 66,7% de la población (8/12), al igual que los vómitos que estaban ausentes en la mayoría (83,3%; 10/12).

2.2.2.2. Signos

Tan sólo el 25% de nuestra población (3/12) presentan un cuadro constitucional franco.

La ictericia estaba presente en el 25% de la población (3/12).

Tabla R3. Aspectos clínicos de los pacientes del grupo de estadificación postquirúrgica

	Pacientes	Porcentaje
Sospecha clínica		
Cólico biliar	6	50
Colelitiasis sintomática	4	33
Colecistitis aguda	2	17
Dolor		
Si	8	66,7
No	3	25
Perdido	1	8,3
Nausea		
Si	3	25
No	8	66,7
Perdido	1	8,3
Vómito		
Si	1	8,3
No	10	83,3
Perdido	1	8,3
Ictericia		
Si	3	25
No	8	66,7
Perdido	1	8,3
Síndrome constitucional		
Si	3	25
No	8	66,7
Perdido	1	8,3

2.2.3. Grupo de recidiva

En el subgrupo de pacientes en estudio por sospecha de recidiva procedentes de otras instituciones hospitalarias (8/62; 12,9%) no fue posible recuperar la clínica de inicio de su nosología. En estos pacientes, la sospecha de recidiva tumoral se basó en las modificaciones de las técnicas de imagen (6/8) y/o la presencia de marcadores tumorales elevados (4/8).

2.3. Aspectos Analíticos

Los resultados de los aspectos analíticos de los diferentes grupos se encuentran resumidos en la tabla R4.

2.3.1. Grupo estadificación prequirúrgica

El 23,8% de los pacientes (10/42) presentaron leucocitosis, y de ellos tan sólo 4 mostraron recuentos superiores a 15000 leucocitos. El 61,9% de los pacientes (26/42) no presentaban alteraciones en su fórmula leucocitaria. Mientras que un 14,3% (6/42) presentaban una leucopenia en su recuento.

Ningún paciente presentó anomalías significativas en su serie roja.

En cuanto a otros parámetros secundarios de inflamación, los resultados obtenidos muestran niveles aumentados de VSG en el 67,6% de los pacientes (23/34) y normales en el 32,4% (11/34).

Recientemente, se incorporó en nuestro centro la determinación sistemática de la PCR. En los pacientes que se realizó esta determinación, la PCR estaba elevada en el 93,7% (15/16) y fue normal en el 6,3% (1/16).

Los niveles de bilirrubina total, como marcadores de obstrucción se encontraba dentro de niveles normales en el 47,6% de los pacientes (20/42), y elevados en el 52,4% (22/42) de los cuales en 3 alcanzan niveles superiores a 5 mg/100 ml, llegando en un caso a 28 mg/100 ml.

En cuanto a los marcadores de daño hepático la GOT y la GPT fueron normales en el 42,9% y 50%, respectivamente (18 y 21 de 42) y elevada en el 57,1% y 50% (24 y 21 de 42).

No se observaron alteraciones de la LDH en el 43,21% de los pacientes (14/33), mientras que resultó positiva en 56,78% (19/33). No se dispuso de los

resultados de esta en 9 pacientes. La FA presentó valores elevados en el 50% (18/36) de los pacientes. No hubo información acerca de los niveles de FA en 6 pacientes (14,3%). La GGT fue positiva en el 71% (27/38) de los sujetos de estudio y normal en el 29% (11/38).

De los marcadores tumorales analizados el CEA y el CA 19.9 se solicitaron con más frecuencia.

El 52,38% (22/42) de los pacientes presentaban cifras normales de CA19.9, mientras que el 47,62% (20/42) tenían elevación de este marcador. En el caso del CEA tan sólo el 28,57% (12/42) de los pacientes tenían cifras elevadas, mientras que el 71,43% (30/42) no presentaban alteraciones significativas en los niveles de este marcador sérico tumoral.

Los niveles de AFP estaban disponibles en 15 pacientes (35,7%), y en todos ellos las cifras se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

2.3.2 Grupo estadificación postquirúrgica

Al evaluar el grupo de pacientes de estadificación postquirúrgica, la leucocitosis estaba presente en el 25% de los pacientes (3/12), y el recuento leucocitario era normal en el 75% (9/12).

En cuanto a otros parámetros secundarios de inflamación, los resultados obtenidos muestran niveles aumentados de VSG en el 54,5% de los pacientes (6/11) y normales en el 45,5% (5/11). En el único paciente a quien se realizó la determinación la PCR resultó positiva.

Los niveles de bilirrubina total, como marcadores de obstrucción se encontraba dentro de niveles normales en el 66,7% de los pacientes (8/12), y elevados en el 33,3% (4/12).

En cuanto a los marcadores de daño hepático, tanto las cifras de GOT como la GPT fueron normales en el 58,3% (7/12) y se encontraba aumentadas en el 41,7% (5/12).

No se observaron alteraciones de la LDH en el 70% de los pacientes (7/10), mientras que resultó positiva en 30% (3/10). La FA presentó valores elevados en el 41,7% (5/12) de los pacientes y resultó sin alteraciones en el 58,3% (5/12). La GGT fue positiva en el 50% (6/12) de los sujetos de estudio.

Respecto a marcadores tumorales analizados el 58,3% (7/12) de los pacientes presentaban cifras normales de CA19.9, mientras que el 41,7% (5/12) tenían elevación de este marcador. En el caso del CEA tan sólo el 16,7% (2/12) de los pacientes tenían cifras elevadas, mientras que el 83,3% (10/12) no presentaban alteraciones significativas en los niveles de este marcador sérico tumoral. Los niveles de AFP se solicitaron en un paciente cuyo resultado se encontraba dentro de los límites de la normalidad.

Tabla R4. Resultados de parámetros analíticos de los grupos de estadificación pre y postquirúrgica

	Estadificación prequirúrgica		Estadificación postquirúrgica	
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje
Leucocitosis				
Si	10	23,8	3	25
No	26	61,9	12	75
Leucopenia	6	14,3	--	--
PCR				
Normal	1	6,3	0	0
Elevada	15	93,7	1	100
VSG				
Normal	11	32,4	5	45,5
Elevada	23	67,6	6	54,5
GOT				
Normal	18	42,9	7	58,3
Elevada	24	57,1	5	41,7
GPT				
Normal	21	50	7	58,3
Elevada	21	50	5	41,7
Bilirrubina Total				
Normal	20	47,6	8	66,7
Elevada	22	52,4	4	33,3
LDH				
Normal	14	43,21	7	70
Elevada	19	56,78	3	30
Fosfatasa alcalina				
Normal	18	50	7	58,3
Elevada	18	50	5	41,7
GGT				
Normal	27	71	11	39,7
Elevada	11	29	29	61,3
Alfa-fetoproteína				
Normal	15	100	1	100
Elevada	0	--	-	--

PCR: proteína C reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. GOT: Aspartatoaminotransferasa. GPT: alaninoaminotransferasa. LDH: lacto deshidrogenasa. GGT: gammaglutamil transpeptidasa. CEA: Antígeno carcinoembrionario.

Al igual que las manifestaciones clínicas, ninguna de las variables analíticas mostró ser significativamente diferente en el subgrupo de pacientes con enfermedad tumoral y los pacientes con patología vesicular benigna.

2.3.3 Grupo de recidiva

De los marcadores tumorales en el grupo de pacientes con sospecha de recidiva, el CEA estaba disponible en el 62,5 % (5/8), de ellos en el 60% (3/5) resultó dentro de los niveles de normalidad y positivo en el 40% (2/5). El CA19.9 estaba disponible en el 50% (4/4) y en todos ellos se encontraba elevado. Los niveles de alfa-fetoproteína se dispusieron en el 25% de la población (2/8) y resultó negativo en un paciente, y elevado en otro.

2.4. Procedimientos diagnósticos invasivos

Quince de los pacientes de esta serie (24,2%) se sometieron a procedimientos a una Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE), para intentar filiar la naturaleza del proceso clínico de los pacientes afectados. Los datos referentes a los resultados obtenidos en los diferentes subgrupos se resumen en la tabla R5

2.4.1. Grupo estadificación prequirúrgica

El 31% de los pacientes (13/42) de grupo de estadificación inicial se sometieron a CPRE prequirúrgica. De las cuales, en el 21,4% (9/42) la CPRE evidenció la presencia de células malignas, mientras que en el 9,4% (4/42) no pudo demostrar malignidad. De estas cuatro, en un paciente se confirmó la malignidad en el acto quirúrgico posterior (paciente 41), en un caso las técnicas de imagen y la evolución clínica confirmaron la malignidad del proceso (paciente 32), y en dos casos se confirmó la naturaleza benigna del resultado de la CPRE al tratarse de dos colecistitis, una con demostración anatomopatológica (paciente 34) y otra por el seguimiento y la autoresolución del cuadro clínico (paciente 62).

En los casos en los que la CPRE demostró malignidad, 7 de los pacientes no se intervinieron dado lo avanzado el proceso tumoral que sufrían, hecho que se confirmó en todos los casos, por la evolución clínica hacia *exitus letalis* de los sujetos (pacientes 8,11,19,26,30,33,40). En los otros 2, en un caso se realizó una cirugía paliativa (paciente 35) y la paciente falleció al mes de la intervención, mientras que en el segundo se realizó una cirugía reglada y en la actualidad el paciente se encuentra en tratamiento quimioterápico adyuvante (paciente 36). En el grupo de pacientes con diagnóstico incidental tan sólo una paciente se sometió a CPRE preoperatoria, cuyo resultado histológico del material obtenido no mostró signos de malignidad, pero el resultado posterior de la pieza quirúrgica mostró la existencia de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. En el tercer grupo de pacientes a una se le realizó una CPRE que resultó con sospecha de malignidad y el resultado histopatológico posterior de la intervención reveló la existencia de un adenocarcinoma de vesícula.

La CPRE no se realizó en el 69% de los pacientes del grupo de estadificación prequirúrgica (29/42).

2.4.1. Grupos estadificación postquirúrgica y recidiva

En estos subgrupos se realizaron CPRE en dos pacientes, una en cada grupo. En el paciente del *grupo de estadificación postquirúrgica* (paciente 52) la CPRE diagnóstica resultó negativa para malignidad, la cirugía demostró la existencia de enfermedad local y a distancia (pT3N1M1). En el *grupo de recidiva* el único paciente al que se le realizó la CPRE (paciente 55) demostró malignidad coincidente con los resultados de la PET-FDG

Tabla R5. Resultados de la CPRE en los diferentes subgrupos de estudio

CPRE	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje total
Estadificación prequirúrgica			
Benigna	4	9,5	19,5
Maligna	9	21,4	
No se realiza	29	69	
Estadificación postquirúrgica			
Benigna	1	8,3	1,6
Maligna	-	-	
No se realiza	12	91,7	
Recidiva			
Benigna	-	-	1,6
Maligna	1	12,5	
No se realiza	7	87,5	
Total	62		100

2.5. Tratamiento quirúrgico

2.5.1. Grupo estadificación prequirúrgica

El 82,2% de los pacientes (32/42) se sometieron a algún tipo de intervención quirúrgica: 19% (8/42) mediante cirugía reglada del CV (colecistectomía, segmentectomía hepática parcial de segmentos IV y V, linfadenectomía locorregional), 28,6% (12/42) mediante cirugía laparotómica, 16,7% (7/42) se sometieron a cirugía paliativa, 11,9% (5/42) mediante cirugía laparoscópica (tabla R6).

En 6 de los 8 pacientes que se intervinieron con cirugía reglada se confirmó la naturaleza maligna del proceso, mientras que en dos se evidenció un proceso inflamatorio benigno (colecistitis granulomatosa en uno y aguda en el otro) (pacientes 28, 29). En todos los pacientes en los que se realizaron procedimientos quirúrgicos paliativos se confirmó la malignidad del proceso primario vesicular. Todos los pacientes intervenidos mediante colecistectomía laparotómica y laparoscópica tuvieron un resultado histológico benigno.

El 17,8% de los pacientes no se intervinieron (10/42). En 7 la CPRE demostró malignidad, en dos casos la CPRE fue no patológica para malignidad, una de las cuales tenía marcadores tumorales elevados y técnicas de imagen sospechosas (paciente 32) y el paciente se encuentra actualmente en tratamiento quimioterápico paliativo. Mientras que en el otro la ecografía mostraba un engrosamiento de la pared y una dudosa masa endoluminal pero tanto los marcadores tumorales como la PET fueron negativos y el seguimiento clínico confirmó la existencia de una colecistitis aguda que no requirió de intervención (paciente 62). En un caso no se realizó CPRE pues tanto las técnicas de imagen como los marcadores tumorales sugerían enfermedad maligna en una fase avanzada, hecho que se confirmó con su evolución clínica hacia el *exitus letalis*, lo que desaconsejó procedimientos invasivos innecesarios (paciente 15).

2.5.2. Grupo estadificación postquirúrgica

Todos los pacientes con un diagnóstico incidental de cáncer de vesícula se sometieron a distintos procedimientos quirúrgicos. El 66,7% mediante colecistectomía laparotómica (8/12), el 16% mediante cirugía laparoscópica (2/12) y el 12,6% mediante cirugía reglada (2/12) (tabla R6). El 66,7% de los pacientes (8/12) con un diagnóstico incidental de cáncer de vesícula biliar se reintervinieron para completar cirugía. En todos los casos se realizó una cirugía reglada. Los 4 pacientes que no se intervinieron tres de ellos fue porque el estudio de extensión demostró enfermedad a distancia (pacientes 44, 46, 48) y en un caso existía evidencia clara de enfermedad exclusiva en vesícula por cirugía laparotómica y confirmación histológica previa (paciente 47).

2.5.3. Grupo Recidiva

En grupo el tipo de cirugía no fue posible de recuperar en el 37,5% de los pacientes (3/8). El 12,5% se intervino mediante cirugía reglada (1/8), y el 25% lo hizo mediante cirugía laparotómica, al igual que los que se intervinieron mediante cirugía laparoscópica (3/8 respectivamente) (tabla R6).

Tabla R6. Procedimientos quirúrgicos en los diferentes grupos de estudio

Intervención	Frecuencia	Porcentaje	
		Parcial	Global
Estadificación prequirúrgica			
Cirugía reglada	8	19,0	12,9
Cirugía laparotómica	12	28,6	19,4
Cirugía laparoscópica	5	11,9	8
Cirugía paliativa	7	16,7	11,3
No intervención	10	23,8	16,1
Estadificación postquirúrgica			
Cirugía laparotómica	8	66,7	9,7
Cirugía laparoscópica	2	16,7	4,9
Cirugía reglada	2	16,6	4,8
Recidiva			
Cirugía reglada	1	12,5	1,6
Cirugía laparotómica	2	25	3,3
Cirugía laparoscópica	2	25	3,2
Perdidos	3	37,5	4,8
Total	62		100

2.6. Resultados anatomopatológicos

La prevalencia de enfermedad maligna en el global de esta serie es del 67,7% (42/62). Todos los resultados se resumen en la tabla R7.

2.6.1. Grupo estadificación prequirúrgica

En este subgrupo el 52,4% (22/42) de los pacientes con lesiones sospechosas en lecho vesicular resultaron positivos para malignidad, mientras que en el 47,6% (20/42) se obtuvo un resultado histológico de benignidad. De estos 20 pacientes, uno de ellos resultó ser una adenomiomatosis, y en los 19 restantes el diagnóstico histológico definitivo fue de colecistitis: 8 crónicas; 6 agudas; 3 granulomatosas (2 de ellas xantogranulomatosas); 1 escleroatrófica y 1 no especificada.

De los 22 pacientes con lesiones malignas, en 16 el diagnóstico fue de adenocarcinoma, uno resultó ser un adenocarcinoma mucinoso y en 5 no se pudo determinar el subtipo histológico, de los cuales en tres se confirmó la malignidad mediante CPRE, y en los otros dos la evolución clínica confirmó la naturaleza maligna del proceso.

De las lesiones malignas confirmadas tipo adenocarcinoma el 43,75% (7/16) eran tumores pobremente diferenciadas, el 25% (4/16) eran moderadamente diferenciados y el 6,25% (1/16) era lesiones bien diferenciadas. Esta información no estuvo disponible en el 25% de los pacientes (4/16), en los que no se obtuvo confirmación histológica de su proceso neoplásico, pero la evolución clínica al *éxitus letalis* sugería la naturaleza malignidad del mismo (pacientes 11, 15, 30, 32).

2.6.2. Grupo estadificación postquirúrgica

En este grupo en todos los casos el tipo histológico identificado fue en de adenocarcinoma (12/12). En lo que respecta al grado histológico de éstos el 33,3% (4/12) fueron bien diferenciados, el 50% (6/12) moderadamente diferenciados y un 8,3% (1/12) lo fueron pobremente diferenciados. En un paciente no se reflejó el grado histológico.

2.6.3. Grupo recidiva

En este grupo el 65,5% (5/8) eran adenocarcinomas. No se pudo recuperar el subtipo histológico en el 35,5% de los pacientes (3/8).

El grado histológico se recogió en el 60% (3/5), y de ellos dos eran bien diferenciados y uno moderadamente diferenciado.

Tabla R7. Resultados histopatológicos

Anatomía patológica	Frecuencia	Porcentaje	Prevalencia enfermedad (%)
Benigna	20		32,3
Colecistitis	19	95	
Aguda	6	31,6	
Crónica	8	42,1	
Granulomatosa	3	15,7	
Escleroatrófica	1	5,3	
No especificado	1	5,3	
Adenomiomatosis	1	5	
Maligna	42		67,7
Estadificación prequirúrgica		52,4	
Adenocarcinoma	16	72,7	
Bien diferenciado	1	6,2	
Moderadamente diferenciado	4	25	
Pobrementemente diferenciado	7	43,7	
No especificado	4	25	
Sin confirmación	5	22,7	
Otros	1	4,6	
Estadificación postquirúrgica		28,6	
Adenocarcinoma	12	100	
Bien diferenciado	4	33,4	
Moderadamente diferenciado	6	50	
Pobrementemente diferenciado	1	8,3	
No especificado	1	8,3	
Recidiva		19	
Adenocarcinoma	5	87,5	
Bien diferenciado	2	40	
Moderadamente diferenciado	1	20	
No especificado	2	40	
Sin confirmación	3	12,5	
Total	62		100

2.7. Técnicas de diagnóstico por imagen

2.7.1. Ecografía

2.7.1.1. Grupo estadificación

Todos los pacientes se sometieron a un estudio ecográfico prequirúrgico. El tiempo medio transcurrido entre la ecografía y al intervención fue de $7,4 \pm 6,94$ días [0-16]. Los hallazgos descritos en los estudios ecográficos se resumen en la tabla R8.

La litiasis vesicular se describía en el 83,3% de la población (35/42), mientras que no había evidencia de la misma en un 14,3% (6/42).

El engrosamiento difuso o focal de la pared vesicular se describía en el 73,8% (31/42) y estaba ausente en el 26,2% de los pacientes (11/42).

Signos ecográficos como la discontinuidad en la ecolucencia de la mucosa o ecogenicidad de la mucosa o la ecolucencia de la submucosa, todos ellos relacionados con una mayor probabilidad de malignidad, no se especifican en muchos de los informes de nuestra serie. En el primer caso la presencia de discontinuidad de la ecolucencia de la mucosa se describe en el 38,1% (16/42) de los pacientes; es negativa en el 26,2% (11/42) y no estaba disponible en el 35,7% (15/42). La ecogenicidad de la mucosa se describe como positiva en el 33,3% (14/42), no resulta significativa en el 21,4% (9/42) y no se especifica en 35,7% (15/42) de los pacientes. La ecolucencia de la submucosa resulta significativa en el 11,9% (5/42), negativa en el 26,2% (11/42) y no se especificaba en el 61,9% de los pacientes (26/42).

La presencia de una masa endoluminal vesicular se describía en el 40,5% de los pacientes (17/42), y se excluye en el 40,5% (17/42), no mencionándose explícitamente en el 19% (8/42). De los pacientes con masa endoluminal en el 59% se describe la presencia de flujo vascular (23,8% del total de la población (10/42)), está ausente en el 28,6% (12/42) y no se especifica en el 47,6% (20/42).

La presencia de lesiones invasivas de órganos adyacentes a la vesícula se describe en el 26,2% (11/42) mientras que no hay signos de invasión en 73,8% de los sujetos (31/42).

La presencia de adenopatías locorregionales fue positiva en el 21,4% (9/42). El 76,1% de nuestra serie no presentan adenopatías visibles por ecografía (32/42) y en un estudio (2,42%) no se especificó la presencia o ausencia de adenopatías de tamaño significativo.

Tabla R8. Resultados ecográficos grupo de estadificación prequirúrgicas

Estudio ecográfico	Frecuencia	Porcentaje
Colelitiasis		
Si	35	83,3
No	6	14,3
Engrosamiento parietal		
Si	11	26,2
No	31	73,8
Discontinuidad mucosa		
Si	16	38,1
No	11	26,2
No se especifica	15	35,7
Mucosa ecogénica		
Si	14	33,3
No	9	21,4
No se especifica	19	45,2
Submucosa ecolucente		
Si	5	11,9
No	11	26,2
No se especifica	26	61,9
Masa endoluminal		
Si	17	40,5
No	17	40,5
No se especifica	8	19
Flujo vascular		
Si	10	23,8
No	12	28,6
No se especifica	20	47,6
Invasión pared		
Si	11	26,2
No	31	73,8
Adenopatías		
Si	9	21,4
No	32	76,2
No se especifica	1	2,4

2.7.1.2. Grupo estadificación postquirúrgica

El 91,7% los pacientes (11/12) se sometieron a un estudio ecográfico de reevaluación. El tiempo medio desde la cirugía fue de $24,4 \pm 19,2$ días [15 días-42 días]. Tan sólo en el 8,3% (1/12) de los pacientes de este grupo se describe la presencia de adenopatías locorregionales de tamaño significativo (paciente 45). No se observaron signos de infiltración en ningún caso.

El resto de los parámetros ecográficos acerca del estado vesicular carecen de valor al tratarse de pacientes colecistectomizados.

2.7.1.3. Grupo Recidiva

El 62,5% (3/5) de los pacientes de este grupo tenían un estudio ecográfico. De ellos el 66,67% (2/3) tenían infiltración hepática, y en ningún caso evidenció la presencia de adenopatías locorregionales.

El tiempo medio de realización del estudio ecográfico tras la cirugía fue de $11,5 \pm 2,3$ meses [9-14].

2.7.2. Tomografía axial computerizada

Los hallazgos descritos en los estudios de TAC se resumen en la tabla R9.

