



DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tesis Doctoral

“Impacto clínico del uso de la ecografía con contraste intravenoso (CEUS) y de la FDG-PET en el manejo de los pacientes con carcinoma colorrectal (CCR) y sospecha de metástasis hepáticas”

Luis Guzmán Álvarez
Granada, Mayo 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Luis Guzmán Álvarez
D.L.: GR 3103-2010
ISBN: 978-84-693-3289-4

Dña. Mercedes Villalobos Torres, Profesora Titular del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada, **D. Manuel Gómez Río**, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y **D. Antonio Rodríguez Fernández**, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

CERTIFICAN

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Luis Guzmán Álvarez 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 a grado de Doctor en Medicina con el título:

“Impacto clínico del uso de la ecografía con contraste intravenoso (CEUS) y de la FDG-PET en el manejo de los pacientes con carcinoma colorrectal (CCR) y sospecha de metástasis hepáticas”.

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

Prof. Dra. M. Villalobos Torres

Dr. M. Gómez Río

Dr. A. Rodríguez Fernández

El presente trabajo se ha desarrollado bajo la tutela y financiación parcial del Instituto Carlos III a través del Proyecto de Investigación FIS (06/1783).

A Carolina, Marta y Luis.

A mis padres y hermanos

Todos y cada uno de mis maestros, familiares, amigos y compañeros de trabajo que habéis hecho posible que este trabajo se haya llevado a cabo sabéis y sois conscientes de que es tan vuestro como mío. Simplemente gracias.

Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento al Dr. José Manuel Llamas Elvira, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, por la confianza e ilusión depositadas en aquel, por entonces, proyecto de radiólogo, hecho con el que se inició mi interés y motivación por la integración de la imagen anatómica y funcional. Mentalidades como la suya son un auténtico ejemplo para los que acabamos de iniciarnos en el apasionado mundo del diagnóstico por imagen.

Por supuesto al Dr. Manuel Gómez Río, director de la Tesis, que ha conseguido que un humilde radiólogo sea capaz de investigar con mayúsculas. Probablemente, y debido no sólo a su profesionalidad y capacitación, sino sobre todo a su forma de ser y de afrontar las distintas situaciones cotidianas (personales y profesionales), reúna todo lo que a mí me gustaría alcanzar algún día. *“Be water my friend...”* y GRACIAS Manolo.

Gracias de igual forma al Dr. Antonio Rodríguez Fernández por el apoyo recibido y sus sabias directrices en la dirección de la Tesis, modelo a seguir por su inalcanzable capacidad de trabajo.

A la Profesora Mercedes Villalobos Torres. Hace ya algunos años establecimos una relación que para mí sobrepasó lo meramente académico y con ocasión de dirigir esta Tesis ha vuelto a demostrarme que en las Facultades hay profesores de los que merece la pena disfrutar, no sólo de su conocimiento sino de su amistad.

Al Dr. Antonio Medina Benítez, que fue el culpable de que en su momento yo iniciara esta andadura y ha permitido con su trabajo el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

A los Servicios de Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Cirugía General y Oncología Médica (en especial a la Dra. Encarnación González Flores y la Dra. Carmen Sánchez Toro) del Hospital Virgen de las Nieves. Al propio Hospital por haberme dado la oportunidad de formarme como Médico.

Carolina, gracias de veras. No te digo nada, porque lo sabes todo...

Luis.

*“El camino es el que nos enseña la mejor forma de llegar
y nos enriquece mientras lo estamos cruzando”
(Paulo Coelho)*

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
1. CARCINOMA COLORRECTAL. GENERALIDADES, ENFERMEDAD HEPÁTICA Y EXTRAHEPÁTICA	3
1.1. <i>Epidemiología del Cáncer Colorrectal</i>	3
1.2. <i>Etiopatogenia del Cáncer Colorrectal. Factores de Riesgo</i>	4
1.3. <i>Clasificación del CCR</i>	5
1.4. <i>Historia natural de la enfermedad</i>	6
1.5. <i>Manifestaciones clínicas del CCR</i>	9
1.6. <i>Diagnóstico del CCR</i>	9
1.7. <i>Pronóstico del CCR</i>	10
1.8. <i>Tratamiento del CCR</i>	12
1.9. <i>Seguimiento de los pacientes con CCR: ¿Está justificado?</i>	13
1.9.1. <i>¿Qué exploraciones complementarias se deberían incluir en el seguimiento?</i>	15
1.9.2. <i>Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CCR en nuestro entorno clínico</i>	17
1.10. <i>Enfermedad metastásica hepática en el CCR</i>	18
1.10.1. <i>Cirugía de la enfermedad hepática en pacientes con CCR</i>	19
1.10.2. <i>Selección de pacientes candidatos a cirugía. Definición de reseabilidad</i>	20
1.10.3. <i>Resultados tras la resección quirúrgica</i>	21
1.10.4. <i>El papel del diagnóstico por imagen en el manejo de pacientes con metástasis de CCR potencialmente reseables</i>	23
1.10.4.1. <i>Ecografía abdominal convencional (US)</i>	25
1.10.4.2. <i>Ecografía Abdominal con contraste intravenoso (CEUS)</i>	26
1.10.4.3. <i>Ecografía intraoperatoria (IOUS)</i>	26
1.10.4.4. <i>Tomografía axial computarizada y multicorte (TAC y TCMC)</i>	26
1.10.4.5. <i>Resonancia magnética (RM)</i>	27
1.10.4.6. <i>Tomografía por Emisión de Positrones (FDG-PET)</i>	27
1.10.5. <i>Evaluación morfológica y funcional hepática</i>	28
1.11. <i>Evaluación de la enfermedad extrahepática</i>	30
1.12. <i>Evaluación mediante pruebas de imagen y planificación quirúrgica</i>	30
1.13. <i>Evaluación de la respuesta a tratamiento y reseabilidad de las lesiones</i>	32
2. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO MEDIANTE MÉTODOS DE IMAGEN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CARCINOMA COLORRECTAL: ECOGRAFÍA CON CONTRASTE (CEUS) Y TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (FDG-PET)	34
2.1. <i>Ecografía con contraste intravenoso (CEUS) en el diagnóstico de las metástasis hepáticas del CCR</i>	36
2.1.1. <i>Medios de contraste ecográfico</i>	36
2.1.2. <i>Tipos de medios de contraste ecográfico</i>	37
2.1.3. <i>Fundamentos del comportamiento de los medios de contraste ecográfico</i>	39
2.1.4. <i>Aplicaciones clínicas de los medios de contraste ecográfico</i>	43
2.1.5. <i>Contrastes ecográficos en el hígado</i>	43
2.1.5.1. <i>Caracterización de las lesiones hepáticas</i>	44
2.1.5.2. <i>Patrones de realce de las metástasis hepáticas</i>	45
2.2. <i>FDG-PET en el diagnóstico del CCR</i>	50
2.2.1. <i>Descripción del funcionamiento de la PET</i>	50
2.2.2. <i>Cámaras PET. Obtención de las imágenes</i>	50
2.2.3. <i>Técnica de exploración</i>	52
2.2.4. <i>Imagen integrada PET-TAC</i>	54

2.2.5. Indicaciones generales de la FDG-PET	54
2.2.6. FDG-PET en el diagnóstico del CCR.....	55
2.2.6.1. Diagnóstico primario y estadificación del CCR.....	55
2.2.6.2. Recurrencia del CCR.....	55
2.2.6.3. Enfermedad metastásica hepática.....	56
2.2.6.4. Selección de pacientes candidatos para realizar metastasectomía.....	57
2.2.6.5. Metástasis a distancia o extrahepáticas.....	58
2.2.6.6. Monitorización del tratamiento.....	58
2.2.6.7. Indicaciones de la FDG-PET en el CCR.....	60
2.2.6.8. Impacto de la FDG-PET en la toma de decisiones.....	61
3. COROLARIO	64
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
1. HIPÓTESIS.....	67
2. OBJETIVOS	67
2.1. <i>Objetivo principal</i>	67
2.2. <i>Objetivos secundarios</i>	67
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
1. Diseño del estudio.....	71
2. Ámbito	71
3. Población diana.....	72
3.1. Criterios de inclusión.....	72
3.2. Criterios de exclusión.....	72
3.3. Criterios de retirada.....	72
3.4. Población accesible.....	73
4. Muestreo	73
5. Protocolo de estudio	73
6. Protocolo diagnóstico.....	74
6.1. Ecografía con contraste intravenoso (CEUS)	74
6.1.1. <i>Técnica de adquisición y elaboración del informe radiológico</i>	74
6.1.2. <i>Instrumentación</i>	75
6.1.3. <i>Protocolo de realización de la ecografía</i>	75
6.1.4. <i>Interpretación de los resultados</i>	77
6.2. Tomografía por emisión de positrones (FDG-PET)	78
6.2.1. <i>Técnica de adquisición y elaboración del informe diagnóstico</i>	78
6.2.2. <i>Instrumentación</i>	78
6.2.3. <i>Protocolo de realización del estudio FDG-PET</i>	78
6.2.4. <i>Interpretación de los resultados</i>	80
7. Descripción de las variables	81
8. Análisis de los datos	82

IV. RESULTADOS	83
1. Población de estudio. Epidemiología. Características del tumor.....	85
1.1. Edad	85
1.2. Sexo.....	85
1.3. Tipo y grado histológico	86
1.4. Localización.....	86
1.5. Estadificación	86
1.6. Ámbito temporal.	87
1.6.1. Fecha de diagnóstico del tumor primario.....	87
1.6.2. Período de reclutamiento	87
1.6.3. Período de seguimiento	87
1.6.4. Intervalo entre la CEUS y la FDG-PET.....	88
1.6.5. Intervalo entre CEUS y FDG-PET y fecha de la cirugía.	88
2. Validez Diagnóstica	89
2.1. Prevalencia y estándar de referencia	89
2.1.1. Prevalencia de la enfermedad hepática	89
2.1.2. Estándar de referencia	90
2.2. Análisis de la Validez Diagnóstica	90
2.2.1. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR LESIÓN	91
2.2.1.1. Estándar de referencia.....	91
2.2.1.2. Validez Diagnóstica por lesión. CEUS.....	93
2.2.1.3. Topografía de las lesiones hepáticas y CEUS	93
2.2.1.4. Validez Diagnóstica por lesión. FDG-PET.	94
2.2.1.5. Estratificación de la Sensibilidad por el tamaño de la lesión	94
2.2.1.6. Discrepancias entre los métodos diagnósticos	99
2.2.1.7. Lesiones con confirmación histopatológica y Validez Diagnóstica	101
2.2.2. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTE	101
2.2.2.1. Validez Diagnóstica global de la CEUS y la FDG-PET	101
2.2.2.2. Validez Diagnóstica por paciente. CEUS.....	102
2.2.2.3. Validez Diagnóstica por paciente. FDG-PET.	103
2.2.2.4. Discrepancias entre los métodos diagnósticos	103
2.2.2.5. Enfermedad extrahepática.	104
2.3. Análisis por intención de tratamiento	105
2.3.1. Intención de tratamiento y CEUS.....	106
2.3.2. Intención de tratamiento y FDG-PET.	107
2.3.3. Intención de tratamiento. CEUS y FDG-PET de forma conjunta	109
2.4. Impacto Clínico	117
2.4.1. Impacto clínico de la CEUS.....	117
2.4.2. Impacto clínico de la FDG-PET.	117
2.4.3. Impacto clínico de ambas pruebas de forma conjunta.....	118
V. DISCUSIÓN	119
1. Introducción	121
2. Aspectos metodológicos.....	122
2.1. Diseño del estudio.	122
2.2. Población.	122
2.3. Intervalos temporales.....	124

2.4. Método de estudio y protocolo de estudio.....	125
2.5. Del método de análisis.....	126
3. Resultados	127
3.1. Introducción.....	127
3.2. Prevalencia pre-test: incidencia sobre los resultados de VD.....	128
3.3. Estándar de referencia. Sesgo de verificación.....	128
3.4. Validez Diagnóstica. CEUS.....	130
3.5. Validez Diagnóstica. Tomografía por emisión de positrones con FDG (FDG-PET).....	134
3.6. Enfermedad extrahepática.....	139
4. Intención de tratamiento e impacto clínico	141
4.1. Intención de tratamiento.....	141
4.2. Impacto clínico.....	144
5. Propuesta de algoritmo diagnóstico.....	145
6. PET/TAC en el seguimiento de pacientes con CCR.....	148
VI. CONCLUSIONES	151
VII. BIBLIOGRAFÍA	155

I. INTRODUCCIÓN

1. CARCINOMA COLORRECTAL. GENERALIDADES, ENFERMEDAD HEPÁTICA Y EXTRAHEPÁTICA

1.1. Epidemiología del Cáncer Colorrectal

La denominación de cáncer colorrectal (CCR) incluye al grupo de tumores originados tanto en el colon (ascendente, transverso y descendente), como en sigma y recto. Este último está caracterizado por ser un tumor localizado a menos de 15 cm del margen anal y presenta un patrón de recaída peculiar con una mayor tasa de recurrencia local, aspecto que determinará que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos varíen en función de la localización del tumor.

El CCR constituye un importante problema de salud pública, ocupando el segundo lugar dentro de todas las neoplasias en los países desarrollados (cuarta en varones tras el de pulmón, próstata y vejiga; y segunda en mujeres tras el cáncer de mama). Se estima que representa el 9% de todos los tumores malignos diagnosticados a nivel mundial [1-3]. En la Unión Europea (UE) supuso el 13% del total de los cánceres registrados en el año 2006 [4].

España se sitúa en la media continental en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR, con un total de 13.516 personas fallecidas durante el año 2007, según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2009 [5]. Esto supone un 13% del total de la mortalidad por cáncer en España ese mismo año. En nuestro país, los cánceres localizados en el colon y recto son la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos, tras el de pulmón en los hombres y el de mama en las mujeres. Debido a su importancia se están desarrollando por parte de la Administración algunas estrategias para disminuir su incidencia y mortalidad, siendo quizás la más importante la detección precoz.

Según los datos publicados por el Registro de Cáncer de Granada [6], uno de los once Registros de Cáncer Poblacionales españoles que tienen sus datos incluidos en las sucesivas ediciones de Cancer Incidence Five Continents [7], en la provincia de Granada durante el periodo 2000-2004 uno de cada 26 hombres y una de cada 42 mujeres residentes en la provincia de Granada desarrollaron un cáncer colorrectal antes de los 75 años de edad. En el periodo 2000-2004 se registraron un total de 1.876 casos nuevos de cáncer colorrectal en la provincia de Granada, lo que representó una media de 375 casos diagnosticados por primera vez al año. Según los datos aportados por el INE, el CCR produjo en Granada 253 decesos en el año 2007. Supuso un total de 7.911 días de estancia hospitalaria en la provincia (613.145 en el total de España)[5].

Si se analizan los datos publicados por el Observatorio Europeo de Cáncer [8] sobre las tendencias de la Mortalidad de Cáncer Colorrectal en España desde 1970 a 2007, se observa un ascenso en el caso de los hombres, mientras que la mortalidad en

las mujeres experimenta una estabilidad en los últimos años. Con todo ello, muestra una tendencia al alza desde los años 90: de 500. 000 nuevos casos en 1975 al millón aproximadamente en el año 2002.

En Granada, según los datos del Registro del cáncer, la tendencia de incidencia de cáncer de colon-recto desde el año 1985 hasta el 2004 se estima en un incremento del 4,2% anual para hombres y en un 2,5% anual para mujeres.

A pesar de esta tendencia al alza, la mortalidad por este carcinoma ha ido disminuyendo debido a los avances experimentados en el tratamiento adyuvante y los adelantos en las terapias dirigidas. Recientes estudios de epidemiología indican que los supervivientes a largo plazo de este tipo de tumor son el tercer grupo más grande (12%), después del cáncer de mama (28%) y del de próstata (14%).

1.2. Etiopatogenia del Cáncer Colorrectal. Factores de Riesgo

La etiología del CCR es compleja y multifactorial, incluyendo la interrelación de factores ambientales y genéticos. Predomina en el sexo masculino y la edad es un factor de riesgo fundamental, objetivándose un incremento brusco de la incidencia a partir de los 50 años. Sólo el 5% de los casos aparecen antes de los 40 años. La raza también influye y así lo reflejan distintos estudios poblacionales que analizan las diferencias entre distintas razas en la población de EE.UU. o las diferencias geográficas entre unos países y otros, siendo 10 veces más frecuente en los países desarrollados frente a los no desarrollados, pudiendo explicar en parte por la dieta y estilos de vida [9-10].

1.2.1. Factores genéticos

Aproximadamente el 80% de los casos de CCR son esporádicos y un 20% tiene una influencia genética. La presencia de un familiar de primer grado afecto duplica el riesgo o lo cuadruplica si el diagnóstico de éste es antes de los 60 años. Dentro del grupo de tumores de causa genética, entre un 5-10% se deben a una mutación de herencia autosómica dominante [11]. Las dos entidades más importantes son el síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar, si bien existen otras como la poliposis hamartomatosa (Sd de Peutz Jeghers y el síndrome de poliposis juvenil) y la historia personal o familiar de adenomas previos.

1.2.2. Factores dietéticos

Una dieta rica en grasas y pobre en fibra, fruta y verduras se asocia con un mayor riesgo a la aparición de CCR [12]. Por el contrario, los antioxidantes (vitaminas

A, C y E), el calcio y los ácidos omega-3 se consideran protectores frente a esta neoplasia [13].

1.2.3. Estilos de vida

Existe evidencia de que la obesidad y una baja actividad física duplican el riesgo de presentar CCR [14-15].

Diversos estudios relacionan de igual forma la aparición de CCR con el consumo de alcohol y tabaco [16-17]. El consumo de café parece disminuir el riesgo de padecer CCR, debido a su contenido de sustancias antimutagénicas y compuestos fenólicos. Además, aumenta la motilidad intestinal [18].

El uso de AINEs se asocia con una disminución del riesgo de CCR. Los estudios epidemiológicos muestran una disminución en la incidencia de adenomas, así como de desarrollar un CCR y muerte por el mismo [19].