2.7.2.1. Grupo estadificación prequirúrgica

El 85,7% (36/42) de los pacientes se sometieron a un estudio radiológico con TAC. De los 6 pacientes a los que no se les realizó el estudio TAC, 4 fueron colecistitis (tres de ellas con confirmación histológica) y dos cánceres sin confirmación histológica por lo avanzado del proceso primario y el estado general del paciente.

El tiempo medio transcurrido entre la realización de la TAC y la cirugía fue de $8,2 \pm 7,3$ días (0-18 días).

El 63,8% (23/36) de los estudios TAC mostraban un engrosamiento de la pared vesicular, mientras que en el 36,2% (13/36), no mostraban alteraciones significativas en el tamaño de la pared vesicular.

El 52,7% de los pacientes (19/36) no mostraban masa intraluminal, mientras que ésta se describía en el 47,3% (17/36) de los mismos

La presencia de adenopatías se describía en 19,4% de los pacientes (7/36) y no se visualizaban en el 66,67% (24/36). No resultó concluyente o no se incluía esa información en 13,99% (5/36) de los pacientes

El 63,89% de los pacientes (23/36) no demostraban la presencia de enfermedad metastásica, mientras que si se evidenciaban en el 33,33% (12/36). En el 2,78% (1/36) no resultó concluyente.

2.7.2.2. Grupo estadificación postquirúrgica

El 58,3% de la población (7/12) de este grupo se realizó un estudio TAC previo a la reintervención. De ellos 100% (7/7) mostraban ausencia de afectación ganglionar, mientras que existía afectación metastásica en el 28,6% (2/7) en hígado (paciente 43 y 53), y no había signos de afectación metastásica en el 71,4% (5/7).

El tiempo medio transcurrido entre la TAC y la reintervención fue de 27,2±8,3 días (19-36).

2.7.2.3. Grupo Recidiva

El 75% (6/8) de los pacientes se sometieron a un estudio radiológico de TAC para valorar la presencia de enfermedad regional o a distancia. En el 25% de los pacientes (2/8), no fue posible recuperar la realización o no de TAC.

El tiempo medio transcurrido desde la cirugía hasta el estudio TAC fue de 16 meses (rango 11-23 meses).

La presencia de adenopatías metastásicas no se especificaba en el 66,6% de los pacientes (4/6), en el 16,7% (1/6) existía afectación ganglionar exclusiva, mientras que en el otro 16,7% (17/6) no se observaban signos de afectación ganglionar.

La presencia de metástasis se describe en el 50% de la serie (3/6), hay ausencia de afectación metastásica en el 13,4% (1/6), mientras que no había signos de afectación en un 13,3% (1/6) y no era concluyente en otro 13,3% (1/6).

Tabla R9. Hallazgos radiológicos en la TAC en los distintos grupos de estudio

Estudio Tomografía computerizada	Frecuencia	Porcentaje
Estadificación prequirúrgica		
Engrosamiento parietal		
Si	23	63,8
No	14	36,2
Masa intraluminal		
Si	17	47,3
No	19	52,7
Adenopatías		
Si	7	19,4
No	24	66,7
No concluyente	5	13,9
Metástasis		
Si	12	33,3
No	23	63,9
No concluyente	1	2,8
Estadificación postquirúrgica		
Adenopatías		
No	7	100
Metástasis		
Si	2	28,6
No	5	71,4
Recidiva		
Adenopatías		
Si	1	16,7
No	1	16,7
No se especifica	4	66,6
Metástasis		
Si	3	50
No	1	13,4
No concluyente	1	13,3
No se especifica	1	13,3

2.7.3. Resonancia Magnética

2.7.3.1. Grupo estadificación prequirúrgica

Un estudio de resonancia magnética se realizó en el 14,3% de los pacientes (6/42). De ellos en el 66,7% (4/6) se observó afectación local, y no se observan signos de infiltración en el 33.3% (2/6) (Véase tabla R10).

2.7.3.2. Grupo estadificación postquirúrgica

Un estudio de resonancia magnética se realizó en el 8,3% de los pacientes (1/12) sin que se observaran signos de infiltración en el mismo (tabla R10).

Tabla R10. Resultados de los estudios de RM

	Frecuencia	Porcentaje
Estadificación prequirúrgica		
Infiltración local		
Si	4	66,7
No	2	33,3
Estadificación postquirúrgica		
Infiltración local		
Si	0	--
No	1	100

3. Tomografía de positrones

3.1. Motivo realización

En el análisis de los resultados se consideran tres grupos en función del motivo de solicitud del estudio PET, véase figura R4. El 67,7% de la población (42/62) se realiza un estudio de *estadificación prequirúrgica*, el 19,4% (12/62) se realiza como *estadificación postquirúrgica* tras hallazgo incidental de un cáncer de vesícula y el 12,9% (8/62) como reestadificación ante la sospecha de una recidiva tumoral en pacientes ya diagnosticados. Los datos se encuentran resumidos en la tabla R11.

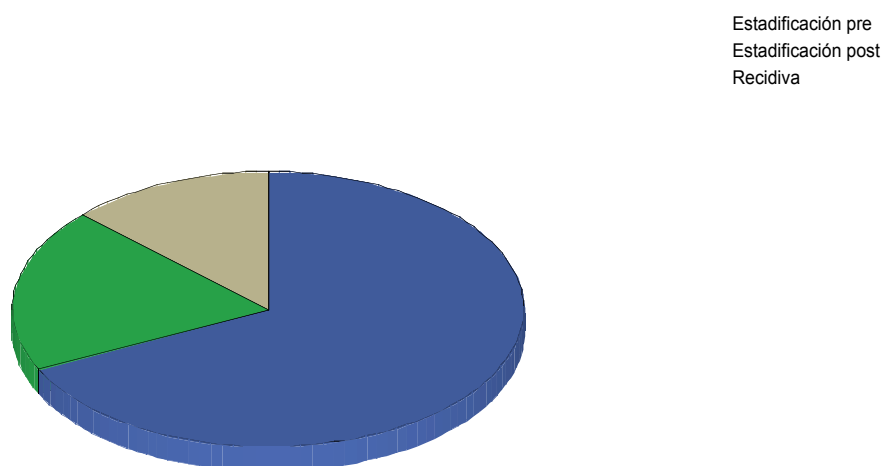


Figura R4. Motivo de realización de los estudios de tomografía de positrones

Tabla R11. Realización de los estudios de tomografía de positrones

Estudios PET y PET/TAC-FDG	Frecuencia	Porcentaje
Estadificación prequirúrgica	42	67,7
Estadificación postquirúrgica	12	19,4
Recidiva	8	12,9
Total	62	100

3.2. Equipamiento

Con fecha Abril de 2007, se produjo renovación de equipamiento tecnológico en nuestro servicio, con la con sustitución del equipo PET dedicado del que disponíamos por un equipo híbrido PET/TAC. El 58,1% de los estudios (36/62 pacientes) se realizaron con un tomógrafo PET dedicado, véase la tabla resumen R12. El 33,9% (21/36) en el grupo de estadificación prequirúrgica, 12,9% (8/36) en el grupo de estadificación postquirúrgica y un 11,3% (7/36) en grupo de recidiva. Mientras que 41,9% (26/62) de los pacientes fueron estudiados con equipo híbrido PET/TAC. De ellos el 33,8% (21/26) en el grupo de estadificación prequirúrgica, 6,4% (4/26) en el grupo de estadificación postquirúrgica y 1,7% (1/26) en grupo de recidiva.

Tabla R12. Equipamiento utilizado para realizar los estudios de tomografía de positrones

PET y PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje	
		Subtotal	Total
Estadificación prequirúrgica	42		
PET	21	50 %	33,9
PET/TAC	21	50 %	33,8
Estadificación postquirúrgica	12		
PET	8	66,7 %	12,9
PET/TAC	4	33,3 %	6,4
Recidiva	8		
PET	7	87,5 %	11,3
PET/TAC	1	12,5 %	1,7
Total	62		100

3.3. Resultados

3.3.1 Grupo estadificación prequirúrgica

El tiempo medio transcurrido entre el estudio de tomografía de positrones con FDG y la cirugía fue de $9,3 \pm 8,6$ días [3-17].

Respecto a las técnicas de imagen el tiempo medio transcurrido entre ellas, en relación a la ecografía y la imagen de tomografía de positrones con FDG fue de $9,1 \pm 5,4$ días [4-15] y de $8,3 \pm 6,7$ días [0-14] respecto al TAC.

3.3.1.1. Validez diagnóstica tumor primario

Del total de estudios, el 61,9% (26/42) resultaron positivos, el 35,7% (15/42), y un 2,4% de los estudios resultaron no concluyentes (1/42) (tabla R13).

Tabla R13. Resultados de la tomografía de positrones

PET y PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	26	61,9
Negativo	15	35,7
No concluyente	1	2,4
Total	42	100

El SUVmax medio de las lesiones medido en la lesión vesicular fue de $4,81 \pm 3,35$ [1,20-15,02]. Cuando se analiza en valor de SUVmax en función del resultado histológico se observa que cuando se trata de lesiones benignas la media del SUVmax fue $3,42 \pm 3,3$ [1,2-15,02], y en el caso de lesiones malignas el valor medio de SUVmax resultó $6,14 \pm 2,89$ [1,9-14,51]. El análisis realizado, mediante test de comparación de medias para muestras independientes, mostró una diferencia significativa entre el valor medio de SUVmax en el grupo de patología benigna respecto al grupo con CV.

El análisis mediante curva ROC para la obtención del valor de corte de SUVmax con mayor poder discriminante entre la malignidad/benignidad de la lesión sospechosa, ofrece un valor de 3,15 con una sensibilidad (S) del 90% y

una especificidad (E) del 75%. La curva ROC obtenida muestra un área bajo la curva de 0.818 [IC₉₅ 0,674-0,963].

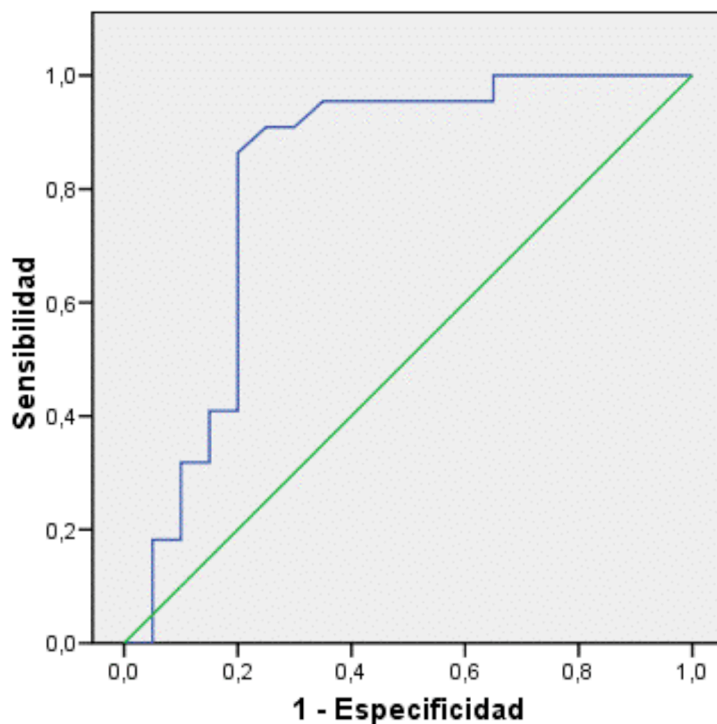


Figura R5. Representación gráfica de la curva ROC para la determinación la valoración de lesiones vesiculares sospechosas mediante tomografía de positrones con FDG en el grupo estadificación prequirúrgica.

El estudio pormenorizado de estos resultados muestra una considerable desviación de los mismos inducidos por la alta tasa de captación (altos valores de SUVmax) mostrados por la exploración falsamente positiva correspondiente al paciente 28, afecto de colecistitis xantogranulomatosa (SUVmax de 15,02). En base a su baja incidencia e intentando maximizar la validez externa de nuestros resultados, se ha realizado un segundo análisis considerando dicho paciente como valor extremo ("outlayer"), su exclusión pretende obtener una información más realística con aplicabilidad práctica. Procediendo de este modo, el punto de corte obtenido para la discriminación entre benignidad y malignidad es de 3,65 (que muestra una S: 86,4%; E: 84,2%; con un área bajo la curva: 0,861 [0,736-0,986]).

Si un análisis similar se realiza a los valores de SUVmax, el valor medio de las lesiones no tumorales (sin el dato extremo del paciente 28) es de $2,80 \pm 1,9$ y en las lesiones tumorales $6,14 \pm 2,89$ (ambas medias significativamente diferentes entre sí).

La correlación de los resultados de la tomografía de positrones con FDG con los de la anatomía patológica (AP), o la evolución clínica de los pacientes mostró la presencia de 21 verdaderos positivos, 14 verdaderos negativos, 6 falsos positivos, y un falso negativo. A modo de resumen se reflejan en la tabla R14 los resultados de validez diagnóstica.

Tabla R14. Resultados de validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG para la determinación de lesiones vesiculares sospechosas como estadificación prequirúrgica

En tantos por ciento	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Global	52,38 [36,09-68,68]	95,45 [84,48-100]	70,00 [47,42-92,58]	77,78 [60,24-95,31]	93,33 [77,38-100]	83,33 [70,87-95,79]
Equipo PET	47,62 [23,88-71,36]	90,00 [66,41-100]	63,64 [30,66-96,61]	69,23 [40,30-98,17]	87,50 [58,33-100]	76,19 [55,59-96,79]
Equipo PET/TAC	57,14 [33,60-80,69]	100 [95,83-100]	77,78 [45,06-100]	85,71 [63,81-100]	100 [92,86-100]	90,48 [75,54-100]

Los resultados globales de la tomografía de positrones muestra una Sensibilidad (S) del 95,45% [IC₉₅ 84,48-100], especificidad (E) del 70% [IC₉₅ 47,42- 92,58], valor predictivo positivo (VPP) del 77,78% [IC₉₅ 60,24-95,31], valor predictivo negativo (VPN) del 93,33% [IC₉₅ 77,38-100], y una precisión diagnóstica (PD) del 83,33% [IC₉₅ 70,87-95,79]. Véase tabla R14 para un resumen pormenorizado.

La tomografía de positrones con FDG erró el diagnóstico de sobre la naturaleza maligna de la lesión en el 16,67% (7/42). De ellas 6 lesiones fueron catalogadas como malignas y el resultado histológico demostró la presencia de un proceso inflamatorio (3 colecistitis agudas: pacientes 6, 23, 29; y dos colecistitis granulomatosas: pacientes 3 y 28) y una adenomiomatosis (paciente 16) que se han de considerar FP. El 80% de estos pacientes con colecistitis (4/5) tenían elevada la VSG o la PCR (pacientes 3, 23, 28, 29), y en

dos existía una leucocitosis moderada (pacientes 3, 29) y resultaron normales en otro (paciente 6). En el paciente 16 no se observan alteraciones en los parámetros inflamatorios, ni alteraciones hematimétricas significativas. El falso negativo se trataba de un adenocarcinoma mucinoso que el estudio PET no fue capaz de identificar (SUVmax 1,9) (T1bN0M0) (paciente 2).

Dado que a lo largo del desarrollo del estudio se realizó una mejora de equipamiento, se puede realizar un análisis por subgrupos de la estadificación tumoral prequirúrgica. Los resultados de validez diagnóstica para la **PET-FDG con tomógrafo dedicado** en la valoración de lesiones vesiculares sospechosas resultó S: 90% [IC₉₅ 66,41-100], E: 63,64% [IC₉₅ 30,66-96,61], VPP: 69,23% [IC₉₅ 40,30-98,17], VPN: 87,5% [IC₉₅ 58,33-100] y PD: 76,19% [IC₉₅ 55,59-96,79] (tabla R14).

Los resultados de validez diagnóstica para el subgrupo de estadificación prequirúrgica con **equipo híbrido PET/TAC** mostraron una S: 100% [IC₉₅ 95,83-100], E: 77,78% [IC₉₅ 45,5-100], VPP: 85,71% [IC₉₅ 92,86-100], VPN: 100% [IC₉₅ 92,86-100], y PD: 90,48% [IC₉₅ 75,54-100] (tabla R14).

3.3.1.2. Validez diagnóstica afectación ganglionar

La estimación de la validez diagnóstica en la extensión ganglionar locorregional se ha visto dificultada por una proporción no despreciable de pacientes en los que no ha sido posible la obtención de una confirmación diagnóstica de la misma. De este modo los pacientes 30 y 32, no fueron intervenidos dada la extensión y diseminación de su enfermedad, con una corta evolución clínica al *éxitus*. De un modo similar en cuatro casos (pacientes 9, 10, 27 y 31) no se realizó un abordaje quirúrgico con intención curativa en base a la extensión de la enfermedad, consiguiéndose la confirmación histológica de la existencia de CV pero sin poder confirmarse la posible extensión ganglionar de la misma. Esta situación afectó tanto a pacientes estudiados con el equipo dedicado PET (casos 9 y 10) como a pacientes estudiados con el equipo híbrido PET/TAC (casos 27, 30-32). A efectos de cómputo, estos pacientes se han considerado tanto como datos faltantes (excluyéndose de la estimación de validez), como exploraciones que potencialmente corresponderían con estudios falsamente negativos (gran

extensión de la enfermedad en la que presumiblemente pudiera existir una afectación ganglionar que no fue puesta en evidencia por la tomografía de positrones), en los que no existió una confirmación histológica. Un resumen de los resultados de este doble análisis se expone en las tablas R15 y R16.

Los resultados del análisis de validez en la estadificación ganglionar de nuestra serie, obviamente han estado condicionados por los "errores" del procedimiento, razón por la cual nos permitimos su exposición algo más detenida.

Un paciente de la serie (nº 14) estudiado con el equipo dedicado PET fue considerado falsamente como N negativo, cuando la intervención de confirmación diagnóstica mostró la existencia de una adenopatía en la proximidad de la masa tumoral. La exploración se realizó en condiciones de hiperglucemia, debido a las condiciones clínicas de la paciente. Sin existir niveles elevados de glucemia había otro paciente diabético no insulino dependiente en el que el equipo híbrido (caso nº 36) no pudo identificar la existencia de afectación metastásica ganglionar.

En estos dos casos (pacientes 14 y 36) no se evidenció la existencia de extensión ganglionar locorregional, considerándose la exploración como negativa para dicha extensión, pero la AP demostró la existencia de afectación ganglionar en la proximidad del tumor primario. Este hecho aconteció en otro paciente (caso 35) que fue estudiado con un equipo híbrido PET/TAC. Por lo que las tres se consideran resultados falsamente negativos para la determinación de la afectación ganglionar.

Tabla R15. Resultados de validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG para la determinación de afectación ganglionar N1 en la estadificación prequirúrgica

En tantos por ciento	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Excluyendo los FN no confirmados						
Global	36,11 [19,03-53,19]	76,92 [50,17-100]	95,55 [85,14-100]	90,9 [69,37-100]	88 [73,25-100]	88,89 [77,23-100]
Equipo PET	26,32 [3,88-48,75]	80 [34,94-100]	100 [96,43-100]	100 [87,50-100]	93,33 [77,38-100]	94,74 [82,06-100]
Equipo PET/TAC	47,06 [20,39-73,73]	75 [38,74-100]	88,89 [62,80-100]	85,71 [52,65-100]	80 [50,21-100]	82,35 [61,29-100]

Tabla R16. Resultados de validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG para la determinación de afectación ganglionar N1 en la estadificación prequirúrgica

En tantos por ciento	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Incluyendo los FN no confirmados						
Global	42,50 [25,93-59,07]	58,82 [32,49-85,16]	95,65 [85,14-100]	90,91 [69,37-100]	75,86 [58,56-93,16]	80 [66,35-93,65]
Equipo PET	33,33 [10,79-55,88]	57,14 [13,34-100]	100 [96,43-100]	100 [87,50-100]	82,35 [61,29-100]	85,71 [68,37-100]
Equipo PET/TAC	52,63 [27,55-77,71]	60 [24,64-95,36]	88,89 [62,80-100]	85,71 [52,65-100]	66,67 [35,83-97,51]	73,68 [51,25-96,12]

La valoración de la afectación ganglionar regional mediante tomografía de positrones con FDG no mostró signos de afectación locorregional (N1) en el 76,2% (32/42), se informó como positivo en el 21,4% (10/42) no concluyente en el 2,4% (1/42) (tabla R17). El valor medio del SUVmax medido fue de $1,59 \pm 3,37$ [0-12,89]. Si se correlaciona con el resultado histológico el SUVmax medio fue $3,03 \pm 3,67$ en las lesiones malignas y $0,56 \pm 2,68$ en lesiones benignas.

Tabla R17. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET y PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	32	76,2
N1	9	21,4
No concluyente	1	2,4
Total	42	100

Al excluir los pacientes sin confirmación histológica de afectación ganglionar, la correlación de los resultados de la tomografía de positrones con FDG con los de la AP, o la evolución clínico-radiológica de los pacientes mostró la presencia de 10 verdaderos positivos, 22 verdaderos negativos, 1 falso positivo, y 3 falsos negativos.

Lo que determina que los valores de validez diagnóstica, resumidos en la tabla R15, fueran: S: 76,92% [IC₉₅ 50,17-100), E: 95,65% [IC₉₅ 85,14-100],

VPP: 90,91% [IC₉₅ 69,37-100], VPN: 88% [IC₉₅ 73,26-100], PD: 88,89% [IC₉₅ 77,23-100].

El paciente FP (paciente 28), la AP demostró que se trataba de una colecistitis granulomatosa con afectación ganglionar locorregional inflamatoria.

Los tres FN se correspondieron con pacientes que tenían confirmación histológica de afectación ganglionar metastásica, que se situaban muy cerca del tumor primario (pacientes 14, 36) o adyacente a la infiltración metastásica (paciente 35). Adicionalmente y como se ha comentado con anterioridad, los dos primeros casos eran diabéticos y en el primero la exploración se realizó en condiciones de hiperglucemia importante (240 mg/dl). En ninguno de los dos pacientes que se hicieron con PET/TAC (pacientes 35, 36), se visualizaron adenopatías de tamaño significativo.

Al analizar los resultados de validez diagnóstica de la afectación ganglionar mediante subgrupos, se observa que para los estudio mediante el *equipo PET dedicado* se obtiene una S: 80% [IC₉₅ 34,94-100], una E: 100% [IC₉₅ 96,43-100], un VPP: 100% [IC₉₅ 87,50-100], un VPN: 93,33% [IC₉₅ 77, 38-100] y una PD: 94,74% [IC₉₅ 82,06-100] (tabla R15).