En el mismo sentido, parece existir una disminución del riesgo de CCR en mujeres postmenopáusicas que están bajo tratamiento hormonal sustitutivo, manteniéndose este efecto hasta 10 años después de suspender dicho tratamiento [20].

1.2.4. Enfermedades asociadas

La enfermedad inflamatoria intestinal aumenta el riesgo de padecer CCR, multiplicando el riesgo por 10 respecto a la población general, siendo proporcional al tiempo de evolución y extensión de la misma [21-23].

La diabetes mellitus también se ha asociado a un aumento relativo del riesgo de presentar CCR, cifrado en 1,5 veces en comparación con la población no diabética [24].

1.3. Clasificación del CCR

La clasificación tumoral más utilizada en la literatura y en la práctica clínica es la propuesta por la American Joint Comitee on Cancer and the Union Internationale Contra le Cancer (6th edition of the AJCC/UICC-Cancer Staging Manual, *Figura 1.1*), si bien desde diciembre de 2009 se dispone de la séptima edición [25], con una serie de modificaciones respecto a la sexta edición, que se muestran en la *Figura 1.2*. La clasificación de Dukes (Modificada por Astler-Coller) goza también de gran difusión en nuestra práctica médica.

Los descriptores utilizados en ambas clasificaciones se basan en características propias de la enfermedad como son la penetración en la pared (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de enfermedad a distancia (M). En el momento del diagnóstico un 24% de los pacientes están en estadio I, un 30% en estadio II, un 26% en estadio III y un 20% en estadio IV [26].

Ambas clasificaciones tienen implicaciones en la supervivencia y por tanto son de carácter pronóstico. Para los tumores en estadio A de la clasificación de Dukes, que afectan sólo a la mucosa, la tasa de supervivencia a los cinco años es superior al 90%, mientras que para el CCR metastásico se han descrito supervivencias del 5%. Para el estadio B de Dukes la tasa de supervivencia puede alcanzar y superar el 70%. Una vez que el tumor ha diseminado por los nódulos linfáticos (estadio C de Dukes) la tasa de supervivencia normalmente es menor del 60% [27-28].

En cuanto al *tipo histológico*, se clasifica según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la mayoría de los tumores adenocarcinomas. Existen otras estirpes celulares como son el adenocarcinoma mucinoso, el carcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma escamoso, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma medular y el carcinoma indiferenciado.

Se consideran cuatro grados histológicos en función de la diferenciación celular

- Grado 1, bien diferenciado con >95% del tumor constituido por glándulas.
- Grado 2, moderadamente diferenciado (50-95% de glándulas).
- Grado 3, pobremente diferenciado (5-49% de glándulas).
- Grado 4 o indiferenciado (<5% de glándulas).

Estas cuatro categorías se pueden agrupar en dos grados histológicos: bajo grado (al menos un 50% del tumor constituido por glándulas) y alto grado (menos del 50% de glándulas). Los carcinomas de célula pequeña y de células en anillo son considerados de alto grado.

1.4. Historia natural de la enfermedad

Los adenomas o pólipos displásicos son el origen de entre el 50 y el 90% de los CCR. El riesgo de transformación neoplásica dependerá del tamaño del adenoma, del tipo histológico y del grado de displasia desarrollada. La transformación tumoral se inicia en las criptas de la mucosa colónica. Las células neoplásicas irán progresivamente atravesando la membrana basal, muscular propia y serosa, predominando el crecimiento en profundidad al longitudinal, invadiendo por

consiguiente el mesocolon, el peritoneo y siendo capaz de extenderse a los órganos vecinos.

La diseminación a distancia se realiza tanto por vía hematógica como linfática, además de la implantación peritoneal. Para que ello ocurra suele precederle la afectación linfática o la afectación local.

Clasificación TNM y correlación con otras clasificaciones

T: Tumor primario

Tx	No puede valorarse el tumor primario
T0	No existen indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor llega hasta la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados
T4	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx	No pueden valorarse los ganglios linfáticos regionales
N1	Afectación de 1-3 ganglios linfáticos regionales
N2	Afectación de 4 o más ganglios linfáticos regionales

M: Metástasis a distancia

Mx	No pueden valorarse las metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Agrupamiento por estadios

Estadio	T	N	M	Dukes	MAC*
0	Tis	0	0	–	–
I	T1	0	0	A	A
	T2	0	0	A	B1
IIA	T3	0	0	B	B2
IIB	T4	0	0	B	B3
IIIA	T1-2	1	0	C	C1
IIIB	T3-4	1	0	C	C2/3
IIIC	T	2	0	C	C1/2/3
IV	T	N	1	–	D

*Clasificación modificada de Astler y Coller.

Figura 1.1. Clasificación del carcinoma colorrectal. TNM y Dukes.

Colon - Rectum – 7th edition

<p>T4 Tumour directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum T4a perforates visceral peritoneum T4b directly invades other organ or structures</p> <p>M1 Distant metastasis M1a one organ M1b > one organ or peritoneum</p> <p>Basic categories unchanged Subdivisions expanded</p>	<p>N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes N1a 1 node N1b 2 – 3 nodes N1c satellites in subserosa, without regional nodes*</p> <p>N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes N2a 4 – 6 nodes N2b 7 or more nodes</p> <p>Basic categories unchanged Subdivisions expanded</p> <p style="text-align: right;">Changes from 6th edition</p>																																																																																													
<table border="0"> <tr> <td>Stage 0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> </tr> <tr> <td>Stage I</td> <td>T1, T2</td> <td>N0</td> </tr> <tr> <td>Stage II</td> <td>T3, T4</td> <td>N0</td> </tr> <tr> <td>Stage IIA</td> <td></td> <td>T3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IIB</td> <td></td> <td>T4a</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IIC</td> <td></td> <td>T4b</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N0</td> <td></td> </tr> </table> <p>Basic categories unchanged Subdivisions expanded</p> <p style="text-align: right;">Changes from TNM 6</p>	Stage 0	Tis	N0	Stage I	T1, T2	N0	Stage II	T3, T4	N0	Stage IIA		T3		N0		Stage IIB		T4a		N0		Stage IIC		T4b		N0		<table border="0"> <tr> <td>Stage III</td> <td>Any T</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N1-2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IIIA</td> <td>T1, T2</td> <td>N1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T1</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N2a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IIIB</td> <td>T3, T4a</td> <td>N1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T2-T3</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N2a</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>T1-T2</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N2b</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IIIC</td> <td>T4a</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N2a</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3-T4a</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N2b</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>T4b</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>N1-2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IV</td> <td>Any T</td> <td>Any N</td> </tr> <tr> <td></td> <td>M1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IVA</td> <td>Any T</td> <td>Any N</td> </tr> <tr> <td></td> <td>M1a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stage IVB</td> <td>Any T</td> <td>Any N</td> </tr> <tr> <td></td> <td>M1b</td> <td></td> </tr> </table>	Stage III	Any T			N1-2		Stage IIIA	T1, T2	N1		T1			N2a		Stage IIIB	T3, T4a	N1		T2-T3			N2a			T1-T2			N2b		Stage IIIC	T4a			N2a			T3-T4a			N2b			T4b			N1-2		Stage IV	Any T	Any N		M1		Stage IVA	Any T	Any N		M1a		Stage IVB	Any T	Any N		M1b	
Stage 0	Tis	N0																																																																																												
Stage I	T1, T2	N0																																																																																												
Stage II	T3, T4	N0																																																																																												
Stage IIA		T3																																																																																												
	N0																																																																																													
Stage IIB		T4a																																																																																												
	N0																																																																																													
Stage IIC		T4b																																																																																												
	N0																																																																																													
Stage III	Any T																																																																																													
	N1-2																																																																																													
Stage IIIA	T1, T2	N1																																																																																												
	T1																																																																																													
	N2a																																																																																													
Stage IIIB	T3, T4a	N1																																																																																												
	T2-T3																																																																																													
	N2a																																																																																													
	T1-T2																																																																																													
	N2b																																																																																													
Stage IIIC	T4a																																																																																													
	N2a																																																																																													
	T3-T4a																																																																																													
	N2b																																																																																													
	T4b																																																																																													
	N1-2																																																																																													
Stage IV	Any T	Any N																																																																																												
	M1																																																																																													
Stage IVA	Any T	Any N																																																																																												
	M1a																																																																																													
Stage IVB	Any T	Any N																																																																																												
	M1b																																																																																													

Figura 1.2. Modificaciones de la séptima edición de la clasificación TNM de la AJCC respecto a la sexta edición [25].

Una de las causas que producen el diferente comportamiento del cáncer de colon del de recto es la vía de diseminación hemática. En el de colon se extenderá a través del sistema portal y es por este motivo por el que las metástasis hepáticas son las más frecuentes. El cáncer de recto disemina a través de la vena cava inferior, motivo por el que puede desarrollar metástasis pulmonares sin haber desarrollado enfermedad hepática [29]. En general el lugar de asiento más frecuente de la enfermedad metastásica es el hígado, seguido por el pulmón, el peritoneo, el sistema nervioso central y los huesos.

1.5. Manifestaciones clínicas del CCR

La sintomatología del CCR dependerá fundamentalmente de la localización del tumor primario. Durante mucho tiempo el CCR puede permanecer asintomático o presentar síntomas inespecíficos como son el dolor abdominal difuso y la flatulencia, que son inespecíficos, estando presentes en multitud de procesos benignos abdominales. Cuando la enfermedad evoluciona puede aparecer el denominado síndrome constitucional, común a otras neoplasias, con astenia, anorexia y pérdida de peso. En ocasiones, menos frecuentemente, puede palparse una masa abdominal.

Por lo general, los tumores asentados en el hemicolon derecho son asintomáticos y raramente producen obstrucción. En la mayoría de las ocasiones se manifiestan con cuadros de anemia en relación con pérdidas de sangre oculta. En el hemicolon izquierdo generalmente alteran el ritmo intestinal e incluso pueden producir sangrados (hematoquecia). Frecuentemente su primera manifestación clínica es un cuadro obstructivo o pseudo-obstructivo y en ocasiones produce un proceso de abdomen agudo en relación con perforación visceral. Las neoplasias de recto pueden producir rectorragia, dolor perineal, alteraciones de la defecación y tenesmo rectal.

1.6. Diagnóstico del CCR

Ante la sospecha clínica de presentar un CCR es fundamental la realización de una completa anamnesis y exploración física, recogiendo los datos de la historia clínica y familiar de interés (antecedentes familiares de cáncer y de poliposis, antecedentes personales como el hábito tabáquico y enólico así como la presencia de síntomas como rectorragia, cambios de ritmo intestinal, tenesmo rectal, dolor, sensación de masa abdominal o pélvica y existencia de cuadro constitucional). Es preceptible realizar una completa exploración física con tacto rectal incluido.

La prueba definitiva es la colonoscopia, que permite visualizar, localizar y caracterizar el tumor mediante la toma de biopsia. Permite de igual modo descartar la presencia de lesiones sincrónicas.

La ecografía endorrectal está indicada en los casos de tumoración rectal con el fin de determinar la afectación transmural (T) y la eventual presencia de adenopatías locorreregionales (N).

La analítica sanguínea (hematimetría y bioquímica básica) permite detectar la presencia de anemia. Los marcadores tumorales que suelen incrementarse en el CCR son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el Ca 19.9 que se eleva también en otras neoplasias de origen digestivo. Los valores de CEA, en caso de estar incrementados, nos permitirán realizar un control evolutivo cuantitativo durante el seguimiento post tratamiento.

Las distintas modalidades de imagen completarán la caracterización de la tumoración primaria así como permitirán estudiar la diseminación tumoral (M). En el momento actual la TC es la técnica habitualmente escogida a tal efecto, si bien la ecografía abdominal (US), la Rx simple de tórax, la RM y la FDG-PET forman parte del algoritmo diagnóstico en los diferentes escenarios clínicos de la enfermedad.

1.7. Pronóstico del CCR

Los factores que influirán de forma determinante en el pronóstico de la enfermedad son el momento evolutivo del proceso (estadificación), el tratamiento recibido, el estado clínico y las características intrínsecas del tumor. El mejor indicador pronóstico es la combinación del grado de invasión tumoral local y la afectación ganglionar y a distancia. El pronóstico individual de cada paciente se puede evaluar partiendo de los datos clínicos, biológicos y de respuesta al tratamiento [30-31]

1.7.1. Datos clínicos

La estadificación tumoral es *per se* una de las herramientas pronósticas más importantes. En líneas generales, y basados en las series históricas, la supervivencia a los cinco años de los pacientes en estadio I es del 80-90%, desciende al 60-80% en los estadios II, al 30-60% en los estadios III y tan sólo del 3-10% en pacientes en estadio IV [28, 32]. El desarrollo de nuevas terapias adyuvantes y técnicas quirúrgicas más novedosas están incidiendo en mejoras en las tasas de supervivencia, llegando a multiplicar por cinco las tasas de supervivencia de los pacientes en estadio IV a los cinco años [33].

Las condiciones clínicas del paciente, como el deterioro del estado general y la existencia de sintomatología previa al tratamiento, pueden conferir un peor pronóstico [34]. En general, los pacientes jóvenes presentan tasas de supervivencia más cortas. La mayor proporción de tumores mucinosos en este grupo poblacional puede jugar un papel importante [35], si bien existen estudios recientes que concluyen que la edad no es un factor pronóstico que haya mostrado diferencias significativas [36].

Respecto a la localización tumoral, el cáncer de recto tiene peor pronóstico. Dentro del colon no existen claras diferencias en el pronóstico entre las distintas localizaciones [37-38]. De igual forma, la calidad de la cirugía es un factor pronóstico importante, encontrándose en la literatura variaciones en la supervivencia a los 10 años del 20 al 60% [39].

1.7.2. Biología del tumor

La afectación locorregional así como la extensión ganglionar son factores pronósticos que por sí mismos influyen en la supervivencia de pacientes con CCR. La invasión vascular y linfática aumenta el riesgo de presentar enfermedad diseminada. La mayoría de los tipos histológicos no tienen valor pronóstico, salvo el carcinoma de células en anillo de sello y el de células pequeñas que confieren mal pronóstico, al igual que los mucinosos. Otro factor determinante es el grado de diferenciación celular.

El desarrollo de la inmunohistoquímica ha permitido detectar marcadores biológicos relacionados con el pronóstico del CCR, entre los que se encuentran el antígeno Ki-67, la proteína supresora p53, la timidilato sintetasa, el TGF- β , la proteína k-ras, los receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la aneuploidia, el Ca 19.9 y el CEA. Varios estudios retrospectivos han demostrado un peor pronóstico de los pacientes que presentan niveles prequirúrgicos elevados de CEA, siendo de igual forma de mal pronóstico su elevación durante el seguimiento. [40-42].

1.7.3. Respuesta al tratamiento

Los pacientes respondedores a la primera línea de tratamiento tienen mejor pronóstico que los que no lo hacen, aunque la administración de una segunda línea quimioterápica ofrece mejoras en la supervivencia. No existe un claro consenso en cuanto a la duración y secuencia óptima de las pautas de tratamiento. La expresión de distintos biomarcadores y la presencia de mutaciones pueden influir de igual forma en la respuesta al tratamiento [43-46].

1.8. Tratamiento del CCR

El manejo del paciente con CCR está determinado por la extensión de la enfermedad: si está confinada al colon o recto, o bien si presenta enfermedad diseminada.

1.8.1. CCR localizado

Cirugía

El pilar fundamental del tratamiento es *la cirugía*, que debe realizarse siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Debe de incluir unos requisitos mínimos para que técnicamente sea correcta: que los márgenes de seguridad sean amplios, que se extirpen al menos 12 ganglios y que se realice la escisión total del mesorrecto en el caso del cáncer de colon.

La técnica quirúrgica a emplear dependerá de la localización del tumor primario: hemicolectomía derecha o izquierda, ampliadas en mayor o menor grado. En el caso de que el tumor se localice en el recto superior y medio, se realizará una resección anterior, dejando la amputación abdominoperineal para cuando se localice en el tercio inferior. En los casos en los que el tumor produce un cuadro obstructivo intestinal hay que realizar una resección del tumor en bloque con colostomía del muñón cólico proximal y cierre del muñón distal (técnica de Hartman), con posibilidad de realizar la anastomosis intestinal en un segundo tiempo.

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

A pesar de un adecuado tratamiento quirúrgico, existe una elevada tasa de recaídas, llegando al 30-40% en los casos N0. Por otro lado, la proporción de pacientes intervenidos de CCR que desarrollarán enfermedad metastásica o localmente avanzada es mayor del 50%. Estas cifras justifican sobradamente el empleo del *tratamiento quimioterápico adyuvante* [47-48], basado en el empleo de terapias combinadas (FOLFOX-4, XELOX, XELODA, etc.) de los diferentes agentes quimioterápicos (5 fluoracilo, oxaliplatino, leucovorín, irinotecán y fluoropirimidinas orales). El papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes en estadio III está plenamente demostrado, estando los criterios de aplicación en pacientes con estadio II en continua revisión [49-51]. En el caso particular del cáncer de recto se administra radioterapia adyuvante debido al elevado riesgo de recaída local.

Existe otra modalidad de tratamiento que es la *terapia neoadyuvante*, aplicada en el caso de carcinoma rectal, mediante quimio y radioterapia en los pacientes con estadios T3 y T4.

1.8.2. CCR metastásico

Tratamiento sistémico quimioterápico

Entre el 25-50% de los pacientes que inicialmente tenían enfermedad local desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución, siendo la localización hepática predominante. Los avances terapéuticos desarrollados en la actualidad permiten considerar a muchos de estos pacientes en estadio IV subsidiarios de un tratamiento curativo con regímenes de terapia sistémica combinada [52-53].

Existen en el momento actual varios regímenes de terapia sistémica basados en la combinación de los agentes quimioterápicos (5 fluoracilo, oxaliplatino, irinotecán, capecitabina, bevacizumab y cetuximab) con indicaciones aprobadas y que han conseguido doblar las tasas de supervivencia global, consiguiendo respuesta en hasta un 50% de los pacientes, siendo la supervivencia libre de progresión de cerca de un año en algunos casos.