En el caso del grupo de estudios con *equipo híbrido PET/TAC* resultó una S: 75% [IC₉₅ 38,74-100], una E: 88,89% [IC₉₅ 45,18-100], un VPP: 85,71% [IC₉₅ 52,65-100], un VPN: 80% [IC₉₅ 50,21-100] y una PD: 82,35% [IC₉₅ 61,29-100] (tabla R15).

Si este análisis se realiza incluyendo los pacientes sin confirmación histológica, que fueron excluidos en el análisis anterior (pacientes 9, 10, 27, 30, 31, 32), los resultados de validez diagnóstica obtenidos, que se encuentran resumidos en la tabla R16, son los siguientes: global (S: 58,82% [IC₉₅ 32,49-85,16], E: 95,65% [IC₉₅ 85,14-100], VPP: 90,91% [IC₉₅ 69,37-100], VPN: 75,86% [IC₉₅ 58,56-93,16], PD: 80% [IC₉₅ 66,35-93,65]), grupo PET-FDG (S: 57,14% [IC₉₅ 13,34-100], E: 100% [IC₉₅ 96,43-100]; VPP: 100% [IC₉₅ 87,50-100], VPN: 82,35% [IC₉₅ 61,29-100], PD: 85,71% [IC₉₅ 68,37-100]) y grupo PET/TAC-FDG (S: 60,00% [24,64-95,36], E: 88,89% [62,80-100], VPP: 85,71% [52,65-100], VPN: 66,67% [35,83-97,51], PD: 73,68% [51,25-96,12]). Estos resultados son discretamente inferiores a los obtenidos cuando se excluyen los

pacientes sin confirmación histológica, pues aumentan en número de falsos negativos y además penaliza en mayor medida al subgrupo de pacientes estudiados mediante PET/TAC (ya que la mayoría de estos pacientes fueron estudiados con equipo híbrido).

3.3.1.3. Validez diagnóstica en metástasis

La tomografía de positrones evidenció (véase tabla R18) enfermedad metastásica en un 42,8% (18/42), fue no concluyente en el 2,4% (1/42) y no mostró afectación metastásica en 54,8% (23/42) de los pacientes. De los estudios con afectación tumoral metastásica el 16,7% (3/18) eran afectación ganglionar a distancia regional, el 50% (9/18) eran afectación hepática, el 22,2% (4/18) mostraron diseminación sistémica y un 11,1% (1/18) evidenciaron implantes peritoneales.

Tabla R18. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET / PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje	
Negativo	23	57,1	
No concluyente	1	2,4	
Metástasis	18	40,5	
Ganglionar regional	3	7,1	16,7
Hepática	9	21,4	50
Implante peritoneal	2	4,8	11,1
A distancia	4	9,5	22,2
Total	42		

El SUVmax medio medido fue de $3,17 \pm 5,38$ [0-24,64]. Para lesiones malignas $6,11 \pm 6,33$ [0-24,64], mientras que para lesiones benignas el SUVmax medio fue de $0,91 \pm 2,82$ [0-13,19].

Al contrastar los resultados de la tomografía de positrones con los de la AP, o la evolución clínica de los pacientes, nuestra serie completa mostró la existencia de 14 VP, 22 VN, 2FN y 4 FP. Los resultados derivados del análisis de validez diagnóstica para la determinación de la utilidad de la tomografía

positrones con FDG en la valoración de la enfermedad metastásica derivada se resumen en la tabla R19.

Tabla R19. Resultados de validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG para la determinación de afectación metastásica en la estadificación prequirúrgica

En tantos por ciento	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Global	38,10 [22,22-53,97]	87,50 [68,17-100]	84,62 [68,82-100]	77,78 [55,79-99,76]	91,67 [78,53-100]	85,71 [73,94-97,49]
Equipo PET	28,57 [26,07-31,07]	66,67 [58,10-75,23]	86,67 [83,23-90,10]	66,67 [58,10-75,23]	86,67 [83,23-90,10]	80,95 [78,47-83,44]
Equipo PET/TAC	47,62 [23,88-71,36]	100 [95-100]	81,82 [54,48-100]	83,33 [58,08-100]	100 [94,44-100]	57,14 [33,60-80,69]

Si se consideran de modo exclusivo los pacientes estudiados mediante *equipos PET dedicados*, la estadificación prequirúrgica de los pacientes con CV para determinar la existencia de enfermedad metastásica mostró (VP 4, VN 13, FN 2, FP 2) una S: 66,67% [IC₉₅ 58,10-75,23], E: 86,67% [IC₉₅ 83,23-90,10], VPP: 66,67% [IC₉₅ 58,10-75,23], VPN: 86,67% [IC₉₅ 83,23-90,10] y PD: 80,95% [IC₉₅ 78,47-83,44].

En el subgrupo de estadificación prequirúrgica con *equipos híbridos PET/TAC-FDG* la validez diagnóstica (10 VP, 9 VN, 2FP) obtuvo una S: 100% [IC₉₅ 95-100]), E: 81,82% [IC₉₅ 54,48-100], VPP: 83,33% [IC₉₅ 58,08-100), VPN: 100% [IC₉₅ 94,44-100] y PD: 90,48% [IC₉₅ 75,54-100]).

3.3.2. Grupo estadificación postquirúrgica

En este subgrupo de pacientes el 66,7% (8/12) estudios se realizaron con un tomógrafo PET dedicado mientras que el 33,3% (4/12) fue con un equipo híbrido PET/TAC, dado el escaso número de pacientes se justifica que no se realice un análisis por subgrupos de equipamiento.

El tiempo medio transcurrido entre el estudio PET y la cirugía fue 8,4±6,5 [3-17].

Respecto a las técnicas de imagen el tiempo medio transcurrido entre ellas, en relación a la ecografía y la PET fue de 5,8± 3,2 días [0-10] y de 6,3± 4,6 días [3-16] respecto al TAC.

3.3.2.1. Validez diagnóstica afectación local

En el 75% (9/12) de los estudios no se observan hallazgos patológicos que sugieran malignidad, mientras que en el 25% (3/12) se obtuvo un resultado positivo (tabla R20).

Tabla R20. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET y PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	9	75
Positivo	3	25
Total	12	100

El valor medio del SUVmax medido fue de $2,74 \pm 3,26$ [0,3-10,69].

La correlación de los resultados de la tomografía de positones con la AP mostró la existencia de 4VP, 7VN, 1FN. Lo que determina una S: 80% [IC₉₅ 34,94-100], E: 100% [IC₉₅ 92,86-100], VPP: 100% [IC₉₅ 87,50-100], VPN: 87,50% [IC₉₅ 58,33-100] y PD: 91,67% [IC₉₅ 71,86-100] (tabla R21).

El único FN (paciente 45) el SUVmax medido fue de 1,46 y la histología demostró la presencia de un adenocarcinoma de bajo grado con infiltración nodular bifocal hepática por contigüidad y una adenopatía metastásica, sus marcadores tumorales eran positivos (CEA y CA19.9).

Tabla R21. Validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG para la determinación de afectación tumoral en la estadificación postquirúrgica de pacientes con diagnóstico incidental de cáncer de vesícula

En tantos por ciento	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Local	41,67 [9,61-73,73]	80 [34,94-100]	100 [92,86-100]	100 [87,50-100]	87,50 [58,33-100]	91,67 [71,86-100]
Ganglionar	50 [45,66-54,34]	50 [41,42-58,58]	100 [91,67-100]	100 [83,33-100]	55,57 [60,92-72,41]	75 [70,68-79,32]
Metástasis	58,33 [54- 62,67]	57,14 [49,78-64,51]	100 [90-100]	100 [87,50-100]	62,50 [56,05-68,95]	75 [70,68-79,32]

3.3.2.2. Validez diagnóstica afectación ganglionar

El 75% (9/12) de los estudios de tomografía de positrones con FDG no mostraron afectación ganglionar. El 25% (3/12), fue positivo para afectación (tabla R22).

El valor medio de SUVmax medido fue de $0,86 \pm 1,58$ [0-4].

Tabla R22. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET y PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	9	75
Positivo	3	25
Total	12	100

La correlación con AP o la evolución de los pacientes demostró 3 VP, 6VN, 3FN. Lo que determina que la validez diagnóstica (tabla R21) resultante sea: S: 50% [IC₉₅ 41,42-58,58], E: 100% [IC₉₅ 91,67-100], VPP: 100% [IC₉₅ 83,33-100], VPN: 66,67% [IC₉₅ 60,92-72,41] y PD: 75% [IC₉₅ 70,68 -79,32] (tabla R21).

Los 3 FN contaban con confirmación histológica de afectación ganglionar (pacientes 43, 45, 49). En todos los casos los pacientes fueron estudiados mediante tomógrafo PET dedicado. En ninguno de los tres casos las técnicas de imagen convencional pusieron en evidencia la presencia de afectación metastásica.

3.3.2.3. Validez diagnóstica afectación metastásica

El 58,3% de los estudios con FDG demostraron enfermedad tumoral metastásica (7/12), mientras que no evidenció enfermedad en el 41,7% restante (5/12). De los estudios positivos el 42,8% (3/7) era afectación a distancia, el 28,6% (2/7) eran afectación ganglionar regional, el 14,3% (1/7) por afectación hepática y otro 14,3% por implante peritoneal (1/7) (tabla R23).

El valor medio de SUVmax medido fue de $2,32 \pm 3,29$ [0-9,50].

Tabla R23. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET / PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje	
		Parcial	Global
Negativo	5		41,7
Metástasis	7		58,3
Ganglionar regional	2	28,6	
Hepática	1	14,3	
Implante peritoneal	1	14,3	
A distancia	3	42,8	
Total	12		100

La correlación con AP o la evolución de los pacientes demostró 5 VP, 4VN, 3FN. Lo que condiciona que la validez diagnóstica resultante sea: S: 57,14% [IC₉₅ 49,78-64,51], E: 100% [IC₉₅ 90-100], VPP: 100% [IC₉₅ 87,50-100], VPn: 62,50% [IC₉₅ 56,05-68,95] y PD: 75% [IC₉₅ 70,68-79,32] (tabla R21).

Los 3 FN (pacientes 42, 45 y 49) contaban con confirmación histológica (afectación ganglionar interaortocava, implante hepático y ganglionar, y ganglionar retroperitoneal). En todos los casos los pacientes fueron estudiados mediante tomógrafo PET dedicado. En ninguno de los tres casos las técnicas de imagen convencional pusieron en evidencia la presencia de afectación metastásica.

3.3.3. Grupo recidiva

El tiempo medio transcurrido entre el estudio de tomografía de positrones con FDG y la cirugía fue de 325,3±86,4 días [206-479]. Respecto a las técnicas de imagen, el tiempo medio transcurrido entre ellas, en relación a la ecografía y la tomografía de positrones fue de 19,5±6,3 días [15-24] y de 29,6±15,9 días [15-66] respecto a la TAC.

El 87,5% (7/8) de los estudios se realizaron con un tomógrafo PET dedicado y el 12,5% con un equipo híbrido PET/TAC (1/8).

3.3.3.1. Validez diagnóstica afectación local

El 75% de los estudios de tomografía de positrones FDG fueron negativos (6/8), y positivos en el 25% restante (2/8) (tabla R24).

El SUVmax medio medido en el locus del lecho vesicular fue de $2,93 \pm 2,95$ [0,90-9,80].

Tabla R24. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET y PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	6	75
Positivo	2	25
Total	8	100

La correlación con los resultados histopatológicos o la evolución clínico-radiológica de los pacientes mostró la existencia de 6VN y 2 VP. De lo que se obtiene una S: 100% [IC₉₅ 75-100], E: 100% [IC₉₅ 91,67-100], VPP: 100% [IC₉₅ 75,-100], VPN: 100% [IC₉₅ 91,67-100] y PD: 100% [IC₉₅ 93,75-100] (tabla R25).

Tabla R25. Resultados de validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG para la determinación de afectación tumoral en los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula y sospecha de recidiva

En tantos por ciento	Prevalencia enfermedad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
local	25 [18,57-31,43]	100 [75-100]	100 [91,67-100]	100 [75-100]	100 [91,67-100]	100 [93,75-100]
metástasis	50 [43,54-56,46]	100 [87,50-100]	100 [87,50-100]	100 [87,50-100]	100 [87,50-100]	100 [93,75-100]

3.3.3.2. Validez diagnóstica afectación ganglionar

La determinación de la validez diagnóstica para la capacidad de la tomografía de positrones con FDG en el grupo de pacientes con sospecha de recurrencia de CV carece de sentido, toda vez que todo paciente intervenido con sospecha de lesión tumoral se somete a una linfadenectomía cuanto menos local sino locorregional, lo que implica la resección y desaparición del

nivel N1. Como se mencionó en el apartado 3.3 de la Introducción de esta memoria, cualquier afectación ganglionar más allá de N1 se considera metástasis.

3.3.3.3. Validez diagnóstica afectación metastásica

Como se muestra en la tabla R26, el 50% de los estudios de tomografía de positrones con FDG fueron negativos (4/8) para la detección de enfermedad metastásica, y positivos en el 50% restante (4/8). De éstos el 75% lo eran por afectación ganglionar (3/4) (pacientes 54, 56, 58) y un 25% por afectación hepática (1/4) (paciente 55).

El SUVmax medio de las lesiones medidas fue de $2,23 \pm 2,52$ [0-6,30].

Tabla R26. Resultados de estudio de tomografía de positrones con FDG

PET / PET/TAC	Frecuencia	Porcentaje	
		Parcial	Global
Negativo	4		50
Metástasis	4		50
Ganglionar regional	3	75	
Hepática	1	25	

La correlación clínico-radiológica con los resultados de la PET FDG de los pacientes mostró la existencia de 4VP y 4VN. Lo que condiciona un precisión diagnóstica del 100% [93,75-100] (S: 100% [87,5-100], E: 100% [87,5-100], VPP: 100% [87,5-100], VPN: 100% [87,5-100])(véase tabla R25).

3.3.4. Análisis de utilidad

La principal aportación del empleo de la tomografía de positrones con FDG en el estudio de CV en lo referente al impacto clínico de su uso, asienta fundamentalmente en la detección de enfermedad metastásica no conocida previamente. Esta situación se ha producido en un 45,2% (28/62) de la totalidad de nuestros pacientes. Excluyendo los pacientes con enfermedad benigna esta proporción asciende a un 66,7% (28/42). En el subgrupo de pacientes de *estadificación prequirúrgica* fue de un 72,7% (16/22), en el de *estadificación postquirúrgica* 66,7 % (8/12) y en el diagnóstico de sospecha de *recurrencia* del 50% (4/8).

En nuestra serie, del grupo de pacientes de *estadificación prequirúrgica* la PET o la PET/TAC-FDG demostró enfermedad metastásica en 87,5% (14/16) de los pacientes afectados. De estos, en el 42,8% (6/14) de los pacientes la tomografía de positrones evidenció lesiones no sospechadas y que tampoco fueron visualizadas por la ecografía o la TAC, que condujeron a un cambio en la actitud terapéutica: evitando la cirugía en 3 pacientes (casos 10,11 y 32), confirmando con la cirugía la existencia de una metástasis hepática no sospechada (pacientes 18 y 20), indicando una cirugía paliativa con colocación de una endoprótesis (paciente 32). Especialmente interesante resulta el caso número 20 que se trataba de una paciente con antecedentes de cáncer de mama en remisión que inició una elevación progresiva del CA 19.9, lo que motivó la realización de un estudio de PET/TAC con FDG, ante la ausencia de signos de enfermedad por otras técnicas de imagen. La PET/TAC-FDG mostró la existencia de una masa endoluminal vesicular hipermetabólica (SUVmax 5,08) (Figura R6.A), que se informó como sospechosa de malignidad considerando la posibilidad de una segunda neoplasia primaria de localización vesicular. La ecografía y la TAC sugirieron la naturaleza benigna del proceso. En el seguimiento clínico la paciente inició un cuadro de molestias en hipocondrio derecho que pasó a ser evaluado por el Servicio de Cirugía, que dados los antecedentes solicitó un nuevo PET/TAC-FDG, en el que se visualizaba como la lesión vesicular había crecido en intensidad y tamaño, y adicionalmente se observaba una adenopatía sospechosa pericística, y múltiples foco en hilio hepático, y región paracava adyacente así como un

foco capsular hepático posterior, altamente sospechosas de diseminación tumoral de CV. La cirugía confirmó la naturaleza maligna de los hallazgos, así como su origen vesicular (Figura R6.B).

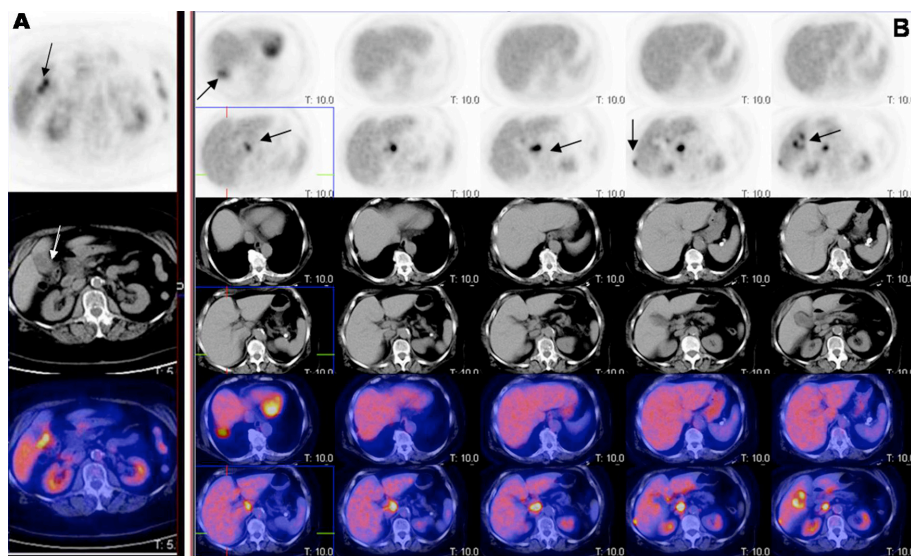


Figura R6. Estudios PET/TAC FDG de la paciente 20. A. imagen axial de PET-FDG, TAC y fusión que muestran en foco hipermetabólico en la pared vesicular y el engrosamiento parietal en el primer estudio. B. Estudio PET/TAC-FDG a los 4 meses del primero. Imágenes axiales de PET-FDG, TAC y fusión en la que se evidencia la presencia de un hipermetabolismo vesicular heterogéneo, con extensión hacia hilio, y región retroperitoneal paracava, y por detrás del hígado, con alteraciones estructurales asociadas compatibles con neoplasia vesicular con diseminación ganglionar y peritoneal metastásica. Extraído de Ramos-Font C, et al [165].

En los 8 pacientes restantes, la tomografía de positrones mostró hallazgos concordantes con los observados por el resto de técnicas de imagen, detectándose una marcada extensión de la enfermedad. En todas ellas se contraindicó la cirugía con intención curativa (pacientes 15,19,26,31,33 y 40) o se procedió con tratamientos paliativos (pacientes 27 y 35). En todos los casos los pacientes fallecieron como consecuencia de su proceso tumoral primario en un corto periodo de tiempo.

En el grupo de pacientes de *estadificación postquirúrgica* la PET o la PET/TAC-FDG evidenciaron la presencia de enfermedad metastásica no sospechada en el 41,6% del total de los pacientes (5/12) y en el 62,5% de los pacientes (5/8) en los que se demostró la presencia de enfermedad

metastásica. En 3 casos se contraindicó la reintervención con intención curativa aun cuando la ecografía o la TAC no evidenciaban lesiones que sugirieran afectación tumoral metastásica, iniciándose tratamiento paliativo (pacientes 44,48 y 52). Por lo que la tomografía de positrones cambió la actitud terapéutica en el 37,5% de los pacientes (3/8). En un caso (paciente 51) la PET/TAC-FDG mostró la presencia de 3 implantes peritoneales no visualizados por otras técnicas, que se confirmó histológicamente y el paciente se encuentra actualmente en tratamiento quimioterápico. En un caso (paciente 43) tanto la PET-FDG como la TAC mostraron afectación hepática que se confirmó histológicamente con una laparotomía exploradora.

En el grupo de pacientes con *sospecha de recurrencia* la tomografía de positrones con FDG evidenció enfermedad metastásica en cuatro pacientes, uno de los cuales presentaba elevación de marcadores con TAC negativo y la PET evidenció la existencia de un implante peritoneal (paciente 54) lo que condujo a iniciar tratamiento quimioterápico. Otro paciente (paciente 55) presentaba lesiones hepáticas dudosas en la TAC, y la PET-FDG evidenció la presencia de una lesión hepática única en segmento V, por el que se indicó tratamiento quirúrgico, fue resecada y se confirmó el diagnóstico de sospecha. En otro caso (paciente 59) la PET-FDG se realizó para valorar la respuesta de una metástasis hepática tratada, la PET-FDG mostró la presencia de múltiples lesiones hepáticas y peritoneales, que condujo a la abstención terapéutica con intención curativa hacia un tratamiento paliativo. En el otro caso (paciente 56), tanto las TICs como la PET-FDG mostraron enfermedad metastásica hepática. Adicionalmente la PET-FDG evidenció la presencia de adenopatías metastásicas. La cirugía paliativa confirmó la presencia de enfermedad hepática diseminada, aunque no se pudo confirmar la afectación ganglionar metastásica. Si bien no modifica la actitud clínica la PET evidenció un mayor número de lesiones. Por tanto, la tomografía de positrones cambia la actitud terapéutica en el 75% de los pacientes de este grupos (3/4).

V. Discusión

Como ya se ha comentado en la sección de introducción, el CV es un tumor de escasa incidencia. Este hecho condiciona que no exista una literatura científica abundante al respecto que es aún más escasa en lo concerniente al estudio de la utilidad de la tomografía de positrones con FDG. A diferencia de lo que acontece en otras patologías tumorales del tubo digestivo, en donde la prueba diagnóstica parece tener una indicación precisa, pudiera considerarse que el papel de la tomografía de positrones en el CV aún no ha sido determinado de modo concluyente. Pese a ello, la Agencia Americana Medicare recientemente contempla la realización de este tipo de estudios tanto en la estadificación del proceso neoplásico como en el seguimiento de la enfermedad [166]. Una excelente aportación en este sentido la constituyen las recomendaciones de Tsukada [50] en el 2008, en las que, aún reconociendo la limitada evidencia que existe actualmente en el empleo de la tomografía de positrones en el estudio del CV, propone su uso tanto en la fase de diagnóstico como de estadificación de esta entidad y argumentan de forma sólida su empleo en cada situación.