Tratamiento quirúrgico

A pesar de tratarse de pacientes en estadio IV, la cirugía cobra cada vez más un importante papel en el tratamiento del CCR. La resección de las metástasis hepáticas cuando son la única localización de la enfermedad diseminada produce tasas de supervivencia a los cinco años de hasta el 58% [33]. El tratamiento neoadyuvante puede convertir en resecables hasta el 20% de los pacientes que inicialmente no lo eran, alcanzando una supervivencia a los diez años del 23% [52, 54-57]. A nivel local se puede realizar tratamiento quirúrgico de las complicaciones tumorales como es la estenosis intestinal, mediante el implante de prótesis metálicas autoexpandibles, estando contraindicadas si existe perforación o una distancia menor de 5 cm con el margen anal.

Radioterapia

El tratamiento radioterápico queda reservado como tratamiento paliativo del dolor en caso de metástasis óseas o en caso de diseminación cerebral sintomática [58].

1.9. Seguimiento de los pacientes con CCR: ¿Está justificado?

Pese a que la respuesta a la pregunta enunciada pudiera parecer obvia y sólo podría responderse de forma afirmativa, no existe un acuerdo unánime en la literatura médica acerca de cómo y cuándo realizar este seguimiento, fundamentalmente en base al objetivo principal que se pretende con el mismo: la prolongación de la supervivencia tanto en términos cuantitativos como cualitativos. Los distintos escenarios clínicos, los recursos disponibles en cada centro, la variabilidad en los datos

publicados en la literatura científica y la disparidad de criterios en la indicación de las pruebas diagnósticas, entre otros motivos, dificulta la toma de decisiones en cuanto al algoritmo de seguimiento, haciendo difícil también la comparación entre los distintos estudios.

El objetivo del seguimiento es diagnosticar la recidiva del CCR en un estadio potencialmente curable y detectar otros cánceres primarios. Una revisión Cochrane acerca del seguimiento de pacientes tratados por CCR no metastásico llega a la conclusión de que hay un beneficio global en la supervivencia al intensificar el seguimiento de pacientes después de la cirugía curativa [59].

Los programas de seguimiento del CCR deben basarse en los patrones anatómicos y temporales de recidiva del tumor. La fase más importante del seguimiento son los primeros 2-3 años después de la extirpación del tumor primario, ya que durante ese tiempo se manifestarán la mayoría de las recidivas [60].

No existe una pauta completamente establecida pero pueden plantearse una serie de pruebas diagnósticas buscando el equilibrio entre rendimiento, coste y aceptación por parte del paciente. Se debe de realizar una historia detallada, haciendo hincapié en signos y síntomas como los cambios en el ritmo intestinal, la presencia de sangre en heces o dolor en región perineal.

La colonoscopia es el mejor método para el diagnóstico de la recidiva local o el cáncer metacrónico (nuevo tumor colónico aparecido en una localización distinta de donde estaba la neoplasia inicial). Todos los pacientes deben de tener una colonoscopia completa pre ó perioperatoria (a los 6-12 meses de la intervención quirúrgica) libre de pólipos. En el cáncer de colon se recomienda colonoscopia cada 3-5 años para la detección de nuevos cánceres ó pólipos. En el carcinoma de recto, si no ha recibido radiación pélvica, se sugiere rectosigmoidoscopia a intervalos periódicos.

La ecografía (US) o la TC abdominal son las exploraciones de elección para la detección de metástasis hepáticas. La TC permite explorar la zona pélvica con el fin de detectar posibles recurrencias en esta localización cuando se trate de cáncer de recto.

La determinación sérica del CEA es tal vez el método más eficaz y con una mejor relación costo-beneficio para su utilización habitual como método de detección precoz de recidivas. Antes de la cirugía los niveles séricos de CEA tienen valor pronóstico, al relacionarse con la masa tumoral. Postoperatoriamente, la persistencia de niveles elevados de CEA a las 3-4 semanas de la intervención y su paulatino incremento hacen sospechar la existencia de algún resto tumoral, local o a distancia. El 85% de los pacientes que han desarrollado metástasis presentan incrementos de CEA y

la cuantificación periódica de este marcador tumoral es de utilidad en el control evolutivo. Ante la elevación del CEA, se deben de realizar 2-3 determinaciones seguidas, con un mes de diferencia cada una, a fin de poder valorar la tendencia ascendente del mismo y que no sea una elevación esporádica debido a cualquier cuadro intercurrente. Ante la elevación persistente de los niveles de CEA sin que las pruebas diagnósticas hayan localizado el tumor, se debe de realizar una FDG-PET.

Un seguimiento individualizado para cada paciente, basado en unos factores de riesgo perfectamente estratificados, puede minimizar el seguimiento para pacientes con bajo riesgo, para concentrarlo en pacientes con alto riesgo de recidiva.

Al revisar la literatura al respecto, destacamos cuatro metaanálisis y una revisión Cochrane acerca del seguimiento de pacientes con CCR [59-63], coincidiendo todos en que se obtienen beneficios en términos de supervivencia global al intensificar el seguimiento de pacientes después de la cirugía curativa por el CCR.

En resumen, los resultados de la revisión Cochrane citada apoyan el principio general de seguimiento clínico para los pacientes con CCR después del tratamiento curativo. Los detalles exactos del régimen de seguimiento óptimo todavía necesitan ser aclarados. Se les recomienda a los médicos de Europa y el Reino Unido incluir a sus pacientes en los tres ensayos clínicos que de forma rigurosa se están llevando a cabo sobre este tema (GILDA, FACS Y COLOFOL) [64-66]. Estos ensayos están enmendando las deficiencias en la investigación realizada hasta la fecha con respecto a la calidad de vida y coste-efectividad y tienen más probabilidad de reflejar los beneficios de cualquier adelanto en la técnica quirúrgica moderna y del uso de tratamientos auxiliares.

Así pues, la revisión de la literatura muestra las ventajas potenciales del seguimiento de los pacientes diagnosticados y tratados por causa del CCR en términos de supervivencia, si bien no existe uniformidad en los protocolos de seguimiento, no ya entre distintos países, sino tampoco interhospitalarios. En nuestro entorno clínico, los pacientes en seguimiento por CCR siguen las directrices reflejadas en el Proceso Asistencial de CCR del SAS [67], así como las recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) al respecto [68].

1.9.1. ¿Qué exploraciones complementarias se deberían incluir en el seguimiento?

Basándose tanto en las publicaciones de estudios aleatorios (pocos) y no aleatorios (muchos), la American Society of Clinical Oncology [69], la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [70-71] y la European Society of Medical

Oncology [68] han elaborado guías clínicas para el seguimiento del cáncer colorrectal intervenido. Las tres sociedades recomiendan el seguimiento intensivo centrado en los primeros dos a tres años, aunque con intervalos diferentes (de 3 a 6 meses).

Sobre las exploraciones complementarias que deben realizarse para la detección de la recidiva local (5 cm de la sutura), el hemograma o el test de sangre oculta en heces no son útiles dado su crecimiento extraluminal, con sólo un 12% de afectación de la mucosa intestinal, por lo que no se justifica su realización de forma habitual. Sí se recomiendan la entrevista clínica y la exploración física, no por el hecho de establecer un diagnóstico temprano (ya que se trataría de una enfermedad sintomática y por tanto con mayores posibilidades de no ser rescatada), sino por la posibilidad de llevar a cabo tareas de medicina preventiva, como consejos dietéticos, información sobre cribado genético (en el caso de aparición de más familiares afectados) o sintomatología derivada del tratamiento quirúrgico y radioterápico.

Respecto al estudio colonoscópico, cabe recordar que el examen endoscópico tiene como objetivo no sólo detectar recidivas en la anastomosis, sino también evaluar la presencia de tumores metacrónicos en el resto de la mucosa colónica. Todos los pacientes deben tener un estudio endoscópico pre y perioperatorio y existen datos suficientes para recomendar posteriormente un estudio colonoscópico cada 3 a 5 años. La recurrencia local es mayor en el cáncer de recto que en el de colon [72], por lo que algunos autores han apostado por la realización, aparte de la colonoscopia cada tres a cinco años, de una vigilancia de la sutura mediante proctosigmoidoscopia.

Actualmente al tratamiento quirúrgico de la neoplasia de recto en estadios IIb y III se añaden quimioterapia y radioterapia, con lo que se consigue una disminución de las recidivas locales a menos del 10%, por lo que la recomendación actual es efectuar la proctosigmoidoscopia a los pacientes que no hayan recibido radioterapia pélvica. Otra técnica de vigilancia de la recidiva local en la localización rectal propuesta es la TC pélvica. Parece existir cierto acuerdo en que estas técnicas no están indicadas si no existe alternativa terapéutica de rescate como en el caso de haberse realizado una amputación abdominoperineal.