La ausencia de información, aún más severa en el año 2002 cuando se inició este trabajo, y unos resultados puntuales alentadores, nos animaron en su día a determinar la utilidad de la PET-FDG en este tipo de neoplasias. Nuestra primera serie [151], analizaba los resultados preliminares del empleo de este procedimiento en la valoración de lesiones vesiculares sospechosas de CV. Previo a nuestro trabajo, existía únicamente una serie publicada en 2003 por el grupo de Koh y cols [146], que analizaba este mismo aspecto. Si bien es cierto, existían varios estudios que determinaban la utilidad de la tomografía de positrones en los tumores de vías biliares en general [148,149,167]. Con posterioridad a esta fecha, han surgido nuevas publicaciones de otros grupos en las que se evaluaba la técnica en situaciones similares, tanto tumores de vías biliares en general como específicamente el CV. Además, a lo largo de este tiempo se han producido significativas innovaciones tecnológicas importantes en lo que al equipamiento de la tecnología PET se refiere, fundamentalmente la aparición de equipos híbridos PET/TAC. Estos dos hechos y el mantenimiento de un espíritu crítico sistemático basado en el

método científico, nos indujo a continuar y abordar la serie de estudio hasta la actualidad en los términos que conforman esta memoria.

La estructura de la discusión de este trabajo se basa en aspectos relacionados con la validez interna, que hacen referencia a la calidad del diseño del estudio y de la consistencia de sus resultados, así como expresión de sus sesgos y limitaciones, y con la validez externa, que atañe al grado en que nuestros resultados pueden ser extrapolables a otras poblaciones y entornos asistenciales diferentes al propio de estudio.

El **diseño** del presente trabajo parte de una cohorte prospectiva, con el objetivo de determinar la validez diagnóstica de la tomografía de positrones en el CV en el contexto de la aplicación clínica de este procedimiento diagnóstico en la práctica diaria, por lo que puede considerarse como una serie de casos. Dado el algoritmo habitual de diagnóstico de esta entidad, no se ha pretendido (ni metodológicamente sería factible mediante este diseño) un análisis comparativo con las otras técnicas de imagen implicadas en el estudio de CV. La escasa frecuencia de esta patología nos invitó a emplear este modelo de investigación considerándolo como el más adecuado para la obtención de resultados en términos de validez y utilidad. Estas dificultades no son más que la tónica habitual en esta nosología, razón por la cual las series de casos, ya sean prospectivas o retrospectivas, ha sido el diseño más utilizado en los estudios disponibles en la literatura afín [146,147,151,157,168-174], cuyos aspectos metodológicos se exponen de modo resumido en la tabla D1.

La **población de estudio** incluida, al igual que el diseño del mismo, también ha estado condicionada por la escasa frecuencia, tanto en términos de incidencia como de prevalencia, de esta entidad, desestimándose la realización de aleatorización en la selección de los pacientes. De este modo, se ha realizado un reclutamiento secuencial exhaustivo, si bien en base a criterios de inclusión estrictos, a fin de asegurar la mayor población posible.

Aunque "a priori" el estado general del paciente no se ha considerado un criterio de exclusión, en la práctica, un marcado deterioro del paciente

que no permitiera la realización de la exploración o que desestimara, habitualmente por la extensión de la enfermedad, el empleo de una actitud terapéutica agresiva, se ha concretado en la práctica como un criterio de “no inclusión”. En ambos casos se podría considerar la existencia de un sesgo de selección, por parte del clínico que solicita la exploración.

Otra fuente potencial de este sesgo de selección ha sido la propia evaluación del trabajo. A lo largo de los 7 años de su desarrollo, en función de los resultados preliminares obtenidos por el mismo, la inclusión progresiva de la tomografía de positrones con FDG en el algoritmo de diagnóstico de estos pacientes ha determinado una mayor selección de pacientes por parte del clínico. De este modo, al inicio de nuestra serie, la probabilidad pre-test de la exploración era inferior a la actual, es decir, se incluía una mayor proporción de enfermedades benignas demostradas tras la cirugía. Cabría pues plantearse la existencia de una curva de aprendizaje y una optimización concomitante en el empleo de los recursos diagnósticos.

Es importante recordar en este punto que la población incluye exclusivamente pacientes con sospecha o confirmación histológica de CV, al igual que otras series revisadas [146,151,157,171,173]. Sin embargo, cabe indicar que la mayoría de los grupos incluyen al CV en series relativamente amplias referidas a la patología neoplásica de vías biliares [147,168-170,172,174] y dentro de éstas, realizan la agrupación específica para el CV. Habitualmente en dichos trabajos el subgrupo de pacientes con CV es muy inferior comparado con el grupo de pacientes con patología tumoral de vías biliares (tabla D1). Evidentemente, hay una doble razón para este hecho, de un lado, clínicamente el CV comparte una gran proporción de características comunes con otras neoplasias de la vía biliar y por otro lado, tácitamente se obtiene un incremento en el tamaño de la población de estudio. De cualquier modo, para la comparación de nuestros resultados con los procedentes de estos trabajos se extrajo, en todos los casos en los que fue posible, la información referente específicamente a la patología vesicular.

Tabla D1. Resumen de series publicadas que evalúan la utilidad de la tomografía de positrones con FDG en el caso de lesiones vesiculares malignas

Autor	Tipo de estudio	Pacientes* PET o PET/TAC	Hombre/ Mujer	Edad (rango)	Estadio					Tipo histológico				
					0	pT1	pT2	pT3	pT4	IIIA	IV	Otro	Adenocarcinoma	
Anderson [147,167]	Retrospectivo 7 años	14 (50)	8/6	65 (54-77)	4	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Corvera [168]	Retrospectivo 03-2001/10-2003	31 (126)	66/60	62 (23-84)	0	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Furukawa [169]	Prospectivo 11-2002/07-2005	18 (72)	37/27	69 (46-84)	8	6	30	13	2	--	5	--	--	64
Koh [146]	Prospectivo 01-2000/ 09-2001	16	7/9	68,3 [52-83]	8	---	--	--	--	--	--	--	--	8
Nishiyama [157]	Retrospectivo 08/2002-08/2005	32	12/20	69,9 (34-83)	9	--	--	--	--	--	--	--	--	23
Oe [170]	Retrospectivo 11/01-08/06	12	8/4	67,7 (57-83)	9	---	---	--	--	--	--	--	--	3
Petrowsky [171]	Retrospectivo 01-2001/03-2005	14 (61)	31/30	64 (35-81)	9	--	--	--	--	--	--	--	--	52
Rodríguez [151]	Prospectivo 02/2002-03/2003	16	5/11	67,75 (51-83)	11	--	--	--	--	--	--	--	1 mucinoso	4
Shukla [172]	Retrospectivo 12/2006-10/2007	24	8/16	45.3±11,4	0	7	12	5	--	--	--	--	--	--
Wakabayashi [173]	Retrospectivo 4 años	10 (30)	15/15	70,6	2	--	--	--	--	--	--	--	--	--

* Entre paréntesis población total de la serie

También es de interés señalar que nuestra serie prospectiva contiene tanto población con patología neoplásica como población con patología benigna de vesícula biliar, al incluir la tomografía de positrones de modo preoperatorio. Este abordaje, que intenta responder una problemática clínica inmediata, ha sido el empleado por la mayoría de los grupos que han investigado en este tema, a excepción de dos [169,173], que realizan una revisión retrospectiva de una cohorte prospectiva de pacientes con CV conocidos, en los que se plantea una re-estadificación de la enfermedad con vistas al tratamiento quirúrgico.

Para nuestro conocimiento, y hasta el momento, los 62 pacientes de este estudio conforman la serie más larga de pacientes evaluados mediante PET o PET/TAC-FDG ante la sospecha de una lesión de vesícula biliar de etiología maligna.

Epidemiológicamente nuestra población de estudio no presenta diferencias en cuanto a la media de edad del pico de incidencia de la población afecta de CV respecto a lo ya conocido para este tipo de tumores, tanto a nivel mundial, nacional, como regional [6-9]. La media de edad de nuestra serie se sitúa dentro de la séptima década de la vida y coincide con el resto de las series publicadas [146,147,151,157,168-174] (tabla D1).

En cuanto a la proporcionalidad por sexos, en nuestro grupo, existe un cierto predominio del sexo femenino, tendencia que se mantiene respecto a nuestra serie inicial [151]. La razón mujer-hombre es de 1,2, por debajo de los resultados epidemiológicos reflejados en la literatura [6-9]. Si se analiza la evolución de la tasa de incidencia, en España en el periodo 1997-2000 esa razón era de 2,2 y se ha reducido a 1,8 en el periodo 1998-2002. Este descenso pudiera verse corroborado tanto en la tendencia de nuestra serie como en el resto de las consultadas (tabla D1). En ellas la diferencia entre sexos no es tan marcada y contrariamente parece existir una igualdad o un cierto predominio masculino. Esta observación sugiere una tendencia a la desaparición de las diferencias por sexo en lo que a la incidencia de este tipo de neoplasias se refiere, aunque tal aseveración requeriría de estudio epidemiológico específico.

Histológicamente el subtipo histológico tumoral predominante fue el adenocarcinoma (78,6% con confirmación histológica). Esta distribución coincide tanto con los datos epidemiológicos generales consultados, [32] como con lo referido en la mayoría de las series similares a la nuestra (tabla D1).

Clínicamente los pacientes de este estudio manifestaron un cuadro de dolor en hipocondrio derecho (presente en 81% del grupo de estadificación prequirúrgica y en el 66,7% del grupo de estadificación postquirúrgica), náuseas (50% y 25%) y vómitos (26,2% y 8,3%). Si bien, la mayoría de las series revisadas no hacen mención a estos aspectos, tampoco nos sorprende este hecho, dada la relativa inespecificidad de dichas manifestaciones [3,50,175-177], conocida clásicamente desde los tratados de medicina interna, y que son indistinguibles de otros procesos benignos que asientan en hipocondrio derecho [50].

La inespecificidad en la sintomatología también puede hacerse extensiva a los cambios bioquímicos. En nuestra serie, una elevación significativa de los niveles de bilirrubina se evidenció en el 25% de los pacientes, de los que en el 70% la anatomía patológica confirmó la malignidad de la lesión. Si bien es cierto, suponen el 53% de nuestros pacientes con CV, lo que vuelve a incidir en la inespecificidad de los parámetros bioquímicos para realizar un diagnóstico diferencial entre malignidad o benignidad. Coincidimos con lo propuesto por algunos autores [48,178-180] en que la aparición, tanto clínica como analítica, de un cuadro de ictericia obstructiva o la presencia de un síndrome constitucional y marcadores de daño hepático deben ser considerados como un indicador indirecto de enfermedad avanzada [11].

Algunos autores [157, 181] han expuesto la posible relación entre la validez diagnóstica de la tomografía de positrones con FDG con las alteraciones bioquímicas de los marcadores inflamatorios sugerentes de enfermedad avanzada. Los aspectos referentes a esta relación en nuestro trabajo se comentan posteriormente en el análisis de validez diagnóstica.

Existe cierto consenso en la consideración de que no existen **marcadores tumorales** específicos del CV [50, 52,182-185]. Probablemente esta inespecificidad sea la razón de su no inclusión como variable de estudio

en ninguna de las series consultadas. Tan sólo los grupos de Petrovsky y cols. [172] y Shukla [173], mencionan la determinación del CA 19.9 como marcador tumoral, pero no hay información explícita ni sobre los resultados de los mismos, ni su posible relación con los ofrecidos por la tomografía de positrones. Nuestros hallazgos en este sentido apoyan estas opiniones.

En nuestra serie, la determinación de **alfa-fetoproteína** resultó negativa en todos los casos de los grupos de diagnóstico y estadificación pre- o postquirúrgica de CV. En el subgrupo de pacientes con sospecha de recidiva sólo estaba elevada en el 50% de los pacientes, en consonancia con lo referido por Vij [184].

La determinación del **CEA** fue positiva en el 26,52% de los pacientes del grupo de estadificación prequirúrgica y en todos los casos con diagnóstico final de malignidad. El CEA fue positivo en el 16,7% de los pacientes del grupo de estadificación postquirúrgica y resultó positivo en el 40% de los pacientes del grupo recidiva. Nuestros resultados no son significativamente diferentes de los descritos por otros autores, aunque son discretamente inferiores a los referidos por Misra [52] y Pasanen [183] en series que abordan de modo selectivo el valor diagnóstico de las determinaciones analíticas en el CV.

La revisión de la literatura parece sugerir que la determinación de **CA 19.9** es probablemente el marcador sérico tumoral más fiable en el CV [52,182,186,187]. En nuestra serie, éste se encontraba elevado en el 47,62% del grupo de estadificación prequirúrgica, en el 41,7% de los pacientes del grupo de estadificación postquirúrgica y en todos los pacientes del grupo recidiva (4/4). Resultados similares a los observados en nuestro grupo han sido descritos en otros trabajos de índole general acerca del CV, que refieren una elevación de este marcador entre el 40-70% de pacientes afectados [50]. En cualquier caso, y en sintonía con los resultados analíticos, observamos que no existe ningún marcador específico que pueda orientar de modo concluyente hacia el diagnóstico de CV frente a otras patologías benignas de la vesícula biliar.

En el **diagnóstico estructural por imagen** de los pacientes de nuestra serie, tal y como recomiendan la mayor parte de las Guías de Práctica Clínica

consultadas [50,105, 188], la ecografía fue el procedimiento de elección en el diagnóstico por imagen en la totalidad de los casos considerados en nuestra serie, seguida de otras técnicas con mayor resolución anatómica como la TAC o la RM.

Metodológicamente, el presente trabajo no ha sido diseñado para realizar una comparación de validez de diferentes procedimientos diagnósticos. La principal razón de ello es la falta del principio de independencia, los resultados de una prueba determinan la realización o no de otras exploraciones, y la existencia de un algoritmo previo de diagnóstico por imagen estructural al final del cual se ubica el empleo de procedimientos de imagen funcional. Este hecho condiciona por un lado una estricta selección de los pacientes estudiados mediante tomografía de positrones y por otro la imposibilidad de comparar en términos de validez los métodos de estudio utilizados. De cualquier modo, del análisis de nuestros datos se desprende una información que a nuestro juicio es relevante desde el punto de vista clínico y que nos permitimos desarrollar en los párrafos siguientes.

Para cualquier valoración de estos procedimientos existe una complicación adicional que puede resumirse con la palabra: inespecificidad. Como ya se ha comentado previamente, y nuestra serie lo refrenda, en un contexto clínico relativamente inespecífico, el especialista solicita los procedimientos de imagen con la intención de minimizar esta carencia. La problemática es que dichos procedimientos ofrecen también resultados inespecíficos. Habitualmente existe cierto consenso acerca de esta limitación diagnóstica en el CV [116], aún más acentuada en sus fases precoces. Este hecho dificulta la obtención de un informe en el que el radiólogo ofrezca, en términos definitivos, un diagnóstico de CV, a excepción de cuadros relativamente avanzados. De este modo, a efectos de análisis, pueden valorarse la presencia o ausencia de signos compatibles con un CV, pero difícilmente la suma de ellos acabarán conformando la conclusión a modo de informe de la existencia de un CV. Tampoco es habitual que dicha información se clasifique, ni en la literatura consultada, ni en la práctica clínica habitual, en términos de probabilidades alta, media o baja.

De modo genérico, nuestros resultados, que se recuerdan de modo resumido, apoyan el conocimiento ya establecido de la inespecificidad de los procedimientos de diagnóstico estructural [50,104,105,116,118]. Cabe mencionar en este punto que, frente a esta falta de especificidad, su sensibilidad los justifica como excelentes procedimientos de "screening", especialmente a la ecografía (accesibilidad, disponibilidad, coste, etc.).

En nuestra serie, exclusivamente dos pacientes afectos de un CV no mostraron cambios ecográficos sugerentes del mismo, aunque sí los mostraron en la TAC. En la mayor parte de nuestro grupo de estudio se apreció la existencia de engrosamiento de la pared (76,8%), y/o la presencia de una masa endoluminal sospechosa (40,5%). Exclusivamente la mitad de los pacientes con engrosamiento parietal (51,61%) fueron finalmente diagnosticados de una enfermedad maligna. Del mismo modo, en más de la mitad de los pacientes con masa endoluminal (59%) se apreció flujo vascular incrementado, signo que se considera asociado a malignidad [3,113]. Sin embargo, el resultado histológico demostró que 5 pacientes con masa endoluminal se correspondieron con una colecistitis y 3 de ellos tenían el flujo vascular incrementado.

En la valoración de otros signos ecográficos que se asocian con menor frecuencia a la presencia de CV, ha existido una complicación adicional, que ha sido la ausencia de información concreta en los informes consultados, de este modo, la ausencia de esta explicitación se ha interpretado como la ausencia de dicho signo. En nuestro grupo de pacientes, dichos hallazgos han sido por otra parte relativamente poco frecuentes: discontinuidad en la ecolucencia de la mucosa (38,2%), incremento en la ecogenicidad de la mucosa (35,7%) o la ecolucencia de la submucosa (11,9%) [10]. De los pacientes que presentaban alguno de estos signos ecográficos, hasta en un 40,9% el resultado histológico fue de benignidad. Del mismo modo, se describió la presencia de invasión de órganos adyacentes (26,2%) o adenopatías locorregionales (21,4%), y de ellas, el 18,18% y el 25% se comprobó la benignidad del proceso.

En el subgrupo de pacientes en estadificación postquirúrgica, la ecografía identificó una adenopatía sospechosa tan sólo en un caso, aunque la

histopatología de la pieza quirúrgica demostró afectación metastásica hasta en 5 pacientes.

De algún modo, estos resultados ahondan en el comentario previamente realizado acerca tanto de la utilidad de la ecografía en el estudio de estos pacientes como de sus limitaciones.

Una situación similar se ha observado en lo que respecta a los resultados de la TAC en el grupo de estadificación prequirúrgica. La presencia de cambios radiológicos compatibles con CV ha sido relativamente frecuente. De este modo, un 63,8% de los pacientes presentaron engrosamiento parietal o masa endoluminal (47,3%). En el caso de los primeros, en 43% se correspondió con un proceso benigno, similar al 41% de los pacientes que presentaron una masa endoluminal. Cabe resaltar, que en cuatro pacientes con neoplasia vesicular confirmada histológicamente, la TAC no identificó alteraciones, que sí se evidenciaron en la tomografía de positrones con FDG. Pese a no ser manifiestamente discrepantes, estas cifras parecen algo inferiores a las referidas por otras series [120,189-191].

Esta relativa ausencia de cambios compatibles con afectación tumoral fue algo mayor al valorar la posible afectación ganglionar, presente en el 66,67% de nuestra serie. De este subgrupo, se observó que en 58,3% la TAC no había detectado dichos cambios, con estudios informados como negativos o no concluyentes. Estos resultados están en consonancia con otras series [121, 192] y a nuestro juicio proceden fundamentalmente del criterio de positividad radiológico, basado en la detección de adenopatías de tamaño superior a los 10 mm.

En lo que se refiere a los resultados de afectación metastásica en los que el TAC fue negativo (63,89%), en tres pacientes no identificó enfermedad metastásica presente y en otros tres interpretó la presencia de afectación metastásica donde no se confirmó malignidad.

En el grupo de estadificación postquirúrgica, en el que no se identificaron adenopatías metastásicas, se evidenció la presencia de enfermedad ganglionar en 4 (33%), e identificó metástasis en 2 pacientes, donde se confirmó afectación en uno y no identificó implantes peritoneales en

otros dos pacientes. Como se comentó anteriormente, el probable origen de estos errores se deba al pequeño tamaños de las lesiones, insuficiente para ser considerado como patológico desde el punto de vista radiológico [49,104].

Si tal y como se expuso anteriormente, la valoración de los resultados de la ecografía y la TAC debe realizarse con la cautela de las limitaciones metodológicas de dicha comparación, lo debe ser aún más en el caso del empleo de la **resonancia magnética**, ya que en nuestra serie dicho procedimiento se ha empleado exclusivamente en 6 pacientes correspondientes al grupo de estadificación y en un paciente del grupo de estadificación postquirúrgica. Esta escasez de casos impide cualquier tipo de consideración en este sentido.

Nos permitimos insistir en que el diseño de nuestro trabajo no permite realizar de forma sistemática una comparación de procedimientos diagnósticos. Pese a ello, nuestros resultados coinciden con los expuestos en otros trabajos [3,49,50,104] y de algún modo acentúan la necesidad de obtener una mayor información previa a la toma de decisiones terapéuticas. Esta información evidentemente se precisa tanto en términos de cantidad, que permita una estadificación completa del paciente en lo concerniente a los criterios T, N y M, como de calidad referida a la certeza y validez en la estadificación obtenida.

Dado que es el objetivo principal de la presente tesis, nos permitimos realizar con cierto detenimiento la discusión y comentarios de los aspectos relacionados con la validez diagnóstica del empleo de la **tomografía de positrones** en el estudio del CV.

El abordaje inicial de nuestro trabajo ha pretendido aportar información en las tres situaciones clínicas en las que el diagnóstico de esta entidad presenta en la actualidad ciertas limitaciones. Esta problemática es compartida por la mayoría de los centros especializados en esta patología y contempla, de un lado, el diagnóstico y estadificación prequirúrgica de lesiones sospechosas, aspecto abordado por la mayoría de las series publicadas [146,151,157,169-172,174], y de otro, la estadificación

postquirúrgica [147,169,173], y la valoración de recurrencia [147,169,172] (tabla D2). Cabe indicar aquí ciertas peculiaridades del desarrollo de nuestro estudio que pueden resultar de interés.

En primer lugar es importante recordar que nuestro trabajo incluye estudios con equipos PET y equipos híbridos PET/TAC. Tan sólo dos de las series realizan estudios con equipos PET/TAC [172,173], mientras que el resto de los trabajos sólo utilizan equipos PET (tabla D1). Hecho lógico dado que la implantación de los equipos PET con equipos de TAC es una innovación tecnológica relativamente reciente.

De modo general los protocolos de *preparación*, dosis administrada y tiempo de reposo de los pacientes es similar tanto en nuestro trabajo como en el resto de series publicadas, un resumen de los mismos se expone en la tabla D3, y se realizan de acuerdo a las recomendaciones de las Sociedades Científicas afines [134-137]. Tan sólo Koh y cols. [146] y Wakabayashi y cols. [174] administra al paciente una dosis inferior de radiofármaco, Nishiyama [157] y Oe [171] ajustan la dosis al peso del paciente, pero en ningún caso mencionan problemas de mala calidad de la imagen, derivadas de una dosis inferior de radiofármaco a la internacionalmente consensuada.

Se recomienda la realización de los estudios de tomografía de positrones con FDG en situaciones de euglucemia [137-142], a fin de que la glucosa endógena no compita con la FDG y ésta sea captada por las células tumorales. En nuestra serie, había tres pacientes diabéticos, uno de los cuales presentaba niveles elevados de glucosa en sangre (240 mg/dl), en el que, pese a la elevada cifra de glucemia, se decidió realizar la exploración tras la valoración global de la situación clínica del paciente. En el caso de las series analizadas, tan sólo tres especifican cifras de glucosa que limiten la realización de la exploración. Nuestra serie preliminar [151] refería un nivel de 120 mg/dl de glucosa en sangre como límite inferior para la inyección de FDG. A cualquier paciente que superara esas cifras se le realizaban procedimientos como la hidratación o la administración de insulina con el fin de normalizar las cifras de glucemia. Shukla [172] establece un límite de 150 mg/dl para la no realización de la exploración.

Tabla D2. Resumen del tipo de estudio y tipo de análisis de los diferentes grupos de trabajo

Autor	Motivo de realización	Análisis
Anderson [147,167]	Estadificación postquirúrgica Sospecha de recurrencia	Sin enmascaramiento Visual
Corvera [168]	Estadificación pre y postquirúrgica Sospecha de recurrencia	Sin enmascaramiento Visual Semiquantitativo: SUVmax>2
Furukawa [169]	Estadificación prequirúrgica	Sin enmascaramiento Visual: captación por encima de la actividad tisular adyacente
Koh [146]	Estadificación prequirúrgica	Con enmascaramiento Visual: cualquier foco intenso en región vesicular mayor que hígado
Nishiyama [157]	Estadificación prequirúrgica	Sin enmascaramiento para técnicas de imagen Visual: escala de 0-3 Semiquantitativo: SUV, IR y ratio T/H precoz y tardío
Oe [170]	Diagnóstico prequirúrgico	Visual: cualquier foco mayor que la actividad hepática Semiquantitativo: SUV
Petrowsky [171]	Estadificación prequirúrgica Sospecha de recurrencia	Sin enmascaramiento Visual: cualquier foco de mayor intensidad que el tejido hepático circundante Semiquantitativo: SUVmax>3
Rodríguez [151]	Estadificación prequirúrgica	Visual: Aumento de actividad en lecho vesicular Semiquantitativo: SUVmax>2.5
Shukla [172]	Estadificación postquirúrgica	Visual
Wakabayashi [173]	Estadificación prequirúrgica	Visual: a criterio del radiólogo.

Nishiyima [154] describe que todos los pacientes tenían niveles de glucemia por debajo de 200 mg/dl, pero no explicita ninguna cifra límite como criterio de exclusión.

Tampoco hay diferencias en lo que al protocolo de *adquisición* se refiere. La obtención de imágenes de cuerpo completo está estandarizada en todos los estudios y se realizan en la mayoría de los trabajos, salvo en tres, de acuerdo a las recomendaciones de las diferentes Sociedades Científicas [134-137]. Dos de ellos adquieren un campo único de abdomen sobre la región hepato-vesicular [146,171], y uno de los estudios hace un análisis en dos tiempos, precoz y tardío [157], de modo que en las imágenes precoces realizan un estudio de cuerpo completo y en las tardías hace un estudio de la región hepato-vesicular (tabla D3). En nuestra opinión, estos aspectos carecen de "discusión", ya que, como se desprende prácticamente de los primeros estudios e incluso de nuestra experiencia inicial, una de las principales aportaciones de la tomografía de positrones en el estudio del CV es la detección de enfermedad diseminada no sospechada. Evidentemente, la detección de la misma sólo puede realizarse si se adquiere una exploración de cuerpo completo de modo reglado. A nuestro juicio, una vez que el paciente ha recibido la dosis de radiofármaco, el procedimiento adecuado es el que permita obtener la máxima información posible de la exploración. Pueden discutirse aspectos de disponibilidad y de tiempo de ocupación de equipo, que a nuestro entender no debieran ser relevantes: con los actuales equipos la colocación y adquisición del paciente para un *bed* único de hipocondrio supondría entre 5 y 10 minutos, mientras que la adquisición de cuerpo completo excepcionalmente superaría los 15 minutos. Evidentemente esta consideración no puede realizarse en el supuesto de la realización de dobles adquisiciones [157].

Tabla D3. Tabla resumen de los equipamientos y protocolos de los estudios de tomografía de positrones de las diferentes series

Autor	Equipo	Resolución Equipo (mm)	To de reposo (min)	Dosis FDG (MBq)	Exploración	To de adquisición (min)	Ayuno (horas)	Fabricante
Anderson [147,167]	PET	--	--	370	Cuerpo completo	--	4	Siemens Ecat 933 GE Advance
Corvera [168]	PET	--	60	370-455	Cuerpo completo	5	6	GE advance
Furukawa [169]	PET	7	60	200-250	Cuerpo completo	5 /1,5	4	GE advance
Koh [146]	PET	7	60	185	Abdomen	--	6	HEADTOME-IV
Nishiyama [157]	PET	4,6	62±8 146±14	3/Kg	Cuerpo completo Abdomen	3	5	Siemens Ecat Exact HR+
Oe [170]	PET	7	40-55	185-370	Abdomen	--	--	HEADTOME-IV
Petrovsky [171]	PET/TAC	7	45	370	Cuerpo completo	5	4	GE Discovery LS
Rodríguez [151]	PET	6,6	45-60	370	Cuerpo completo	5	6	Siemens Ecat exact 47
Shukla [172]	PET/TAC	3,75	60	370	Cuerpo completo	2-3	4-6	GE Discovery ST
Wakabayashi [173]	PET	4,6	60	185	Cuerpo completo	--	4	Siemens ECAT EXACT HR+

La mayoría de los grupos de investigación no emplean de modo sistemático el *análisis semicuantitativo* de las exploraciones (véase tabla D2) y aquellos que sí lo emplean lo hacen en base al valor del SUVmax. En la actualidad no existe consenso acerca de la utilidad del mismo, o del nivel de corte del valor del SUVmax para definir la malignidad o benignidad de un proceso de modo general y aún menos en lo concerniente, en concreto, al CV.

Como puede apreciarse en la tabla D2, existe cierta variación en el punto de corte recomendado por los diferentes autores. Especialmente interesante resulta el estudio de Nishiyama y cols. [157], que determinan el valor de SUV precoz y tardío calculando un índice de retención (IR), y un índice respecto a la actividad hepática para correlacionarla con la benignidad o malignidad de las lesiones.

Si en nuestro estudio atendemos exclusivamente a los pacientes en estadificación prequirúrgica, el promedio del valor de SUVmax ha mostrado ser significativamente diferente entre los pacientes con patología benigna ($3,42 \pm 3,3$) y CV ($6,14 \pm 2,89$). Si bien este valor ha sido relativamente alto ($6,14$, para tumor primario, y $5,28$ para la afectación metastásica), la cifra más elevada de SUVmax ha procedido de una exploración falsamente positiva (colecistitis xantogranulomatosa). Ninguna de las series previas publicadas ha realizado un abordaje mediante el empleo de curvas ROC para el análisis del valor de corte de SUV, en el intento de proponer un valor de umbral para definir la malignidad o benignidad de una lesión, si bien proponen cifras orientativas en base a la experiencia del grupo de trabajo, y todos lo sitúan por encima de 2 [151, 169, 172](véase tabla D2).

Atendiendo al análisis discriminante mediante curvas ROC, para una correcta catalogación entre patología benigna y maligna, en el subgrupo de pacientes de *estadificación prequirúrgica* se ha determinado un punto de corte de 3,15 (S: 90,9%; E: 75%). Este valor de SUVmax como nivel de corte para definir la malignidad de una lesión vesicular es discretamente superior a todos los valores referidos por las diferentes series, incluyendo nuestros resultados preliminares [151]. Puede apreciarse el hecho de que el punto de corte propuesto para la diferenciación de malignidad/benignidad de una lesión vesicular sospechosa (3,15) se sitúa por debajo de la media de SUVmax

descrito en las lesiones benignas (3,42). Este hecho se debe a la existencia de un valor en el límite superior del grupo de pacientes con lesiones benignas (paciente con colecistitis xantogranulomatosa, SUVmax:15,02) que condiciona el desplazamiento de ese valor de la media. De hecho, el análisis realista realizado excluyendo este valor extremo determina un nuevo valor de corte de la curva ROC situado en 3,65, y el nuevo valor medio de SUVmax en lesiones benignas se redujo a 2,8. Estos valores probablemente se aproximen más a los obtenidos en la práctica diaria.

Si se revisan los valores procedentes de nuestro estudio, se observa que el intervalo en el que se incluye el SUVmax es relativamente amplio, con un solapamiento no despreciable entre el SUV correspondiente a lesiones benignas y malignas. De algún modo, estos dos hechos (valores relativamente discrepantes entre las diferentes series y amplio intervalo) sugieren la pertinencia de adoptar una actitud cautelosa en su empleo, al menos como herramienta única en la calificación diagnóstica de una lesión como tumoral. Esta situación probablemente sea la raíz del escepticismo de algunos autores sobre la utilidad del SUV para determinar la malignidad de una lesión sospechosa [148,170]. Si bien nuestro grupo no comparte dicho escepticismo, sí que contempla el empleo del SUVmax de un modo complementario a la valoración visual de la exploración, aún más en el caso del empleo de equipos híbridos PET/TAC, observación que ya se ha discutido en otras localizaciones tumorales [116,151,165].

En los *grupos de estadificación postquirúrgica y recidiva* no se ha considerado la realización de un análisis de curvas ROC para la obtención de un punto de corte diagnóstico. Las razones para ello son relativamente obvias, en este grupo de pacientes la lesión primaria ya ha sido extirpada, y sobre ella ya no existe duda (se posee confirmación histológica de la pieza) acerca de la naturaleza maligna de la misma. Pese a ello, de algún modo llama la atención que los valores de SUVmax en dichas subpoblaciones no han sido significativamente elevados (2,74, en el *grupo de estadificación postquirúrgica* y 2,93 en el *grupo recidiva*).

A nuestro entender, las consideraciones realizadas previamente poseen valor desde el punto de vista estrictamente metodológico, y no nos parecen

determinantes en lo referente tanto a la **validez interna** como **externa** de nuestros resultados.

Como se ha comentado con anterioridad [3], la escasa prevalencia del CV ha llevado a la mayor parte de los grupos de investigación a incluir este tumor dentro de la patología oncológica del árbol biliar. Para la comparación de nuestros resultados con los expuestos en dichas series así como para su comentario, se han recalculado los datos de estas series una vez que se han separado ambas patologías, replicando el método de análisis aplicado a nuestros propios datos.

Si bien, la discusión de nuestros resultados puede realizarse según la metodología convencional de análisis de validez interna y externa de la población de estudio, nuestra opinión es que las aportaciones del empleo de la tomografía de positrones son diferentes en función del entorno clínico en el que se utilice, por esta razón la discusión que continúa se realiza en función de los subgrupos de población analizados, acorde a sus situaciones clínicas.

En el contexto clínico del **Diagnóstico y Estadificación prequirúrgica** de una lesión vesicular sospechosa de CV, en nuestra serie actual, la tomografía de positrones con FDG mostró una precisión diagnóstica global del 83,33%. Si de la totalidad del grupo de estudio se extraen los resultados obtenidos mediante un *equipo PET dedicado-FDG* la precisión diagnóstica global ha sido del 76,19%. Estos resultados son discretamente inferiores a los obtenidos por nuestro propio grupo en las series preliminares a la presente, en la que encontramos una precisión global del 81.25% (S: 80%; E: 81,2%; VPP: 66,67%; VPN: 90%). A nuestro juicio, una posible interpretación de esta disminución asienta en la consolidación de la exploración dentro del algoritmo de diagnóstico de un grupo de trabajo al final de su curva de aprendizaje. La experiencia adquirida ha condicionado una mejor selección de los pacientes candidatos a la realización de la exploración, así por ejemplo, la prevalencia en las series preliminares fue del 31,25% frente al 47,62% de la presente, en los pacientes estudiados sólo por equipos PET dedicados. Este incremento de la prevalencia de la enfermedad ha condicionado un aumento en la sensibilidad y VPP del procedimiento con un discreto descenso en su fiabilidad diagnóstica global.

A modo de resumen, en la tabla D4 se exponen los resultados de validez diagnóstica más relevantes de las diferentes series publicadas. Como puede observarse, el rango de sensibilidad para la detección del tumor primario oscila entre el 71,42%-100%, la especificidad entre un 44-100%, VPP entre 75-100%, VPN 50-100%, con precisiones diagnósticas globales entre el 71,88%-95%. De estas series nos permitimos señalar la descrita por el grupo de Nishiyama y col [157], especialmente interesante, ya que se realiza un análisis del procedimiento en base a una doble adquisición de la exploración PET-FDG (precoz a los 60min y tardía a los 120min). Los resultados obtenidos, sugieren la pertinencia de emplear imágenes tardías para confirmar la naturaleza maligna o benigna de un foco visualizado en el estudio precoz, ya que en los procesos tumorales la FDG muestra un aclaramiento diferencial respecto al tejido sano, es decir, el tumor muestra una mayor retención de trazador a largo plazo que los procesos inflamatorio-infecciosos, lo que a su vez justifica una mayor relación señal/fondo respecto a las imágenes precoces [145,193-197]. Sin embargo, sus resultados en base al análisis visual tardío sólo muestran una discreta mejoría en la sensibilidad, sin cambios significativos en el resto de los parámetros de validez diagnóstica. Nuestro trabajo no ha contemplado la realización ni de una doble adquisición, ni de una adquisición específicamente tardía.

Del mismo modo, nos permitimos llamar la atención sobre dos aspectos que a nuestro entender condicionan de modo determinante los resultados expuestos en otras series. De un lado, el escaso número de pacientes resultante cuando se seleccionan exclusivamente los CV, que reduce a 10 pacientes en algunas de ellas [174], con la excepción de las expuestas por Corvera [169] o por Anderson [147,168], si bien, ambas realizan su trabajo de modo retrospectivo.

Tabla D4. Resultados de validez diagnósticas de las diferentes series de pacientes con lesiones vesiculares malignas o con sospecha de malignidad

Autor	Población	Análisis PET	Prevalencia * enfermedad residual	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Anderson [147,168]	14CV/50	T	64,29 [60,56-68,01]	77,78 [72,06-83,50]	80 [69,79-90,21]	87,50 [81,11-93,89]	66,67 [58,10-75,23]	78,57% [74,87-82,27]
	31CV/126	M T global T CV	56 80 90,32 [78,30-100]	56 80 85,71 [70,97-100]	66,67 [0-100]	96 [86,32-100]	33 [0-79,3]	83,87 [82,18-85,56]
Corvera [169]	18CV/72	Recurrencia	47,06 [28,81-65,31]	87,5 [68,17-100]	88,89 [71,59-100]	87,5 [68,17-100]	88,89 [71,59-100]	88,24 [86,70-89,77]
		Recurrencia CV	89	89	100	100	66,67 [0-100]	95 [82,95-100]
Furukawa [170]	18CV/72	T CV	90 [74,35-100]	94,4 [81,8-100]	10% [75-100]	100 [97,06-100]	66,67 [0-100]	95 [82,95-100]
		Global T	88,89 [80,94-96,84]	89,06 [80,63-97,49]	100 [93,75-100]	100 [99,12-100]	53,33 [24,75-81,91]	90,28 [82,74-97,82]
Koh [146]	16CV	Global N	42 [27,32-56,68]	33,33 [10,79-55,88]	96,55 [88,19-100]	87,50 [58,33-100]	66,67 [51,22-82,11]	70 [56,3-83,70]
		T precoz	50 [2,38-77,62]	75,00 [38,74-100]	87,50 [58,33-100]	85,71 [52,66-100]	77,78 [45,06-100]	71,88 [54,73-89,02]
Nishiyama [157]	32CV	T precoz	71,88 [54,73-89,02]	82,61 [64,94-100]	44,44 [6,43-82,46]	79,17 [60,84-97,5]	50 [9,10-90,9]	71,88 [54,73-89,02]
		T tardío	91,30 [77,61-100]	91,30 [77,61-100]	44,44 [6,43-82,46]	80,77 [63,7-97,84]	66,67 [20,61-100]	78,13 [62,24-94,01]
Semicuantitativo SUV > 4.5	SUV > 2.9	T precoz	82,61 [80,34-84,88]	82,61 [80,34-84,88]	55,56 [49,80-61,31]	82,61 [80,34-84,88]	55,56 [49,80-61,31]	75 [73,35-76,65]
		T tardío	95,65 [93,43-97,88]	95,65 [93,43-97,88]	44,44 [38,69-50,20]	81,48 [79,54-83,42]	80 [69,79-90,21]	81,25 [79,61-82,89]
RI 28	IR	100 [97,83-100]	100 [97,83-100]	44,44 [38,69-50,20]	82,14 [80,27-84,01]	100 [87,5-100]	84,38 [82,74-86,01]	

*en tanto por ciento

Tabla D4. (Continuación) Resultados de validez diagnósticas de las diferentes series de pacientes con lesiones vesiculares malignas o con sospecha de malignidad

Autor	Análisis PET		Prevalencia enfermedad residual	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión diagnóstica
Oe [171]	12CV	T	25 [20,68-29,32]	100 [83,3-100]	88,89 [83,31-94,57]	75 ([62,24-87,76]	100 [93,75-100]	91,67 [87,41-95,93]
Petroswky [172]	14CV/61	T N M	100	100 -- 100	-- -- 100	-- -- 100	-- -- 100	-- -- 100
Rodríguez [151]	16	T	31,25 [27,99-34,51]	80 [69,79-90,21]	81,82 [77,13-86,50]	66,67 [58,10-75,23]	90 [84,889-95,11]	81,25 [78,01-84,49]
Shukla [173]	24	Global Resecabilidad Enfermedad residual	82,5 [81,82-83,18] -- --	89,39 [88,59-90,2] 100 28,5	100 [96,43-100] -- --	100 [99,15-100] 91,3 20	66,67 [64,16-69,17] -- --	91,25 [90,59-91,91] 91,6 --
Wakabayashi [174]	10CV/30	T	87,5	71,42	--	83,3	--	--

*en tanto por ciento

Un segundo comentario de interés referente a los trabajos comentados se refiere a la variabilidad de la prevalencia de enfermedad, con cifras que oscilan desde el 100% de la serie de Petrowsky y col [172], que incluye 14 pacientes, y el 25% de la serie de Oe y col [171], con 12 casos incluidos. Evidentemente, ambos hechos determinan los estimadores de validez diagnóstica obtenidos, y condicionan que la comparabilidad de resultados entre los diferentes grupos sea limitada.

El tamaño de nuestra población (n=42) y el abordaje metodológico del trabajo podría compararse a la serie expuesta por Nishiyama y col [157] (n=32), aunque nuestro trabajo muestra una prevalencia de enfermedad tumoral considerablemente menor (72% frente a un 52,38% de nuestra serie global o un 47,62% en los pacientes estudiados exclusivamente con *equipos PET dedicados*). En comparación con esta serie nuestros resultados son sensiblemente superiores, tanto en lo referente a la sensibilidad, pese a la diferencia de prevalencia mencionada y a la especificidad, aunque no muestran una precisión diagnóstica significativamente diferente (tabla D4).

Si las consideraciones expuestas se refieren exclusivamente al subgrupo de pacientes en diagnóstico inicial de una lesión sospechosa de CV que han sido estudiados mediante *equipos híbridos PET/TAC* en el caso de la detección de afectación local, la precisión diagnóstica global fue del 90,48%. De las series consultadas, solamente el estudio de Petrowsky y col [172] analiza de modo preoperatorio con PET/TAC-FDG lesiones de vesícula sospechosas de malignidad, obteniendo una sensibilidad del 100%, si bien incluye exclusivamente pacientes afectados de CV, es decir, con un 100% de prevalencia de enfermedad, lo que impide calcular el resto de los estimadores de validez diagnóstica. Nuestra prevalencia es considerablemente inferior: 57,14%.

Si se "agrupan" de algún modo estos resultados, fusión que se ha intentado en las tablas D1-D4 de esta discusión, puede observarse que en términos generales, y en el contexto de inespecificidad en el que habitualmente se encuadra el diagnóstico del CV, la incorporación de la tomografía de positrones supone un avance considerable, especialmente en

comparación con los procedimientos estructurales convencionales. Únicamente la serie de Petrowsky [172] realiza un diseño que permite la comparación de la FDG-PET/TAC con la TAC con contraste, pero desafortunadamente sólo se incluyen 14 pacientes con CV, en los que la PET/TAC no yerra en ningún caso (S: 100%), mientras que la TAC con contraste lo hace en cuatro (S: 71%). En nuestra opinión, nuestro trabajo no permite esta comparación metodológica pero la tendencia de nuestros resultados apoya cuando menos que la validez de la PET/TAC-FDG es superior a la de la TAC (con o sin contraste) en el diagnóstico y estadificación del CV. Esta opinión es compartida con la mayoría de las series consultadas. Tal vez la frase no sea muy afortunada, pero acaso en el "reino de los ciegos, el tuerto es el rey", es decir, la validez diagnóstica de la tomografía de positrones puede no ser excepcional pero podría decirse que es óptima cuando se compara con otras técnicas [50] y es evidente que su validez diagnóstica es superior a la de los procedimientos convencionales.

Del mismo modo (y sin olvidar que nuestro diseño no nos permite la obtención de conclusiones definitivas en este sentido), parece plausible el replanteamiento del algoritmo diagnóstico de una lesión vesicular sospechosa de CV, en la que la imagen funcional, y aún más la imagen híbrida (PET/TAC) pudiera colocarse en eslabones previos a la imagen estructural. Nuestro trabajo no sugiere la aplastante bondad (100%) del procedimiento descrita por algunos investigadores, si bien en una serie reconocida por los propios autores como sesgada [172], aunque sí apoya una precisión diagnóstica por encima del 85% (muy superior a la TAC), con sensibilidades superiores al 80% y lo que es aún más importante, especificidades superiores al 85%. Aunque estas cifras de modo aislado son esperanzadoras, lo son aún más en base a la escasa frecuencia del CV. De este modo, e incluyendo indirectamente el factor prevalencia en su estimación, la probabilidad de que un paciente dado tenga un CV cuando la tomografía de positrones es positiva (VPP) está en torno al 95%.