El seguimiento, por tanto, ha demostrado detectar las recidivas en un estadio potencialmente curable. Los pacientes con estadio I presentan unas tasas de recidiva bajas, y por tanto no estaría justificado un seguimiento intensivo orientado a descubrir una recidiva a distancia [73]. El análisis del CEA es el test que más frecuentemente detecta recurrencias y se recomienda su uso en el seguimiento de los estadios II y III cada dos o tres meses, al menos hasta los dos años de intervención [69, 74-76]. Conviene recordar que aproximadamente el 30% de las recurrencias no expresa CEA y que esto se asocia más frecuentemente a tumores más indiferenciados. No se puede recomendar el análisis de la función hepática ya que no ayuda al diagnóstico temprano

de la recurrencia y normalmente se asocia con enfermedad irrecusable. Los estudios que efectúan exploraciones de imagen hepática de forma habitual (TC y ecografía) no han demostrado descubrir las recidivas resecables antes que otros test como la determinación del CEA, pero se ha propuesto su empleo con el objetivo de detectar este 30% de recidivas con CEA negativo y para la localización anatómica de las mismas. La localización más frecuente de las metástasis del CCR es el hígado, pero los tumores rectales pueden diseminarse directamente a través del sistema venoso hacia el pulmón. El seguimiento mediante radiografías de tórax se incluye en la mayoría de los protocolos al ser una técnica de poco coste económico, pero este procedimiento no ha demostrado aumentar la incidencia de metástasis quirúrgicamente resecables.

El uso de la FDG-PET ha sido fruto de las investigaciones realizadas en los últimos años y comienza a formar parte de los protocolos de seguimiento de los pacientes con CCR. Del mismo modo, la llegada de los medios de contraste ecográfico a la práctica clínica supone un aumento en la Sensibilidad de la ecografía, mostrando cifras equivalentes al TC con contraste, por lo que tendrá un papel fundamental en la valoración prequirúrgica de los pacientes con metástasis hepáticas, como se describirá en los capítulos siguientes.

1.9.2. Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con CCR en nuestro entorno clínico

Con independencia de la variabilidad de la práctica médica (prácticamente intrínseca por definición a la propia “ars medica”), existe un esfuerzo por establecer algoritmos de consenso tanto en lo concerniente al diagnóstico y tratamiento del CCR como en su control evolutivo. La intención subyacente es que dichos algoritmos armonicen tanto en el empleo racional de los recursos disponibles en cada entorno sanitario preciso, como en la posible evidencia disponible de la utilidad de cada uno de dichos recursos. De este modo existen diversas guías de práctica clínica y documentos de recomendaciones elaborados por diferentes sociedades científicas afines a la patología del CCR. Si bien dichos documentos no difieren sustancialmente, sí existen “matices” relativamente locales que en ocasiones limitan considerablemente la Validez Externa de los mismos. Es decir, su empleo fuera del entorno socio-sanitario en el que fueron concebidos y desarrollados.

En nuestro entorno clínico la asistencia al paciente afecto de un CCR está enmarcada (tanto en lo conceptual como en la práctica rutinaria) en lo propuesto en el documento del Proceso Asistencial de Cáncer Colorrectal elaborado por el Sistema Sanitario Público de Andalucía-Servicio Andaluz de Salud (SAS)[67]. Entre los aspectos más destacables nos permitimos señalar como principal dato de importancia el marcado carácter multidisciplinar con el que dicha patología se concibe, abordando en

profundidad aspectos relacionados con el diagnóstico en situaciones clínicas relativamente complicadas. Lejos de ser “perfecto” dicho documento ofrece unas ventajas considerables para interpretar la problemática que este trabajo aborda acerca del seguimiento del paciente con CCR. Dichas ventajas pueden resumirse en:

-Adecuación real a los recursos disponibles en nuestro entorno.

-Coincidencia temporal en el esfuerzo realizado por profesionales médico-quirúrgicos con la aparición de nuevas tecnologías que han mostrado ser de utilidad en el manejo de estos pacientes (especialmente la FDG-PET).

-La actitud crítica constructiva indispensable al inicio de cada proyecto de envergadura para garantizar su éxito. Esta actitud está a su vez acentuada por la estrecha colaboración existente entre los profesionales que colaboraron en la elaboración de dicho documento y los clínicos que se enfrentan rutinariamente a los problemas que la patología en estudio genera y, en el caso concreto que nos afecta, en el control evolutivo de estos pacientes.

Acaso el aspecto más relevante del control evolutivo de un paciente con CCR post-tratamiento inicial es la detección precoz tanto de la posible recidiva local como de la eventual extensión a distancia, entre la que tiene especial importancia la afectación metastásica hepática debido a su elevada prevalencia y a la posibilidad de ser subsidiaria de tratamiento quirúrgico con intención curativa.

1.10. Enfermedad metastásica hepática en el CCR

El hígado es la localización más frecuente de diseminación a distancia de pacientes con CCR. Además, el CCR es el tumor primitivo que más frecuentemente metastatiza en el hígado. Se estima que aproximadamente el 25% de los pacientes con CCR presentarán enfermedad hepática en el momento del diagnóstico y que el 50% de los que no la presentan inicialmente la desarrollarán antes de los cinco años de evolución [77-78]. La mayoría de las metástasis metacrónicas ocurrirán en los dos primeros años tras el diagnóstico inicial y en una tercera parte de ellos será el hígado la única localización, siendo aproximadamente el 50% de ellos resecables.

La supervivencia de los pacientes con CCR en estadio IV no tratados es pobre, con una media de entre 6 y 10 meses. En los primeros años de la presente década, los nuevos agentes quimioterápicos consiguieron mejorar las tasas de respuesta a más del 50% y la media de supervivencia para estos pacientes tratados de forma médica se ha situado en torno a los 20 meses [79]. Esto ha provocado que en la actualidad los distintos regímenes de quimioterapia formen parte, de forma exclusiva o

complementaria a la cirugía, del tratamiento de pacientes con CCR que presentan diseminación hepática.

A pesar de la existencia de guías de práctica clínica para las diversas situaciones [68-69], la complejidad de determinadas presentaciones de la enfermedad hace necesaria la valoración de este tipo de pacientes por equipos multidisciplinares entre los que se debe encontrar el oncólogo médico, el cirujano general (especialista en cirugía hepatobiliar), el oncólogo radioterapeuta, el radiólogo, el médico nuclear y el anatómo-patólogo.

1.10.1. Cirugía de la enfermedad hepática en pacientes con CCR

El tratamiento quirúrgico de lesiones malignas hepáticas fue descrito por primera vez a finales del siglo XIX [80]. En las dos últimas décadas la cirugía de las metástasis hepáticas del CCR ha sido ampliamente descrita en la literatura y es considerada una modalidad terapéutica aceptada y válida, llegando a conseguir cifras de supervivencia a los cinco años de hasta el 58%, ofreciendo tasas de morbilidad perioperatoria aceptables y una mínima mortalidad perioperatoria [33, 81-83].

En el caso de los tumores de colon, la principal forma de diseminación es a través del sistema portal y, por tanto, la resección de las metástasis aisladas del CCR puede ser curativa en un gran número de casos [84].

La posibilidad de curación de pacientes con CCR metastásico es posiblemente el mayor avance desarrollado en los últimos veinte años en los tumores gastrointestinales. Las nuevas técnicas quirúrgicas, los recientes y más efectivos esquemas de quimioterapia y las mejoras en el diagnóstico por imagen han permitido aumentar el número de pacientes que son candidatos a tratamiento con intención curativa.

Sin embargo, se ha incrementado el nivel de confusión en cuanto a decidir cuál es la mejor forma de conseguir este objetivo. El trabajo multidisciplinar y la comunicación continua entre los especialistas inmersos en el proceso permitirán una adecuada toma de decisiones para la obtención de los mejores resultados.

El primer paso, y quizás el más importante en la consecución de una resección curativa de la enfermedad metastásica del CCR, es reconocer los pacientes candidatos a la intervención quirúrgica. No se dispone de una definición estricta acerca de la resecabilidad o no de las lesiones y existe una gran variabilidad intercentros en función de diversos factores como son la experiencia acumulada y los recursos disponibles. Dicha decisión debe ser tomada en el seno de un equipo multidisciplinar.

1.10.2. Selección de pacientes candidatos a cirugía. Definición de resecabilidad

A lo largo de los años la mortalidad perioperatoria ha descendido desde cifras de en torno al 20% hace unas décadas, al 1-2% en la actualidad [85]. En la decisión de intervenir o no intervendrán multitud de factores, entre los que la comorbilidad del paciente tendrá vital importancia y será un factor limitante independientemente de que la enfermedad hepática sea resecable intrínsecamente. Otro de los factores limitantes clave será la funcionalidad hepática del parénquima residual tras la cirugía, por lo que la valoración del remanente hepático es determinante en la decisión quirúrgica.

En el pasado, el criterio fundamental que contraindicaba la cirugía lo constituía el número de metástasis presentes, no siendo intervenidos los pacientes con más de tres o cuatro lesiones, o bien que las metástasis estuvieran localizadas a menos de 1 cm de los vasos mayores (vena cava o venas hepáticas principales). La existencia de extensión ganglionar hiliar o la presencia de enfermedad extrahepática constituían asimismo contraindicaciones a la cirugía. Sin embargo, estudios más recientes demuestran que en estos pacientes la resección de las lesiones produce mejoras sustanciales en la supervivencia y por tanto no debieran ser excluidos de un eventual tratamiento quirúrgico. Es más, el número de metástasis no es considerado una contraindicación *per se* de la cirugía [86]. De igual forma, la cercanía de los grandes vasos tampoco es considerada una contraindicación absoluta.