Aunque nuestra opinión es compartida con la de otros autores [146,173] acerca de la pertinencia de que la tomografía de positrones se incluya en fases precoces del algoritmo diagnóstico del CV, nos parece aún más

importante considerar cuáles han sido nuestras fuentes de error y qué errores han encontrado otros autores en este contexto clínico, lo que permitirá aprender o mejorar en beneficio de la implantación del procedimiento.

En nuestra serie global, se calificaron 6 exploraciones como falsamente positivas, 5 de ellas correspondientes con colecistitis, 3 colecistitis agudas y 2 colecistitis xantogranulomatosas. Hallazgos similares han sido expuestos por otros grupos [146,157,171,174], que describen la existencia de captación de FDG en cuadros inflamatorios vesiculares considerados como causa de falsos positivos.

Los procesos inflamatorios, como ya se ha mencionado con anterioridad, pueden ser causa de falsos positivos. En nuestra serie, el 30% de los pacientes con CV cursó con una elevación de la PCR (13/42). Pero sólo en dos casos la interpretación de la tomografía de positrones con FDG fue errónea, y en otro falso positivo los niveles de PCR eran normales. Por otra parte, el 85% (17/20) de los pacientes con colecistitis tenían elevados los niveles de PCR o VSG. Esta relación entre PCR y la PET-FDG fue descrita inicialmente por Diededrichs y col [181] y posteriormente Nishiyama y col [157], que sugieren la utilidad de los descriptores bioquímicos de actividad inflamatoria, especialmente la PCR, para discriminar entre procesos inflamatorios y lesiones malignas, minimizando el descenso en los niveles de especificidad de la técnica. En este sentido, Nishiyama y col [157] describen una correlación con los niveles de PCR, que se encontraban elevados en los 6 pacientes en que la PET-FDG erró en forma de FP. De hecho, el 83,3% de nuestros pacientes (5/6) tenían elevada la VSG o la PCR, y en dos existía una leucocitosis moderada, no existiendo datos de actividad inflamatoria franca en sólo un paciente.

Aunque el número de casos no permite un análisis estratificado de estos datos, en cierto modo nuestros resultados apoyan esta opinión [157, 175]. Pese a no poder extraer una conclusión definitiva al respecto, parece razonable la recomendación de realizar la valoración de las imágenes de pacientes con cautela, en aquellos que muestren bioquímicamente una franca elevación de los marcadores de actividad inflamatoria, por la posibilidad de

exploraciones falsamente positivas para tumor en el caso de procesos inflamatorios.

En nuestra serie se identificó un caso falso positivo por adenomiomatosis, que hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no ha sido descrito por otros autores con anterioridad.

La única exploración considerada falsamente negativa en el subgrupo de pacientes en diagnóstico y estadificación por CV, correspondió con un adenocarcinoma mucinoso estudiado mediante un equipo PET. Como se describió en su momento [151], una interpretación plausible de este error puede asentar en el escaso componente celular de los tumores mucinosos [198], probablemente unida a las limitaciones en la resolución espacial intrínseca de la PET para detectar lesiones de pequeño tamaño, frente a técnica PET más sofisticada.

Algunos autores han propuesto otras posibles interpretaciones para la existencia de exploraciones falsamente negativas como son el efecto volumen parcial, los movimientos respiratorios o la captación fisiológica en hígado. También la sensibilidad puede afectarse cuando se realiza la exploración en condiciones subóptimas, así por ejemplo, un ayuno insuficiente puede justificar una elevada captación hepática como sucede en pacientes diabéticos y se refleja en la serie de Koh y Col [146], que describen la hiperglucemia como otra posible causa de FN, dado que la tasa de acumulación de FDG en las células tumorales es menor y el marcaje del tumor con FDG es ineficaz [199]. Aunque este hecho no sucedió en ningún caso en nuestra serie en lo referente a la valoración del tumor (T), sí que condicionó una valoración de la exploración falsamente negativa en relación a la extensión ganglionar de la enfermedad (véase a continuación).

Algunos autores [147,168] han descrito exploraciones falsamente positivas debidas a la existencia de una reacción de cuerpo extraño sobre material protésico implantado, habitualmente con intención descompresiva. En nuestra serie no se ha evidenciado esta situación como fuente de error, pese a que la implantación de dispositivos protésicos (tubo de Kehr) aconteció en cuatro casos, dos de ellos estudiados mediante equipos PET dedicados y otros dos con tomógrafos híbridos, con independencia también del subgrupo a

que dichos pacientes pudieran corresponder (estadificación prequirúrgica o reevaluación postquirúrgica). En todos los casos, la intensidad de captación en la lesión fue lo suficientemente elevada para que la valoración de las imágenes ofreciera resultados verdaderamente positivos para la presencia de actividad tumoral.

Como se expuso en el apartado de resultados (véase epígrafe 3.3.1.2) la estimación de la validez diagnóstica en la *extensión ganglionar locorregional* se ha visto dificultada por la ausencia de un diagnóstico de confirmación de los hallazgos estructurales o funcionales en una proporción elevada de pacientes. A efectos de análisis se ha preferido realizar una doble estimación, en primer lugar con la totalidad del grupo de estudio, considerando en función de la situación clínica del paciente que el resultado correspondía con exploraciones falsamente negativas y por otra parte incluyendo exclusivamente a los pacientes con información veraz al respecto.

Cuando se considera exclusivamente la capacidad del procedimiento en la correcta estadificación de los pacientes acorde a la detección de afectación ganglionar, la precisión diagnóstica global de nuestra serie fue del 88,89%. Al analizar de modo separado los resultados del tomógrafo dedicado PET y el equipo híbrido PET/TAC se aprecia que la precisión global de la PET-FDG fue de 94,74% mientras que para la PET/TAC-FDG descendió al 82,35%. Aparentemente la implantación de los equipos híbridos PET con tomógrafos TAC debería llevar aparejada una mejora en la validez diagnóstica [200], pero en nuestro caso existen diferencias a favor de la PET frente a la PET/TAC, quizás debido a que dos de los 3 FN se incluyen en este último grupo, al igual que el único FP. A nuestro juicio esta situación es relativamente infrecuente, y a su vez se ve acentuada por el escaso número de pacientes, n=22 pacientes de los que sólo 13 mostraron afectación ganglionar confirmada, lo que trae consigo que en esta escasa población, cuatro errores penalizan considerablemente los estimadores de validez. Como se expuso anteriormente, la dificultad principal para la correcta estimación de la afectación "N" ha sido la incapacidad de diferenciar entre dicha

afectación ganglionar locorregional y la actividad dependiente de la lesión primaria.

Con independencia de esta “paradoja” diagnóstica entre equipos, nuestros resultados son discretamente superiores a los descritos por otros grupos, si bien la comparabilidad con ellos está considerablemente restringida.

Tan sólo un estudio (Furukawa y col) considera la valoración de la afectación ganglionar [170] mediante *equipos PET dedicados* y su población se compone de lesiones tanto vesiculares como de vías biliares, sin que al analizar la información incluida en su trabajo pueda realizarse la separación de ambos subgrupos. El valor de precisión diagnóstica global para este autor es del 70% (S:33,33%, E:96,55%, VPP:87,50%, VPN:66,67%). Pese a considerar dos tipos de neoplasias, el patrón de diseminación ganglionar es similar en ambas patologías, por lo que los resultados pudieran ser considerados como extrapolables, al menos desde el punto de vista teórico. Resultados similares, de una baja sensibilidad, se describen en otras series como la de Kluge y col [200] en la detección de una posible afectación ganglionar en tumores de Klatskin, con una sensibilidad de 13%. En ambas series, los resultados son sensiblemente inferiores a los encontrados en nuestro trabajo.

Una situación similar, con población mixta de Cáncer de Vías Biliares y CV, se encuentra al intentar comparar los resultados de la estadificación ganglionar con *equipos híbridos PET/TAC*. La serie más relevante a este respecto es la propuesta por Petrosowsky y col [172], que ofrece unos resultados de precisión global del 64% (S:12%, E:96%, VPP:67%, VPN:67%), cifras que a su vez son similares a los que obtienen con la TAC con contraste (precisión global: 62%; S:24%, E:86%, VPP:50%, VPN:65%).

En términos generales, las series consultadas no muestran una clara diferencia en términos de validez diagnóstica para la estadificación ganglionar locorregional entre el empleo de la TAC o de la PET [121,192-199,201,202], sin embargo, en nuestra experiencia, bien sea con la tomografía de positrones con equipos PET dedicados o híbridos PET/TAC, los resultados son discretamente superiores a los procedimientos estructurales, tanto en nuestra propia serie como respecto a las otras publicadas.

En este sentido, parece necesario analizar a fondo nuestros propios errores diagnósticos. Con independencia de los pacientes con posible afectación ganglionar no confirmada, y considerados a efectos de cálculo tanto como datos faltantes como FN, en nuestra serie se hallaron 3 falsos negativos que pueden estar justificados por el límite de la resolución espacial de la tomografía por emisión de positrones. Evidentemente, esta falta de resolución espacial supone una clara desventaja para la detección de micrometástasis, limitación que también padece la TAC, o para la discriminación del tumor primario y el acúmulo de FDG por extensión ganglionar locorregional. Este fenómeno de infradiagnóstico de la estadificación ganglionar también es común a otras neoplasias del tubo digestivo [204-204]. Del mismo modo, dos de los pacientes eran diabéticos y en un caso la exploración se realizó en condiciones de hiperglucemia franca, factor ya descrito como posible causa de no visualización de lesiones tumorales [199], que aunque no condicionó un fallo en la estadificación de la lesión primaria, sí lo supuso para la estadificación ganglionar. Por último, nuestro falso positivo se trataba de un paciente afecto de colecistitis granulomatosa, que presentaba en el ganglio identificado contenido macrofágico caseoso, con un gran componente inflamatorio, lo que justificó la captación del FDG observada [205].

Cabe recordar que el análisis de la valoración de la afectación ganglionar se realizó excluyendo aquellos pacientes de los que no se tenía confirmación histológica. Si en el análisis se incluyeran los 8 pacientes sin confirmación pero que la evolución clínica posterior no descartaría la afectación ganglionar, éstos se situarían como casos falsamente negativos dado que la tomografía de positrones no pudo describirlos y la anatomía patológica no pudo confirmarlos. Es obvio que la fiabilidad diagnóstica se va a ver afectada por el incremento del número de casos FN.

En cualquier caso, todas estas consideraciones, que son válidas desde el punto de vista metodológico, pueden realizarse en un entorno mucho más práctico, tal y como propone el grupo de Petrowsky [172]: el conocimiento preciso de la extensión ganglionar en un paciente con CV no modifica la actitud terapéutica, que es fundamentalmente la exéresis de la lesión

primaria y de todo el grupo locorregional, toda vez que la detección de actividad linfática a distancia en sentido estricto no se considera como una categoría "N2", sino "M1", modificando considerablemente la actitud terapéutica respecto al paciente. Esto es, la estadificación N no modifica tratamiento y no está claro, si existe, cómo repercute sobre pronóstico y supervivencia [44,47,48,51].

Es interesante considerar que el análisis de nuestra serie sugiere como una aportación de especial interés en el CV la detección de *afectación metastásica* de la tomografía de positrones.

Si se consideran exclusivamente las exploraciones realizadas *en equipos dedicados PET* la precisión diagnóstica resultante fue de 80,95%. Empleando esta instrumentación, los estudios falsos positivos han sido dos pacientes con colecistitis, una granulomatosa y otra aguda, en los que se informó afectación metastásica hepática por contigüidad. Del mismo modo dos casos han sido considerados como falsos negativos. Ambos pacientes fueron sometidos cirugía paliativa y se posibilitó el estudio histológico de confirmación. En el primer caso se trataba de un adenocarcinoma de alto grado en el que existía afectación hepática por contigüidad e implantes en asas intestinales. En el segundo caso existía infiltración del parénquima hepático y una adenopatía metastásica en la arteria hepática común. Estas "limitaciones" diagnósticas observadas en nuestra serie han sido descritas también por otros autores, desde series relativamente tempranas [147].

El análisis exclusivo de las exploraciones realizadas con el *equipo híbrido PET/TAC-FDG*, mostró una PD: 90,48%, mientras que Petrowsky y col [172] obtienen unos parámetros de validez diagnóstica del 100% (tabla D4). En nuestro grupo ha habido dos falsos positivos. El primer caso se trataba de una colecistitis xantogranulomatosa que se extendía por contigüidad al parénquima hepático adyacente. En el segundo caso se trataba de paciente con CV que infiltraba hígado, pero además la PET/TAC-FDG mostró adenopatías mediastínicas y basocervicales de hasta 10,64 de SUVmax, que se interpretaron dentro del contexto oncológico de la paciente (figura D1). El estudio histológico de una de esas adenopatías mostró la presencia de una

linfadenitis granulomatosa tipo sarcoidótico. En este sentido, varios autores han descrito también captaciones significativas de FDG en pacientes con sarcoidosis activas con resultados similares en cuanto a la interpretación de estos hallazgos [206-208].

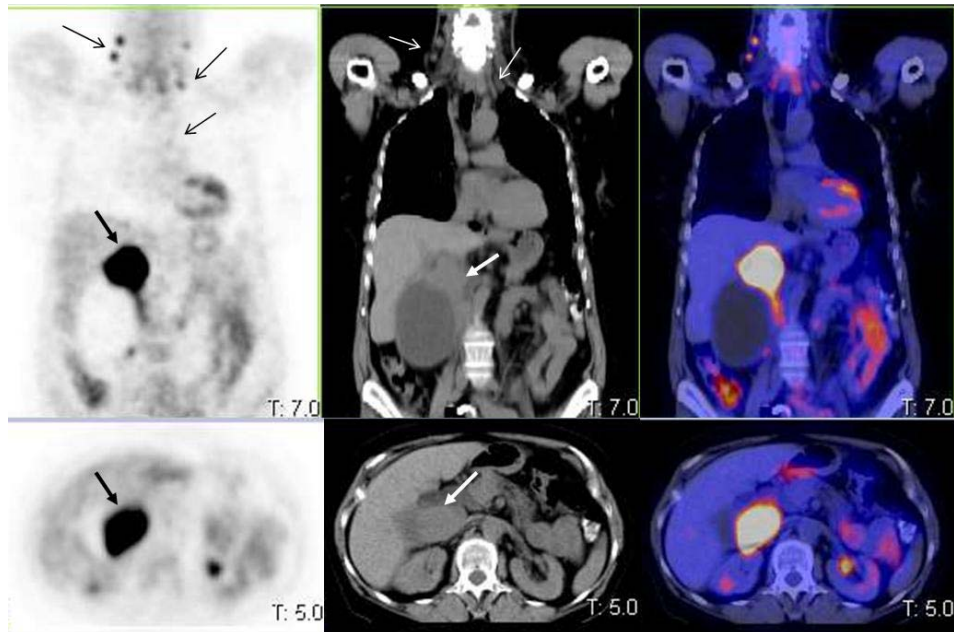


Figura D1. Paciente 18. Cortes coronales y axiales seleccionados de PET, TAC y fusión, en la que se aprecia una masa hipermetabólica a nivel de hilio hepático (SUV 10,64), en la vesícula biliar (flecha gruesa), con afectación del parénquima hepático adyacente (SUV 24,64) que comprime la vía excretora de la misma, provocando una importante dilatación de la vesícula que se extiende en sentido caudal hasta la altura de pala iliaca derecha en las imágenes de la TAC. En las imágenes PET se visualiza como una gran masa ametabólica a dicho nivel. Adicionalmente se observan múltiples focos en región basocervical (flechas finas) y espacios supra e infraclaviculares de modo bilateral (SUV 3,74), y un refuerzo focal paratraqueal izquierdo (grupo 4L). Todo ello se interpretó en el contexto oncológico de la paciente, pero la biopsia de una adenopatía cervical demostró infiltrado granulocitario compatible con sarcoidosis[165].

En términos generales, el análisis de los resultados de nuestra serie sugiere que en el subgrupo de pacientes en fase de diagnóstico y estadificación prequirúrgica de una lesión potencialmente correspondiente a un CV, la implantación de equipos híbridos PET/TAC supone una mejoría respecto a los equipos PET exclusivamente, en cuanto a validez y precisión diagnóstica, tanto para el diagnóstico de la naturaleza de la lesión en estudio, como la estadificación tumoral primaria, la afectación ganglionar, o la identificación de metástasis a distancia en el diagnóstico de pacientes con sospecha de CV. De algún modo, este hecho se refleja en valores superiores de los estimadores de validez diagnóstica, que globalmente han mejorado respecto a los resultados preliminares de nuestro propio grupo [151]. Sin embargo, en nuestra opinión esta mejoría en la validez diagnóstica de la PET

no obedece sólo a la implantación de mejoras tecnológicas, sino también al aprendizaje y la experiencia del grupo de trabajo acumulada a lo largo de estos últimos años.

Consideraciones similares pueden realizarse en el subgrupo de pacientes en **estadificación postquirúrgica** de un CV. En nuestro entorno, como ya ha sido comentado por otros autores, no ha sido excepcional la necesidad de una estadificación postquirúrgica de pacientes con CV, descubierto como diagnóstico incidental tras una colecistectomía por otras causas [146].

En nuestro subgrupo de estadificación postquirúrgica los resultados de validez diagnóstica para la determinación de la *afectación local* se evalúan en conjunto PET y PET/TAC-FDG, dado el escaso número de pacientes incluidos (n=12), ofreciendo una precisión diagnóstica global del 91,67% (S:80%, E:100%, VPP:100%, VPN:87,50%). En líneas generales nuestros resultados son discretamente superiores cuando se comparan con las de otros autores que determinan los parámetros de validez diagnóstica en esta situación clínica. Por ejemplo, los resultados de Anderson y col [147,168] y Corvera y col [169] para la valoración de la afectación local (tabla D4) reflejan una precisión diagnóstica del 78,57% y 83,87% (sensibilidad de 77% y 85,71% respectivamente, una especificidad de 80% y 66,67%, un VPP 87,5% y 96%, y un VPN de 66,67% y 33%). Tanto Anderson como Corvera utilizan tomógrafos PET dedicados. El estudio de Anderson [147] es uno de los pioneros que evalúa la utilidad de la tomografía de positrones en la patología neoplásica biliar. El hecho de que se trate de un estudio relativamente antiguo, pudiera condicionar el hecho de la tecnología utilizada supusiera una peor calidad de imagen que, junto al desarrollo de su propia curva de aprendizaje en la valoración de esta patología mediante tomografía de positrones, puede condicionar sus resultados de validez diagnóstica, claramente inferiores a nuestros resultados.

En el caso del grupo de Corvera [169], la prevalencia de enfermedad residual es significativamente superior a la de nuestra población, lo que condiciona una mejor sensibilidad, sin embargo, su baja especificidad, atribuida a la

presencia de 4 FN, hace que la precisión diagnóstica sea algo inferior a la de nuestro grupo. Las diferencias con nuestra población de pacientes en cuando a prevalencia de enfermedad, junto al hecho de que hemos usado tanto tomógrafos dedicados PET como tomógrafos híbridos PET/TAC, que ayudan a identificar correctamente la presencia o ausencia de enfermedad, pueden justificar las diferencias observadas entre ambos trabajos.

En este sentido Shukla y cols [173] (tabla D4), que realizan un estudio exclusivamente con equipos híbridos PET/TAC, obtienen unos resultados de validez diagnóstica con una precisión del 91,25% (S:89,39%, E:100%, VPP:100%, VPN:66,67%), valores muy similares a los obtenidos por nuestro grupo de trabajo. Al igual que ocurre con el resto de los autores consultados, nuestro único falso negativo fue un paciente con dos implantes nodulares hepáticos, cuyo análisis histológico confirmó que se trataba de lesiones de bajo grado de pequeño tamaño. Estas lesiones quedan por debajo de la resolución espacial de los tomógrafos PET y además, como ya fue descrito por Pauwels [209] los tumores de bajo grado de proliferación tienen una menor tasa metabólica de FDG y por tanto presentan una menor captación, quedando "enmascarados por la captación tisular circundante, en este caso el parénquima hepático. Tanto Shukla [173] como Anderson [147] describieron casos falsos negativos en sus series por lesiones de pequeño tamaño, similares a nuestro caso fallido.

En este subgrupo de pacientes no obtuvimos ningún falso positivo, como sí ha sido mencionado por Corvera [169]. Tras una colecistectomía por otras causas, se puede generar una reacción inflamatoria local secundaria a procesos reparativos tisulares, lo que condicionaría un aumento de actividad metabólica y una mayor captación de FDG [210]. Este hecho, ha de ser contemplado cuando se evalúe un estudio PET o PET/TAC. Si bien es cierto, la intensidad de hallazgos puede estar condicionada por el tiempo transcurrido desde la intervención, disminuyendo la intensidad de captación a medida que transcurre el tiempo [211].

Ninguno de estos autores determina los parámetros de validez diagnóstica para la *afectación ganglionar*, que en nuestro caso resultó una PD: 75% (S: 50%, E:100%, VPP:100%, VPN:55,57). Los 3 falsos negativos se deben a la presencia de infiltración metastásica ganglionar no identificada por

la tomografía de positrones con FDG, que tampoco fue detectada por las técnicas de imagen morfológica. Un paciente presentaba una infiltración metastásica de alto grado menor de 0,5 cm en uno de los ganglios biopsiados. En los otros dos casos se trataban de una metástasis en uno de los 6 y 4 ganglios resecados en pedículo hepático, respectivamente.

Pese al escaso número de pacientes, en términos generales, estos resultados son similares a los obtenidos en la valoración de la afectación ganglionar del grupo de estadificación prequirúrgica. Al igual que en dicha sección, la interpretación más plausible de los errores diagnósticos asienta en la existencia de afectación ganglionar de tamaño inferior a la resolución de los equipos de detección.

En cuanto a la valoración de la *afectación metastásica*, los resultados de nuestro grupo, (PD:75%; S:57,14%; n=12), son similares a los descritos por el grupo de Anderson y col [147] (tabla D4), que obtuvieron una precisión global cercana al 75%, con una sensibilidad del 56% (n=14). En nuestra serie no se observó ningún caso falsamente positivo y los tres falsos negativos fueron condicionados por la presencia de ganglios retroperitoneales con afectación metastásica, que tampoco fueron identificados con las técnicas de imagen convencional (ecografía y TAC). En la serie mencionada de Anderson, la única comparable a la nuestra en estos términos los errores diagnósticos asentaron en la presencia de carcinomatosis peritoneal (2 casos) y un falso positivo inducido por reparación tisular post-quirúrgica considerada como actividad tumoral. De algún modo, vuelven a repetirse el origen de los errores: pequeño tamaño, para exploraciones falsamente negativas, y actividad inflamatoria, en el caso de exploraciones falsamente positivas.