En la misma línea, tras el desarrollo de tratamientos más agresivos y el empleo de nuevos agentes quimioterápicos, existen diversos estudios que defienden que aunque la supervivencia puede no ser la misma en pacientes con presencia de enfermedad extrahepática, la resección completa de dichas lesiones, si son limitadas, junto con la exéresis de las metástasis hepáticas conduce a un aumento en la supervivencia. Estos datos han modificado el concepto de resecabilidad hepática sustituyendo los criterios basados en el número, tamaño, etc. de las lesiones, por otros basados en la posibilidad de conseguir unos márgenes de resección libres (R=0), tanto macro como microscópicos [87]. Con todo ello, dichos criterios de resecabilidad están en continua revisión [88].

En líneas generales, podríamos definir una metástasis hepática como resecable cuando:

- Se prevé que dicha lesión o lesiones pueden ser completamente resecadas, con márgenes libres tanto macroscópicamente como microscópicamente (R0).
- Se preserven al menos dos segmentos hepáticos adyacentes.
- Garantizar un adecuado flujo vascular arterial y venoso, así como el drenaje biliar.

-Garantizar un volumen hepático remanente que mantenga la función metabólica (al menos el 20% del volumen total estimado en pacientes sanos y >40% en cirróticos) [89].

No obstante, en los pacientes que a priori necesiten un volumen de resección mayor, es posible realizar la cirugía en varios tiempos intercalando procedimientos como la embolización portal que conducen a una hipertrofia del parénquima sano [90-93]. Asimismo, la cirugía en varios tiempos y la quimioterapia preoperatoria son procedimientos habituales en la práctica diaria encaminados a la disminución del volumen tumoral, incluso en pacientes considerados inicialmente irresecables.

1.10.3. Resultados tras la resección quirúrgica

La mortalidad perioperatoria descrita en la actualidad en la literatura es menor del 2%, siendo aproximadamente del 1% en las series más recientes [94-95]. En manos expertas, incluso con resecciones mayores (hemi-hepatectomía o hepatectomía extensa), que son realizadas en aproximadamente la mitad de los casos, la mortalidad global es menor del 5%. Por otro lado, las tasas de complicaciones se sitúan en torno al 15-20%, siendo las más frecuentes la hemorragia, el absceso perihepático, fístulas biliares, derrame pleural o el fallo hepático. En caso de recidiva tras resección hepática se puede realizar un nuevo abordaje quirúrgico si el paciente es considerado resecable, sin que existan diferencias significativas en la morbi-mortalidad perioperatoria entre la primera y subsecuentes cirugías, tal y como muestra un metaanálisis recientemente publicado [82].

En cuanto a la supervivencia se refiere, la tasa media a los cinco años se sitúa en torno al 35-40%, si bien en los últimos años se han conseguido cifras de hasta el 58%, según los datos arrojados por una reciente revisión sistemática llevada a cabo por el grupo de Smith *et al*, siendo la supervivencia media del 17,1% cuando el número de lesiones reseçadas fue de cuatro o más [33]. La *Tabla 1.1* muestra las distintas series de la literatura que analizan este aspecto. El incremento de las tasas de supervivencia conseguido probablemente refleje las mejoras en la selección de pacientes, en las técnicas quirúrgicas empleadas, así como en las terapias adyuvantes disponibles más efectivas.

Por otra parte, existen multitud de factores clínico patológicos que son predictores de la supervivencia tras la resección hepática, entre los que se incluyen la estadificación, el grado tumoral y la presencia o no de ganglios linfáticos afectados en cuanto al tumor primario se refiere. Otros predictores son el intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico inicial a la aparición de las metástasis hepáticas, número y distribución de las metástasis, nivel de CEA y presencia o no de enfermedad

extrahepática [96-98]. Si bien estos factores deben de ser tenidos en cuenta a la hora de realizar una posible estratificación pronóstica de los pacientes y en la valoración de la resecabilidad o no de las lesiones, no deben de ser nunca factores limitantes a la hora de excluir pacientes para ser intervenidos, puesto que la presencia de uno o más de ellos no implica que la resección hepática no consiga mejoras sustanciales en la supervivencia de estos pacientes.

Autor	Año	Período	Supervivencia 5 años %
Scheele <i>et al</i> [99]	1995	1960-1992	39
Fong <i>et al</i> [97]	1999	1985-1998	37
Choti <i>et al</i> [100]	2002	1993-1999	58
Abdalla <i>et al</i> [101]	2004	1992-2002	58
Fernández <i>et al</i> [102]	2004	1992-2002	58
Pawlik <i>et al</i> [103]	2005	1990-2004	58
Simmonds <i>et al</i> [83]	2006	1980-2005	30-35%
Smith <i>et al</i> [33] (Revisión Sistemática)	2009	1960-2009	7-58%

Tabla 1.1. Supervivencia a los 5 años en pacientes sometidos a cirugía de resección de metástasis hepáticas.

Históricamente la presencia de enfermedad extrahepática era considerada una contraindicación absoluta para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad hepática con intención curativa. Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas ha propiciado una revisión de sus indicaciones. En este sentido, tal y como muestran numerosas series de la literatura, en pacientes seleccionados se consiguen mejoras en la supervivencia siempre y cuando se lleve a cabo una resección completa de las

lesiones. En relación con estos resultados, cada vez es mayor el número de pacientes con enfermedad metastásica avanzada que son seleccionados para cirugía.

Aproximadamente entre el 5-10% de los pacientes que presentan metástasis hepáticas tendrán lesiones pulmonares. Diversos estudios muestran los resultados de la cirugía combinada en ambas localizaciones [104-105], mostrando tasas de supervivencia a los cinco años mayores del 30%. La resección de las lesiones en otras localizaciones extrahepáticas es más controvertida. Cuando la enfermedad extrahepática asienta a nivel ganglionar linfático, la cirugía de dichas metástasis ganglionares apenas ofrece mejoras salvo en casos muy determinados, en los que algunos autores han mostrado mejoras en la supervivencia [106]. En el caso de la carcinomatosis peritoneal, un tratamiento agresivo que combine cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal puede ofrecer una oportunidad de prolongar algo la supervivencia en pacientes seleccionados con extensión peritoneal limitada. El resto de las localizaciones, aún siendo en ocasiones controvertido, por norma general no son intervenidas

Por todo ello, el control y tratamiento de la enfermedad diseminada mediante quimioterapia preoperatoria es crucial para tratar de convertir pacientes irresecables a priori en resecables. En conclusión, la resección de metástasis hepáticas y extrahepáticas sincrónicas es una opción a considerar cuando se pueda garantizar la exéresis de todas las lesiones y la enfermedad esté controlada mediante tratamiento quimioterápico. El manejo de estos pacientes con enfermedad avanzada por equipos multidisciplinares consigue mejoras en su supervivencia [107-108].

En resumen, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, la disponibilidad de diversos procedimientos terapéuticos como son la ablación, la embolización y la quimioterapia adyuvante, la posibilidad de intervenir lesiones situadas en determinadas localizaciones extrahepáticas y el desarrollo de planes de tratamiento individualizados basados en la decisión de equipos multidisciplinares han permitido que el número de pacientes con metástasis hepáticas candidatos a cirugía sea mayor que hace unas décadas, con las consiguientes mejoras en términos de supervivencia para la enfermedad [54, 93, 109].

1.10.4. El papel del diagnóstico por imagen en el manejo de pacientes con metástasis de CCR potencialmente resecables

Los avances recientes, en cuanto al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, mejoras en la selección de pacientes y el disponer de nuevas modalidades de imagen, han modificado los criterios de inclusión y aumentado el número de pacientes

potencialmente resecables [110]. Por tanto, la detección preoperatoria de las metástasis hepáticas tiene implicaciones en la ulterior estrategia terapéutica a seguir.

En este sentido, es crucial disponer de métodos de imagen con una elevada Sensibilidad en la detección de las lesiones hepáticas con el fin de determinar el número y localización de las mismas para llevar a cabo una adecuada y óptima planificación terapéutica que pueda incluir entre otras opciones la cirugía y la ablación por radiofrecuencia.

No sólo la Sensibilidad es importante, sino que el diagnóstico por imagen debe aportar una elevada Especificidad. La prevalencia de lesiones hepáticas benignas en la población general alcanza cifras superiores al 20% [111]. Por otra parte, en pacientes con enfermedad tumoral hasta el 50% de las lesiones menores de 2 cm de tamaño son benignas [112]. Además, de todas las lesiones menores de 1 cm detectadas por imagen, hasta el 80% son benignas [113].

Por todo ello, el diagnóstico por imagen en pacientes con CCR y sospecha de metástasis hepáticas juega un papel crítico en la localización y caracterización de las lesiones, así como en la estadificación tumoral y en la identificación de aquellos pacientes que puedan ser subsidiarios de recibir un tratamiento quirúrgico con intención curativa o encaminado a obtener mejoras en la supervivencia.