Si como ya se ha mencionado con anterioridad, la proporción específica de CV en las series consultadas es relativamente escasa, lo son aún más los trabajos que abordan el papel de la tomografía de positrones en el estudio de un **subgrupo con posible recurrencia** de un CV ya diagnosticado y tratado. Exclusivamente las series de Anderson [147], Corvera [169] y Petrowsky [172] hacen mención específica a este aspecto, aunque no es posible extraer los datos desglosados del estudio de Anderson. En su trabajo, Corvera menciona

una validez diagnóstica para la detección de recidivas con una S: 89% y E: 100%, referido a una subpoblación de 10 pacientes. Petrowsky en este contexto expone unos valores de validez diagnóstica de S:87,5%, E:88,89%, VPP:87,5% y VPN:88,89%, si bien no puede estimarse de sus 14 pacientes con CV cuántos han sido estudiados exclusivamente por la sospecha de recurrencia.

En nuestro subgrupo bajo sospecha de recidiva, compuesta por 8 pacientes, los resultados muestran validez diagnóstica del 100% en todos los ítems, para la *detección de recurrencias o recidivas locales*, es decir, la tomografía de positrones identificó correctamente en todos los casos la presencia o ausencia de actividad tumoral recidivante. El escaso número de pacientes limita la posibilidad de obtener cualquier conclusión definitiva al respecto.

Evidentemente, la intervención de un CV conlleva una linfadenectomía local que hace poco fiable la determinación de afectación ganglionar, posible nivel ¿N1? en el estudio de la recurrencia tumoral.

En el caso de la *afectación metastásica* la PET/FDG identificó de forma correcta la presencia o ausencia de actividad tumoral en todos los casos.

Como se comenta a continuación, en estos pacientes la aportación principal de la tomografía de positrones es la detección de enfermedad diseminada.

Impacto clínico

Aunque el presente estudio no está diseñado para determinar el impacto clínico derivado de la introducción de la tomografía de positrones con FDG en la valoración de lesiones vesiculares sospechosas o con confirmación de malignidad, los resultados obtenidos permiten realizar algunas consideraciones al respecto.

Tal y como se especificó en la sección de Material y Métodos, nuestra población de estudio parte de un contexto quirúrgico, en el que con independencia de los resultados derivados de la realización de un estudio de tomografía de positrones con FDG u otras técnicas de imagen, el

planteamiento terapéutico del paciente se centra en el abordaje quirúrgico y sus resultados. En este contexto, una exploración negativa puede sugerir una actitud expectante con un margen de confianza, similar al valor predictivo negativo del resultado de la exploración, y un resultado positivo puede dirigir la indicación quirúrgica ya establecida. De este modo, la utilidad clínica del empleo de la tomografía de emisión de positrones no reside tanto en fundamentar una actitud no invasiva si el proceso no es tumoral, como sería el caso de una colecistitis aguda quirúrgica, sino en aportar información respecto a la nosología que debe ser intervenida y dirigir esta intervención con una intención curativa o paliativa. Evidentemente no es igual realizar la intervención quirúrgica de una colecistitis aguda que de un CV.

En general, el objetivo final de cualquier prueba diagnóstica es ayudar al clínico en el diagnóstico y apoyar una determinada actitud terapéutica frente a un proceso o enfermedad. Además de su marcado carácter funcional, en el caso de la tomografía de positrones, existe una ventaja adicional que es la posibilidad de realizar en un mismo procedimiento una exploración de cuerpo completo [134-137], que de este modo, permite estadificar en un solo acto la extensión de la enfermedad tumoral. Esta mejora en la estadificación es esperable que repercuta en una mayor adecuación del tratamiento a la situación clínica real del paciente. En el caso del CV, dado su mal pronóstico, la comorbilidad, y el riesgo de diseminación por el propio acto quirúrgico, esta mejora en la actitud terapéutica no es sólo la realización de la intervención más adecuada con intención curativa del paciente, sino que también evita en lo posible procedimientos terapéuticos innecesarios. Es en este sentido en el que el empleo de la tomografía de positrones debiera adquirir relevancia, ya que gracias a su capacidad de identificar enfermedad avanzada o a distancia, orienta hacia la adopción de procedimientos terapéuticos sistémicos y/o paliativos en el caso de demostrarse enfermedad diseminada no curable.

El análisis pormenorizado de nuestros propios resultados nos permite afirmar que la tomografía de positrones empleada en la *estadificación prequirúrgica* cambió la actitud terapéutica en el 14,8% de los pacientes a los que se les diagnóstico una lesión vesicular sospechosa de malignidad, al

evidenciar enfermedad metastásica, no tratable quirúrgica-mente con intención curativa. Estos resultados son similares a los reflejados por Petrowsky en su serie [172], que obtuvo modificaciones en la actitud terapéutica en el 17% de sus pacientes. Resulta llamativo, en el caso de Corvera [169], que modifica la actitud terapéutica en el 50% de los pacientes, aunque bien es cierto que se trata de una casuística muy reducida (4/8).

Coincidimos con Petrowsky [172], en su opinión en lo que respecta a la escasa repercusión sobre el impacto clínico de los resultados falsamente positivos ya que no se modifica la actitud terapéutica, quirúrgica, determinada pre-test. Este autor muestra en su serie a 3 pacientes falsos positivos para CV que finalmente fueron correctamente intervenidos. En nuestra serie, el 83,3% de los FP resultaron ser colecistitis y en todos los casos la clínica del los pacientes fue mandataria para determinar una actitud quirúrgica como primera opción terapéutica. Es decir, si bien desde el punto de vista metodológico pueden considerarse como errores diagnósticos, carecieron de repercusión en lo referente a la toma de decisión terapéutica, al tratarse tan sólo de una información locorregional inadecuada.

Aunque ningún paciente con sospecha de CV debería ser excluido de una cirugía con intención curativa en base a los resultados de las técnicas de imagen, en un marco puramente teórico cabría plantearse la utilidad de la PET/TAC para confirmar la benignidad de un proceso de vesícula biliar, de modo que la actitud terapéutica se adecuara este contexto clínico.

En nuestra serie, el 70% de los pacientes (14/20) fueron catalogados como portadores de patología benigna y tan sólo el 4,5% (1/22) de los pacientes con lesiones malignas no fue identificado. Estos datos podrían apoyar el hecho de que tener un resultado negativo en un estudio de tomografía de positrones con FDG aporta cierto margen de confianza al clínico a la hora de afrontar decisiones terapéuticas acerca de lesiones vesiculares sospechosas, cuando existan datos contradictorios. Este margen de confianza puede estimarse en base a la probabilidad de no presentar un CV en el contexto de una exploración negativa (valor predictivo negativo) que en nuestra serie ha sido del 93,33%.

Al igual que en el grupo de estadificación prequirúrgica, la utilidad clínica de la tomografía de positrones en el *grupo de estadificación postquirúrgica* reside fundamentalmente en la demostración de enfermedad metastásica que sugiera una abstención terapéutica quirúrgica con intención curativa cuando exista enfermedad diseminada. En este contexto clínico, la tomografía de positrones con FDG modificó la actitud terapéutica en el 37,5% (3/8) de los pacientes de estadificación postquirúrgica. La presencia de enfermedad metastásica no sospechada ni visualizada por otras técnicas orientó el tratamiento paliativo de estos pacientes.

Estos resultados son discretamente superiores a los referidos por Corvera [169], que tuvo un cambio en el manejo terapéutico del 23% de los pacientes y cuya población de CV incluye un 74,2% (23/31) de pacientes con incidentalomas en el grupo de valoración de enfermedad tumoral.

Fuera de la detección de diseminación no sospechada, es importante señalar que en el contexto de la estadificación de un CV tras el descubrimiento incidental del mismo en una pieza quirúrgica, parece preciso realizar una cirugía que complementa con intención curativa (en esta ocasión de CV) la realizada inicialmente. De algún modo, nos encontramos frente a un paciente con un proceso maligno que ha sido "mal tratado" desde el punto de vista quirúrgico. La obtención de un estudio de tomografía de positrones con FDG negativo, no contradice dicha reintervención, es más, a la vista de nuestros resultados, principalmente en lo concerniente a la detección de extensión ganglionar locorregional, VPN: 55,7%, dicha reintervención es más que recomendable. De alguna manera, la mayoría de autores coinciden en esta postura [147,169,173], ya que sus estimadores de validez tampoco han sido significativamente superiores a los obtenidos en nuestra serie.

La utilidad clínica en el *grupo recidiva*, viene condicionada por la naturaleza agresiva del proceso al que nos enfrentamos. Dada la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con CV, es prioritario identificar con precisión la posible recurrencia tumoral a fin de adoptar las estrategias terapéuticas adecuadas. En este sentido, la tomografía de positrones con FDG modificó la actitud terapéutica en el 50% de los pacientes con sospecha de

recurrencia (4/8). En dos de ellos se identificó una lesión metastásica resecable quirúrgicamente con intención curativa, y en otros dos se evidenció la existencia de diseminación sistémica que indicó cirugía paliativa y tratamiento quimioterápico. Nuestros resultados son “sensiblemente” superiores a los descritos en una serie de características similares como es la descrita por el grupo de Corvera [169], en la cual la tomografía de positrones con FDG modificó la actitud terapéutica en el 10% de sus pacientes con sospecha de recurrencia (1/10). De cualquier modo, parece razonable no interpretar estos valores de un modo absoluto dada la escasez de casos en este subgrupo de pacientes.

Este trabajo no aborda tampoco, desde el punto de vista metodológico, el análisis de costes derivado de la implantación de la tomografía de positrones PET o PET/TAC con FDG en el algoritmo diagnóstico de lesiones vesiculares sospechosas o con confirmación de malignidad. En nuestra opinión, las posibles repercusiones económicas de su empleo enfrentan el coste de realizar una exploración PET/TAC al ahorro derivado de exploraciones quirúrgicas innecesarias que son evitadas, situación que intuitivamente parece favorecer la balanza al lado de la tomografía de positrones con FDG.

De igual manera, el diseño de este trabajo no es el adecuado para un análisis en términos de “árboles de decisión” que permitieran una propuesta científica y metodológicamente fundamentada de un algoritmo de diagnóstico concreto. De cualquier modo, la experiencia acumulada en el desarrollo de este trabajo, a lo largo de 7 años, nos permite realizar algunas sugerencias que pudieran ser de utilidad a la comunidad científica afín.

En el contexto clínico que nos atañe, el primer eslabón de cualquier procedimiento diagnóstico, en nuestra opinión, compartida con otros [50], asienta en la exploración ecográfica. Desafortunadamente, bajo este epígrafe se incluye un relativamente amplio abanico de posibilidades que hacen mención tanto a la destreza del explorador, para intentar minimizar la variabilidad interobservador, el protocolo desarrollado (exploración convencional, lectura en modo doppler, empleo o no de contraste

sonográfico...) y el nivel tecnológico del equipo [200]. De cualquier modo, considerando como exploración estandarizada la descrita en nuestro apartado de Introducción y Material y Métodos, acorde a las recomendaciones internacionalmente consensuadas [116], consideramos imprescindible su consolidación como primer eslabón en la aproximación diagnóstica. Acorde a sus resultados, sería óptimo clasificar a los pacientes en términos probabilísticos según el riesgo -alto, medio, bajo- de presentar un CV como origen de sus síntomas.

Si bien nuestro grupo de trabajo consideraba al inicio de este estudio la realización de un estudio de tomografía de positrones con FDG inmediatamente tras los procedimientos de imagen estructural (ecografía o TAC) [200], tras la experiencia acumulada y la posterior incorporación de los equipos híbridos, sugerimos que en los pacientes con alto riesgo de CV en base a los hallazgos ecográficos puede procederse directamente con una exploración PET/TAC, tanto con finalidad de confirmación diagnóstica como de estudio de estadificación en el caso de que la exploración sea positiva. En el otro extremo del árbol de decisión estarían los pacientes con una baja probabilidad ecográfica de CV, en los que puede plantearse tanto el abordaje quirúrgico de un proceso benigno (colecistitis) como, si la situación clínica del paciente lo permite, una actitud expectante. Probablemente la problemática principal resida en los pacientes con una probabilidad intermedia de un CV. A nuestro juicio, en dicho subgrupo pueden primar más criterios como la disponibilidad o accesibilidad a la tecnología más avanzada, más que los estrictamente vinculados a la propia validez diagnóstica de los procedimientos. Así, la accesibilidad a un equipo de TAC multicorte para realizar una exploración con contraste, puede ser un planteamiento adecuado dejando reservada la exploración funcional mediante tomografía de positrones a los pacientes en los que los hallazgos sean compatibles con una alta probabilidad de CV o no concluyentes para el mismo. Si, en cualquier caso, el paciente precisa de desplazamiento a un centro de tercer nivel, sugerimos que directamente se proceda a una exploración PET/TAC dada su mayor rentabilidad diagnóstica.

Evidentemente el desarrollo de este algoritmo diagnóstico tiene marcadas limitaciones. En primer lugar, exige un esfuerzo en la exploración ecográfica de las lesiones vesiculares con la adjudicación de probabilidades en base tanto al conocimiento existente, validez diagnóstica de los hallazgos ecográficos, principalmente en términos de VPP, como al grado de destreza en este campo, de algún modo hace mención al grado de "superespecialización", del radiólogo explorador. En segundo lugar, la proporción de pacientes considerados como de alta o baja probabilidad, y principalmente como de probabilidad intermedia, es dependiente de: a) la prevalencia de la enfermedad en cada medio sanitario y b) la propia experiencia no sólo del ecografista sino de la totalidad del grupo multidisciplinar implicado en el tratamiento del CV. La distribución de los pacientes en cada uno de los grupos de riesgo probablemente cambie tal y como lo hace la propia práctica clínica diaria, si bien es razonable pensar que, tal y como ha ocurrido en nuestro propio grupo de trabajo la experiencia, el aprendizaje y el esfuerzo de un planteamiento multidisciplinar, basado tanto en el reconocimiento de los errores y de los aciertos,) minimicen los diagnósticos más imprecisos.

En la etapa actual de desarrollo de la cirugía hepatobiliar, probablemente el CV no sea más que otro ejemplo de la pertinencia de un abordaje multidisciplinar en términos de complementariedad entre profesionales y procedimientos, más que del liderazgo aislado de uno de ellos.

VI. Conclusiones

Del presente estudio sobre el empleo de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG en la valoración del carcinoma de vesícula biliar podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La tomografía por emisión de positrones con FDG es un procedimiento útil en la valoración de lesiones de la vesícula biliar en el grupo de pacientes de estadificación prequirúrgica, siendo capaz de diferenciar entre la benignidad o malignidad de las mismas, con al menos la misma o mayor precisión que las técnicas de imagen convencional.

2.- La tomografía por emisión de positrones con FDG tiene unos valores globales de sensibilidad del 95,45%, una especificidad del 70% y una precisión global del 83,33%.

3.- Las imágenes de PET obtenidas con equipos híbridos de PET-TAC mejora significativamente la precisión diagnóstica de extensión local de la enfermedad, consiguiendo una sensibilidad y un VPN del 100%, por lo que un estudio negativo excluye la existencia de malignidad.

4.- De nuestros resultados cabe deducirse que la interpretación del valor de SUVmax para la determinación de la malignidad o benignidad de una lesión vesicular ha de tener un carácter orientativo y de apoyo complementario a la valoración visual de las imágenes.

5. Cuando se trata de evaluar la presencia de enfermedad local en pacientes con diagnóstico incidental de CV, o ante la sospecha de recidiva en un paciente con CV conocido, la tomografía de positrones con FDG da resultados, cuando menos, similares a los referidos en el grupo de estadificación prequirúrgica, delimitando con precisión la existencia o no de enfermedad tumoral en el lecho quirúrgico.

6. En lo que a la afectación ganglionar en los grupos de estadificación prequirúrgica se refiere, la tomografía de positrones muestra resultados

discretos con sensibilidad del 76,92% y especificidad del 95,65% que nos obligan a ser cautos a la hora de valorar las imágenes, aunque sus resultados siguen siendo mejores que las técnicas de imagen convencional.

7. La precisión diagnóstica de la tomografía de positrones para considerar la presencia de actividad metastásica es excelente, y la utilización de tomógrafos híbridos supone una mejora significativa en sus resultados. La tomografía de positrones con FDG permite identificar un 42,8% de pacientes con enfermedad metastásica no sospechada, que conlleva a un cambio en la actitud terapéutica del paciente con el correspondiente impacto clínico y económico que de ello se deriva.

8. Por todo lo anterior, sugerimos que la tomografía de positrones con FDG sea incluida dentro del algoritmo diagnóstico de lesiones vesiculares sospechosas de malignidad, y situarse tras un estudio ecográfico, y sea considerada un procedimiento confirmatorio y de estadificación tumoral.

VII. Bibliografía

1. De Stoll M. Rationis medenchi. En: Batavorun L, editor. Nosocomio practico vindobonensi. Amsterdam; 1788: 140-141.
2. Blalok AA: A statistical study of 888 of biliary tract disease. Johns Hopkins Hosp Bull. 1924;35: 391-409.
3. Sean P. Cleary, Laura A. Dawson, Jennifer J. Knox, Steven Gallinger. Cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Curr Probl Surg.* 2007; 44: 396-482.
4. Rai A, Mohapatra SC, Shukla HS. A review of association of dietary factors in gallbladder cancer. *Indian J Cancer.* 2004;41: 147-151.
5. American Cancer Society: cancer facts and figures 2007. Atlanta, GA. American cancer society 2007.
6. International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries. *Cancer Incidence in Five Continents, France, Lyon: Vol VI. IARC; 1992.*
 - a. Curado. M. P., Edwards, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P., eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.*
7. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. *La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.*
 - a. Registro de Cáncer de Granada. Escuela Andaluza de Salud Pública. Fuente consultada el 12 de diciembre de 2009.
8. Smith GCS, Parks Rw, Madhavan KK, Garden Oj. A 10-year experience in the management of gallbladder cancer. *HPB* 2003;5: 159-166.
9. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006;118: 1591-1602.
10. Bartlett DL, Ramanathan Rk, Deutsch M: Cancer of the biliary tree. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Roseberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia, Pa: lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1009-1031.
11. Reid KM, Ramos de la Medina A, Donohue A. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a Review. *J Gastrointestinal Surg.* 2007;11: 671-681.
12. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34: 306-312.
13. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA.* 1983;250: 2323-2326.
14. Hart J, Modan B, Shani M. Cholelithiasis in the aetiology of the gallbladder neoplasms. *Lancet.* 1971;1: 1151-1153.
15. Chao T, Greager JA: primary carcinoma of the gallbladder. *J surg oncol.* 1991;46: 215-221.
16. Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S, et al. Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies: *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93: 842-7.
17. Pandey M, Vishwakarma RA, Khatri AK, Roy SK, Shukla VK. Bile, bacteria, and gallbladder carcinogenesis. *J Surg Oncol.* 1995;58: 282-283.

18. Cook JW, Haslewood, GAD. The conversion of a bile acid into a hydrocarbon derived from 1:2- benzantracene. *Chemy Ind*; 52, 758. citado por Clayson, DB 1962. London, Churchill: Chemical carcinogenesis; 1933. p. 343.
19. Thomas MB. Biological characteristics of cancers in the gallbladder and biliary tract and targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61: 44-51.
20. Puhalla H, wrba F, Kandioler D, Lehnert M, Huynh A, Gruenberger T et al. Expression of p21 (Waf1/Cip1), p57 (Kip2) and HER2/NEU in patients with gallbladder cancer. *Anticancer Res*. 2007; 27: 1679-1684.
21. Strom BL, Soloway RD, Rios - Dalenz JL, Rodriguez- Martinez HA, West SL, Kinman JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. *Cancer*. 1995;76: 1747-1756.
22. Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: A case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89: 1132-1138.
23. Pandey M, Shukla VK. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12: 269-272.
24. Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB, Smeets FW, Runia S. Consumption of foods and micronutrients and the risk of cancer of the biliary tract. *Prev Med*. 1995;24: 591-602.
25. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet and the risk of symptomatic gallstones in middle- aged women. *New Engl J Med*. 1989;321: 563-569.
26. Matsuba T, Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, Inaba Y, Kikuchi S, Yagyu K, Motohashi Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Overview of epidemiology of bile duct and gallbladder cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol*. 2005;15 (Suppl 2): S150-156.
27. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, D' Avanzo B, Parazzini F. Vegetable and Fruit Consumption and Cancer risk. *Int J Cancer*. 1991;48: 350-354.
28. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer: I. Epidemiology. *Cancer Causes Control*. 1991;2: 325-357.
29. Shoup M, fong Y. surgical indications and extend resection in gallbladder cancer. *Surg Oncol clin N Am*. 2002;11: 985-994.
30. Ouchi K, Owada Y, Matsuno S, Sato T. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery*. 1987;101: 731-737.
31. Adsay NV. Neoplastic precursors of the gallbladder and extrahepatic biliary system. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36: 889-900.
32. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk T, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder cancer neoplasia in patients with primary sclerosing conlagitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol*. 2007;31: 907-913.
33. Gallbladder In: American Joint committee on Cancer: AJCC Cancer staging manual. 6th Ed. New York, NY: springer, 2002, 139-144.
34. Nestler G, Halloul Z, Evert M, Dombrowski F, Lippert H, Meyer F. Myogenus sarcoma of the gallbladder with an hemagiopericytomatous pattern. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14: 197-199.

35. Lack EE. Tumors of the gallbladder and cystic duct. In: Lack EE, editor. Pathology of the pancreas, gallbladder, extrahepatic biliary tract, and ampullary region. Oxford: Oxford University Press, 2003, p. 465-510.
36. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K, Nakayama F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991;15: 315-321.
37. Fahim RB, McDonald JR, Richards JC, Dewrad OF. Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread. *Ann Surg.* 1962;156: 114-124.
38. Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K et al. Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;387: 222-228.
39. Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, Soeda J, Miyagawa S. Impact of tumor spread to the cystic duct on the prognosis of patients with gallbladder carcinoma. *World J Surg.* 2007;31: 155-161.
40. Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R et al. Evidence-Based gallbladder cancer staging. Changing Cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg.* 2006;243: 767-774.
41. International Union Against cancer. TNM Classification of malignant tumours. Sobin LH, Wittekind Ch (eds), Wiley-Liss, New York, 2002, 6th edition.
42. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer.* 1976;37: 141-148.
43. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, et al. Carcinoma of the gallbladder: does radical resection improve outcome? *Arch Surg.* 1990;125: 237-241.
44. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, et al. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 1995;19: 758 -763.
45. Beahrs OH, Myers MH. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: Lippincott, 1983.
46. Fleming ID, Cooper JS, Henderson DE. AJCC cancer Staging manual. 5th Ed. New York: Springer; 1997.
47. Greene FL, Pege DL, Fleming ID. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York; springer; 2002.
48. Endo I, Shimada H, Tanabe M, Fujii Y, Takeda K, Morioka D, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg.* 2006;10: 999-1007.
49. Gallbladder cancer. In: Morton KA, Clark PB, eds: Diagnostic imaging Nuclear Medicine 1st ed. Salt Lake city, Utah: Amirsys, 2007;8: 38-40.
50. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15: 31-40.
51. Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointestinal Surg.* 2007;11: 1188-1193.
52. Misra S, Chaturvedi A, Misra MS, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 167-176.
53. Chijiwa k, Tanaka M: Carcinoma of the gallbladder an appraisal of surgical resection. *Surgery.* 1994;116: 751-756.
54. Meriggi F. Gallbladder carcinoma surgical therapy. An overview. *J Gastrointestin liver Dis.* 2006;15: 333-335.

55. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg.* 1997;215: 326-331.
56. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg.* 1991;15: 337-343.
57. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 2002;26: 867-871.
58. Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, et al. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Br J Surg.* 1994;81: 1655-1657.
59. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg.* 1996;224: 639-646.
60. Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer?. *Surgery.* 2004;136: 1012-1017.
61. Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, Inaba K, Ota S, Azuma M et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg.* 2004;28: 160-165.
62. Aoki Y, Shimura H, Li H, Mizumoto K, Date K, Tanaka M. A model of port-site metastases of gallbladder cancer: the influence of peritoneal injury and its repair on abdominal wall metastases. *Surgery.* 1999;125: 553-559.
63. Weiland ST, Mahvi DM, Niederhuber JE, Heisey DM, Chicks DS, Rikkers LF. Should suspected early gallbladder cancer be treated laparoscopically?. *J Gastrointest Surg.* 2002;6: 50-56.
64. Ishikawa T, Horimi T, Shima Y, Okabayashi T, Nishioka Y, Hamada M, Ichikawa J, Tsuji A, Takamatsu M, Morita S. Evaluation of aggressive surgical treatment for advanced carcinoma of the gallbladder. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10: 233-238.
65. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K, Nakayama F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 1991;15: 315-321.
66. Bartlett DL. Gallbladder cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000;19: 145-155.
67. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results. *Ann Surg.* 1992;216: 565-568.
68. De Aretxabala XA, Roa IS, Mora JP, Orellana JJ, Riedeman JP, Burgos LA et al. Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer. *World J Surg.* 2004;28: 544-547.
69. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer.* 1984;54: 965-969.
70. De Aretxabala X, Roa I, Berrios M, Hepp J, Gallardo J, Cordova A et al. Chemoradiotherapy in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93: 699-704.
71. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996;7:593-600.
72. Reyes-Vidal J, Gallardo J, Yanez E. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with unresectable or metastatic gallbladder

- cancer: results of the phase II Gocchi study 2000-13. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22.
73. Doval DC, Sekhon JS, Gupta SK, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, unresectable gall bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004;90: 1516-1520.
 74. Taieb J, Mitry E, Boige V, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol*. 2002;13: 1192-1196.
 75. Mitry E, Van Cutsem E, Van Laethem J. A randomized phase II trial of weekly high dose 5-FU (HD-FU) with and without folinic acid (FA) and cisplatin (P) in patients with advanced biliary tract carcinoma: the EORTC 40955 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;22: 175.
 76. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7: 3375-3380.
 77. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer*. 2005; 92:1650-1654.
 78. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol*. 2001;12: 1403-1406.
 79. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2001;48: 783-789.
 80. Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 2001;12: 183-1876.
 81. Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology*. 1999;56: 177-180
 82. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2001;19: 4089-4091.
 83. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23: 2332-2338.
 84. Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer*. 2005;104: 2753-2758.
 85. Valle JW, Wasan H, Johnson P. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma and other biliary tract tumors: A multicenter, randomized phase II (the UK ABC-01) study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24.
 86. Andre T, Reyes-Vidal J, Fartoux L. EXIBIT: an international multicenter phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary cancer. *Proc Am Soc Clin. Oncol* 2006;26.

87. Li JY, Quan ZW, Zhang Q, Liu JW. The synergistic inhibitory effect of somatostatin-doxorubicin co-treatment on gallbladder carcinoma. *BMC Cancer*. 2007;7: 125.
88. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95: 1685-1695.
89. Bode MK, Perälä J, Mäkelä JT, Leinonen S. Intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in gallbladder cancer: a follow-up study. *J Surg Oncol*. 2005;91: 102-106.
90. de Aretxabala X, Losada H, Mora J, Roa I, Burgos L, Yáñez E, Quijada I, Roa JC. Quimiorradioterapia de neoadyuvancia en cáncer de vesícula biliar. *Rev Med Chil*. 2004;132: 51-57.
91. Lin LL, Picus J, Drebin JA, Linehan DC, Solis J, Strasberg SM, Tan B, Thorstad WL, Myerson R. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2005;28: 234-241.
92. Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinoff B, Fakih M, Kepner J, Soehnlein N, Lawrence D, Javle MM. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: a single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2007;14: 3202-3209.
93. Gierga DP, Chen GT, Kung JH, Betke M, Lombardi J, Willett CG. Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58: 1584-15895.
94. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer*. 1998;34: 977-986.
95. Vaittinen E. Carcinoma of the gallbladder. *Ann Chir Gynaecol*. 1970;168:1.
96. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, Gunderson LL, Donohue J, Pitot H, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52: 167-175.
97. Morrow C, Sutherland D, Florack G. Primary gallbladder carcinoma: significance of subserosal lesions and results of aggressive surgical treatment and adjuvant chemotherapy. *Surgery*. 1983;94: 709.
98. Smoron GL. Radiation therapy of carcinoma of gallbladder and biliary tract. *Cancer*. 1977;40: 1422-1424.
99. Czito BG, Hurwitz HI, Clough RW, Tyler DS, Morse MA, Clary BM, et al. Adjuvant external-beam radiotherapy with concurrent chemotherapy after resection of primary gallbladder carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62: 1030-1034.
100. Houry S, Schlienger M, Huguier M, Lacaine F, Penne F, Laugier A. Gallbladder carcinoma: role of radiation therapy. *Br J Surg*. 1989;76: 448-450.
101. Montemaggi P, Morganti AG, Dobelbower RR Jr, et al. Role of intraluminal brachytherapy in extrahepatic bile duct and pancreatic cancers: is it just for palliation?. *Radiology*. 1996;199: 861-866.

102. Baron TH: Expandable metal stents for treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med.* 2001;344: 1681-1687.
103. Ramírez C.P, Suárez M.A, Santoyo J, Fernández J.L, Jiménez M, Pérez J.A, et al. Actualización del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de vesícula biliar. *Cir Esp.* 2002;71: 102-111
104. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16: 343-368.
105. Gore RM, Shelhamer RP. Biliary tract neoplasms: diagnosis and staging. *Cancer Imaging.* 2007;7: S15-S23.
106. Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, Puccetti A. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound.* 2003;16: 141-159.
107. Dalla Palma L, Rizzato G, Pozzi-Mucelli RS, Bazzocchi M. Grey-scale ultrasonography in the evaluation of carcinoma of the gallbladder. *Br J Radiol.* 1980;53: 662-667.
108. Onoyama H, Yamamoto M, Takada M, Urakawa T, Ajiki T, Yamada I, Fujita T, Saitoh Y. Diagnostic imaging of early gallbladder cancer: retrospective study of 53 cases. *World J Surg.* 1999;23: 708-712.
109. Inoue T, Kitano M, Kudo M, et al. Diagnosis of gallbladder diseases by contrast-enhanced phase-inversion harmonic ultrasonography. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33: 353-361.
110. Yum HY, Fink AH. Sonographic findings in primary carcinoma of the gallbladder. *Radiology.* 1980;134: 693-696.
111. Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut.* 2000;46: 250-254.
112. Kimura K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K. Differential diagnosis of large-sized pedunculated polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography: a prospective study. *J Gastroenterol.* 2001;36: 619-622.
113. Komatsuda T, Ishida H, Konno K, et al. Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abdom Imaging.* 2000;25: 194-197.
114. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the evaluation of gallbladder masses. *Endoscopy.* 2005;37: 751-754.
115. Bach AM, Loring LA, Hann LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgart LH. Gallbladder cancer: can ultrasonography evaluate extent of disease?. *J Ultrasound Med.* 1998;17: 303-309.
116. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, Llamas-Elvira JM, Ferrón-Orihuela JA, Lardelli-Claret P. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93: 650-664.
117. Grand D, Horton KM, Fishman EK. CT of the Gallbladder: Spectrum of Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183: 163-170.
118. Choi H, Loyer EM, Charnsangvej C. Neoplasms of the liver and bile ducts. *Semin Roentgenol.* 2004;39: 412-427.
119. Yun EJ, Cho SG, Park S, Park SW, Kim WH, Kim HJ, Suh CH. Gallbladder carcinoma and chronic cholecystitis: differentiation with two-phase spiral CT. *Abdom Imaging.* 2004;29: 102-108.

120. Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, Aibe H, Kuroiwa T, Irie H, Chijiwa K, Asayama Y, Masuda K. Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection. *Am J Roentgenol.* 2002;179: 423-428.
121. Ohtani T, Shirai Y, Tsukada K. Carcinoma of the gallbladder: CT evaluation of lymphatic spread. *Radiology.* 1993;189: 75-80.
122. Ching BH, Yeh BM, Westphalen AC, Joe BN, Qayyum A, Coakley FV. CT differentiation of adenomyomatosis and gallbladder cancer. *Am J Roentgenol.* 2007;189: 62-66.
123. Tessler FN, Lockhart ME. The biliary tract. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP, editors. *Computed body tomography with MRI correlation.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 931-973.
124. Till RB, Semelka RC, Reinhold C: Gallbladder and biliary. system. In: Semelka RC, editor. *Abdominal-pelvic MRI.* New. York: Wiley-Liss; 2002. pp 319-371.
125. Kim JH, Kim TK, Eun HW, Kim BS, Lee MG, Kim PN, et al. Preoperative evaluation of gallbladder carcinoma: efficacy of combined use of MR imaging, MR cholangiography, and contrast-enhanced dual-phase three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2002;166: 676-684.
126. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Hepatobiliary system. En Thrall JH Ed. *Nuclear Medicine: The Requisites.* 3ª Edición. Filadelfia: Mosby-Elsevier, 2006: 159-214.
127. Ziessman HA. Acute cholecystitis, biliary obstruction, and biliary leakage. *Semin Nucl Med.* 2003;33: 279-296.
128. Ziessman HA. Functional hepatobiliary disease: chronic acalculous gallbladder and chronic acalculous biliary disease. *Semin Nucl Med.* 2006;36: 119-132.
129. Ziessman HA. Interventions used with cholescintigraphy for the diagnosis of hepatobiliary disease. *Semin Nucl Med.* 2009;39: 174-185.
130. Wycherley A. Hepatobiliary function: biliary kinetics. En Ell PI, Gambhir SS Eds. *Nuclear Medicine in clinical Diagnosis and treatment.* 3ª edición. Edimburgo: Churchill Livingstone, 2004: 837-846.
131. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Noviembre 2005.
132. Ruíz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovás Oromendía A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl.* 2001; 20:561-574.
133. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Junio 2004.
134. Martí-Climent JM, García Velloso MJ, Serra P, Boán JF, Richter JA. Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *Rev Esp Med Nucl.* 2005;24: 60-79.
135. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl.* 2002;21: 41-60.

136. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. *Rev Esp Med Nucl.* 2000;19: 510-524.
137. Grupo PET de la SEMN. Procedimientos de la Sociedad Española de Medicina Nuclear: Tomografía de positrones (PET) de cuerpo entero con fluordesoxiglucosa-18F. *Rev Esp Med Nucl.* 2002;21: 128-130.
138. García Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con ¹⁸F-fluordesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28: 85-89.
139. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF et al. European Association of Nuclear Medicine FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30: BP115-BP124.
140. Schelbert HR, Hoh K, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. *J Nucl Med.* 1998;39: 1302-1305.
141. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006;47: 885-895.
142. [ACR Practice Guideline for Performing FDG-PET/CT in Oncology](#) Res. 19 - 2007. Disponible en: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/nuc_med/fdg_pet_ct.aspx. Fecha de acceso 5 noviembre de 2009.
143. Balan KK. Visualization of the gallbladder on F-18 FDOPA PET imaging: A potential pitfall. *Clin Nucl Med.* 2005;30: 23-24.
144. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955;15: 105-108.
145. Lomis KD, Vitola JV, Delbeke D, Snodgrass SL, Chapman WC, Wright JK, Pinson CW. Recurrent gallbladder carcinoma at laparoscopy port sites diagnosed by positron emission tomography: implications for primary and radical second operations. *Am Surg.* 1997;63: 341-345.
146. Koh T, Taniguchi H, Yamaguchi A, Kunishima S, Yamagishi H. Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET). *J Surg Oncol* 2003;84: 74-81.
147. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2004;8: 90-97.
148. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, Seese A, Huster D, Berr F. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology.* 2001;33: 1029-1035.
149. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Katoh C, Nambu T, Nobuta A, Kondo S, Asaka M, Tamaki N. Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29: 1047-1054.
150. Reinhardt MJ, Strunk H, Gerhardt T, Roedel R, Jaeger U, Bucerius J, Sauerbruch T, Biersack HJ, Dumoulin FL. Detection of Klatskin's tumor in extrahepatic bile duct strictures using delayed 18F-FDG PET/CT: preliminary results for 22 patient studies. *J Nucl Med.* 2005;46: 1158-1163.

151. Rodríguez-Fernández A, Gomez-Rio M, Llamas-Elvira JM, Ortega-Lozano S, Ferrón-Orihuela JA, Ramia-Angel JM, et al. Positron- emission tomography with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose for gallbladder cancer diagnosis. *Am J Surg.* 2004;188: 171-175.
152. Chander S, Lee P, zingas AP, Joyrich RN, Zak IT, Bloom DA. PET imaging of gallbladder carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2005;30: 804-805.
153. Nuñez R, Yeung HW, Swanton NM, Macapinlac HA. Captación de flúorodesoxiglucosa en la vesicular biliar en al PET y la PET-TAC en tras pacientes oncológicos. *Rev Esp Med Nucl.* 2007;26: 234-236.
154. Kao CH. Ring-like FDG uptake in acute cholecystitis. *Clin Nucl Med.* 2003;28: 162-163.
155. Maldjian PD, Ghesani N, Ahned S, Lui Y. Adenomyomatosis of the gallbladder: another cause for a "hot" gallbladder on 18F-FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189:W36-W38.
156. Chen YM, Huang G, Sun XG, Liu JJ, Chen T, Shi YP, Wan LR. Optimizing delayed scan time for FDG PET: Comparison of the early and late delayed scan. *Nucl Med Común.* 2008;29: 425-430.
157. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Kimura N, Miki A, Sasakawa Y, Wakabayashi H, Satoh K, Ohkawa M. Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J Nucl Med.* 2006;47: 633-638.
158. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G et al. Staging and follow up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging.* 2006;31: 43-55.
159. Dinkel HP, Kraus S, Heimbucher J, Moll R, Knüpfner J, Gassel HJ, Freys SM, Fuchs KH, Schindler G. Sonography for selecting candidates for laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174: 1433-1439.
160. Van der Molen AJ, Schaefer-Prokop C, Leppert A. Chaper 22: Lymphatic system. En: Prokop M, Galanski M, Van Der Molen AJ, Schaefer-Prokop C, eds. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body.* Stuttgart, Germany: Thieme Medical Publishers; 2003: p. 746-748.
161. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology.* 1991; 180: 319-22.
162. Brink JA, Borrello JA. MR imaging of the biliary system. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995;3: 143-160.
163. Oikarinen H. Diagnostic imaging of carcinomas of the gallbladder and the bile ducts. *Acta Radiol.* 2006;47: 345-358.
164. Catalano OA, Sahani DV, Kalva SP, Cushing MS, Hahn PF, Brown JJ, Edelman RR. MR imaging of the gallbladder: a pictorial essay. *Radiographics.* 2008;28: 135-155.
165. Ramos-Font C, Santiago Chinchilla A, Rodríguez-Fernández A, Rebollo Aguirre AC, Gómez Río M, Llamas Elvira JM. Estadificación del cáncer de vesícula mediante tomografía de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28: 74-77.
166. Indicaciones de la Nacional Oncology PET Registry. Indicaciones de la PET cubiertas por Medicare en 2009. Accedido el 30 de noviembre de 2009. Disponible en <http://nrdcr.acr.org/PETRegistry/indications.pdf>
167. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Broering DC, Jenicke L, Schäfer H, Buchert R, Rogiers X, Clausen M. FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma. *Nucl Med Commun.* 2001;22: 1277-1285.

168. Anderson CD, Chari RS, Delbeke D, Rice MH, Pinson CW. The role of PET imaging in the evaluation of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;124 (Supp1): A827.
169. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008;206: 57-65.
170. Furukawa H, Ikuma H, Asakura-Yokoe K, Uesaka K. Preoperative staging of biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxiglucose PET: prospective comparison with PET+CT, MDCT and histopathology. *Eur Radiol*. 2008;18: 2841-2847.
171. Oe A, Kawabe J, Torii K, Kawamura E, Higashiyama S, Kotani K, et al. Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2006;20: 699-703.
172. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DH, Hany TF, Tam S, Jochum W, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J_hepatol*. 2006;45: 43-50.
173. Shukla PJ, Barreto SG, Aryab S, Shrikhande SV, Hawaldar R, Purandare N, et al. Does PET_CT scan have a role prior to radical re-resection for incidental gallbladder cancer?. *HPB*. 2008;10: 439-445.
174. Wakabayashi H, Akamoto S, Yachida S, Okano K, Izuishi K, Nishiyama Y, et al. Significance of fluorodeoxyglucose PET imaging in the diagnosis of malignancies in patients with biliary stricture. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31: 1175-1179.
175. Wanebo HJ, Castle WN, Fechner RE. Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg*. 1982;195: 624-631.
176. Malik IA. Clinicopathological features and management of gallbladder cancer in Pakistan: a prospective study of 233 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18: 950-953.
177. Al-Quadah MS, Daradkeh S, Sroujeh AS, Farah GR, Masaad J. Gallbladder carcinoma in Jordan. *Hepatogastroenterology*. 2005;61: 5-7.
178. Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin N Am*. 1990;70:1429-1447.
179. Thuluvath PJ, Rai R, Venbrux AC, Yeo CJ. Cholangiocarcinoma: a review. *Gastroenterologist* 1997;5: 306-315.
180. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;128: 1655-1667.
181. Diederichs CG, Staib L, Glasbrenner B, et al. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) and C-reactive protein (CRP). *Clin Positron Imaging*. 1999;2: 131-136.
182. Piantino P, Fusaro A, Randone A, Cerchier A, Daziano E. Increased levels of CA19-9, CA50 and CA125 in patients with benign disease of biliary tract and the pancreas. *J Nucl Med Allied Sci*. 1990;34: 97-102.
183. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I, Alhava E. Clinical value of serum tumor markers CEA, CA50 and CA242 in the distinction between malignant versus benign diseases causing jaundice and cholestasis: results from a prospective study. *Anticancer Res*. 1992;12: 1687-1693.

184. Vij U, Baskaran V. Value of serum CEA and AFP in the diagnosis and prognosis of carcinoma gallbladder. *Trop Gastroenterol.* 2001;22:227-229.
185. Chaube A, Tewari M, Singh U, Shukla HS. CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93: 665-669.
186. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95: 204-207.
187. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 874-879.
188. Eckel F, Jelic S. Biliary cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 [Suppl 4]: iv46-iv48.
189. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Horiguchi S, Tsuruta K, Okamoto A. Clinicopathologic features of ampullary carcinoma without jaundice. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40: 162-166.
190. Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, Yamamoto J, Kanai Y, Mukai K, et al. Small polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg.* 1998;133: 735-739.
191. Kumaran V, Gulati S, Paul B, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK. The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol.* 2002;12: 1993-1999.
192. Engels JT, Balfe DM, Lee JKT. Biliary carcinoma: CT evaluation of extrahepatic spread. *Radiology.* 1989;172: 35-40.
193. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer.* 2000;89: 2547-2554.
194. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, et al. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2002;43: 871-875.
195. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, et al. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med.* 2003;44: 540-548.
196. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, et al. Evaluation of delayed additional FDG PET imaging in patients with pancreatic tumour. *Nucl Med Commun.* 2005;26: 895-901.
197. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kimura N, Miki A, Sasakawa Y, Wakabayashi H, et al. Comparison of early and delayed FDG PET for evaluation of biliary stricture. *Nucl Med Commun.* 2007;28: 914-919.
198. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel B. FDG PET Evaluation of Mucinous Neoplasms: Correlation of FDG Uptake with Histopathologic Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174: 1005-1008.
199. Torizuka T, Kenneth RZ, Richard LW. Diabetes decreases FDG accumulation in primary lung cancer. *Clin Positron Imaging.* 1999;2: 281-287.
200. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Llamas-Elvira JM: Functional imaging. En: Thomas CR, Fuller CD, eds.: Biliary tract and gallbladder cancer. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2009: 131-139.

201. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with [18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology*. 2001;33: 1029-1035
202. Noji T, Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Ambo Y, Kawarada Y, Morikawa T. CT evaluation of paraaortic lymph node metastasis in patients with biliary cancer. *J Gastroenterol*. 2005;40: 739-743.
203. Kantorová I, Lipská L, B_lohlávek O, Visokai V, Truba_ M, Schneiderová M. Routine 18F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*. 2003;44: 1784-1788.
204. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD, Shyr Y, Leach SD. Optimal interpretation of FDG-PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med*. 1999;40: 1784-1791.
205. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, Kullberg BJ, Oyen WJ. FDG-PET for imaging of non-osseous infection and inflammation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50: 121-130.
206. Mañá J. Nuclear imaging. 67Gallium, 201thallium, 18F-labeled fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Clin Chest Med*. 1997;18: 799-811.
207. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard JO, Aquino SL. Imaging Features of Sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2008;190: S1-S6.
208. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol*. 2006;7: 57-69.
209. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*. 1998;25: 317-22.
210. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, Kullberg BJ, Oyen WJ. FDG-PET for imaging of non-osseous infection and inflammation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50: 121-130.
211. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake-the role of PET/CT. *Eur Radiol*. 2006;16: 1054-1065.