Las modalidades de imagen disponibles para la evaluación de pacientes con metástasis hepáticas de CCR potencialmente resecables incluyen la ecografía abdominal convencional, la tomografía computarizada (hoy en día la TCMC), la FDG-PET y la Resonancia Magnética. La llegada del contraste intravenoso a la exploración ecográfica ha supuesto numerosas ventajas en diagnóstico, tal y como se irá desarrollando posteriormente.

Si bien existen en la literatura numerosos trabajos acerca de la Validez Diagnóstica y potencial impacto clínico de las diversas modalidades de imagen, la estrategia de estadificación óptima está todavía por determinar. Normalmente en cada centro se utilizarán una u otra técnica en función de la disponibilidad de recursos y de la experiencia acumulada, siendo la TC y la ecografía los métodos convencionales habitualmente utilizados, aunque en los últimos años la FDG-PET se ha ido instaurando progresivamente y es ya un método diagnóstico utilizado en la práctica clínica habitual. La resonancia magnética ocupa su lugar en situaciones en las que no es posible determinar la naturaleza de las lesiones hepáticas, debido a su mayor coste y tiempo de exploración.

Aún así, el algoritmo diagnóstico debiera ser multi-modalidad y multidisciplinar, puesto que ninguna de las técnicas por separado presenta una exactitud diagnóstica suficiente que permita consecuentemente clasificar al paciente como operable o no

operable. Los objetivos de la evaluación mediante métodos de imagen en estos pacientes son:

- Definir el número y extensión de las metástasis hepáticas, así como su distribución lobar y segmentaria.
- Favorecer una adecuada planificación quirúrgica.
- Evaluar y predecir el volumen hepático remanente en el caso de que se precise una resección hepática extensa.
- Identificar la enfermedad extrahepática, incluyendo la extensión ganglionar, la detección de implantes peritoneales, focos de diseminación hematogena o regional, así como de las metástasis pulmonares.
- Evaluar la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante que posibilite una nueva estadificación de lesiones inicialmente irresecables.

En la mayoría de los estudios disponibles en la literatura hasta hace pocos años, se aconsejaba el estudio mediante TC o RM para evaluar la extensión de la enfermedad intra y extrahepática, aunque en los últimos años la irrupción de la FDG-PET ha modificado el algoritmo diagnóstico, por su elevada Sensibilidad en la detección de enfermedad extrahepática [114-115].

1.10.4.1. Ecografía abdominal convencional (US)

La ecografía abdominal convencional es habitualmente utilizada en la detección de metástasis hepáticas, a pesar de que su Sensibilidad es relativamente baja (53%-77%) [116-117] comparada con la del TC (85%) y con la ecografía intraoperatoria (IOUS S=95%) [118-119]. La Sensibilidad de la ecografía convencional depende en gran parte del tamaño de las metástasis y es sólo del 20% en las menores de 10 mm [116]. Por otra parte, la ecogenicidad de las lesiones cobra vital importancia en su identificación y caracterización, pudiendo ser isoecogénicas o de ecogenicidad mixta, presentando un halo hipoecogénico en la mayoría de las ocasiones. Las metástasis isoecogénicas son difíciles de detectar, porque tienen el mismo comportamiento acústico que el parénquima sano circundante, mientras que las lesiones hiperecogénicas pueden simular ser hemangiomas [120]. Existen otros factores que reducen la Sensibilidad de la ecografía al ser una técnica explorador dependiente, como son la obesidad del paciente, la morfología diafragmática, la interposición de asas intestinales, las características intrínsecas del parénquima hepático en situaciones como la cirrosis o metabolopatías, así como la falta de cooperación por parte del paciente.

1.10.4.2. Ecografía Abdominal con contraste intravenoso (CEUS)

Los trabajos consultados muestran que el uso de contraste intravenoso en la ecografía (CEUS), en el análisis por lesión, mejora la Sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas en al menos un 50% (del 63 al 91%) y la Especificidad del 60% al 88% [121-123]. Esta mejora es de igual forma conseguida cuando el análisis de los datos se realiza por paciente [124]. Los resultados descritos son prometedores y similares a los descritos para la TC [125].

1.10.4.3. Ecografía intraoperatoria (IOUS)

Existe evidencia en la literatura de que la realización de una ecografía intraoperatoria añade información adicional de gran interés que puede llegar a modificar la actitud quirúrgica, al ser capaz de detectar un mayor número de lesiones que hasta ese momento hayan podido pasar desapercibidas bien por su pequeño tamaño o bien por el intervalo entre las pruebas diagnósticas y la cirugía, con cifras de Sensibilidad descritas entre el 88-100% y de Especificidad entre 95-98% [126-129].

1.10.4.4. Tomografía axial computarizada y multicorte (TAC y TCMC)

La TCMC con contraste yodado intravenoso permite una caracterización de las lesiones analizando el comportamiento dinámico de las mismas en sus fases arterial y portal [130]. Se han descrito cifras de Sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas del 95% [115]. Sin embargo, las lesiones menores de 1 cm son con frecuencia una fuente de error por su inespecificidad y la elevada proporción de Falsos Negativos (FN 10%). Las metástasis hepáticas de CCR se comportan en la gran mayoría de las ocasiones como lesiones hipovasculares, por lo que serán más evidentes en la fase portal, si bien pueden presentar un discreto realce en anillo en la fase arterial tardía [131]. La TCMC ofrece las ventajas de tener una elevada resolución anatómica, disponiendo en la actualidad de equipos de hasta 256 coronas, si bien en el momento actual la mayoría de los hospitales disponen de equipos de entre 16 y 64 canales. Estos equipos permiten obtener adquisiciones con un espesor de corte de 1,25 y 0,6 mm respectivamente, pudiéndose realizar posteriormente reconstrucciones multiplanares de gran calidad que permiten una óptima valoración de las imágenes en todos los planos del espacio, con las consiguientes ventajas diagnósticas. Otra de las ventajas de la técnica es que mediante reconstrucciones volumétricas permite estimar el volumen remanente hepático, criterio fundamental en la valoración de la reseccabilidad de las lesiones metastásicas.

1.10.4.5. Resonancia magnética (RM)

La ventaja que ofrece la RM frente a la TCMC y la US es ser capaz de obtener imágenes con mejor resolución de contraste. De otro lado, el desarrollo de medios de contraste específicos hepáticos (hepatoespecíficos de excreción biliar y de contrastes superparamagnéticos específicos para las células de *Kupffer*), las mejoras en hardware (RM de alto campo de 1,5T y 3T, gradientes y antenas) y el disponer de un mejor software, permiten hoy en día acortar los tiempos de exploración y obtener una mejor resolución espacial, antaño objeciones a la exploración mediante RM.

La Sensibilidad de la RM dinámica se sitúa entre el 78 y el 94,5% %. No obstante, la RM aún sigue presentando limitaciones como son el tiempo de adquisición, la necesidad de analizar y realizar múltiples secuencias para una adecuada caracterización de las lesiones, así como sus limitaciones en el diagnóstico de la enfermedad extrahepática. Las metástasis hepáticas suelen tener una apariencia en diana en las imágenes RM, siendo discretamente hipointensas en secuencias potenciadas en T1 y moderadamente hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa, experimentando realce en anillo tras la administración de contraste con un lavado progresivo en fase portal.

1.10.4.6. Tomografía por Emisión de Positrones (FDG-PET)

En el momento actual existe sobrada evidencia en la literatura científica del valor de la FDG-PET en la estadificación de pacientes con CCR y el impacto clínico que sobre ellos ejerce, con especial potencial en determinar los pacientes candidatos a cirugía de las lesiones hepáticas, evitando intervenciones innecesarias [114-115, 132-134]. Su potencial fundamental estriba en la elevada Sensibilidad en la detección de diseminación metastásica tumoral. Sin embargo, presenta limitaciones conocidas como son su escasa resolución espacial, la pobre Sensibilidad en la detección de lesiones menores de 1 cm y en las que el tumor primario es mucinoso, así como la baja Especificidad de sus hallazgos.

Existen estudios que cifran la Sensibilidad global de la FDG-PET en torno al 75% en la detección de metástasis hepáticas, consiguiendo una mejora sustancial en la detección de lesiones extrahepáticas. Su uso produce tasas de modificación del tratamiento de en torno al 29% [133-134]. Bipat *et al* en su metaanálisis cifraron la Sensibilidad de la CT, RM y FDG-PET en el análisis por paciente en el 64,7%, 75,8% y 94,6% respectivamente, concluyendo que la FDG-PET es el método de imagen más sensible para el diagnóstico de lesiones metastásicas hepáticas en pacientes con CCR [115].

La irrupción de las modalidades de imagen híbridas, entre las que se encuentra la PET/TAC, parece mostrar mejoras en la Sensibilidad respecto a la FDG-PET en solitario (del 75% al 89%) [135]. Sin embargo, estudios más recientes proponen la TCMC y la RM como las técnicas de elección en el diagnóstico de lesiones metastásicas hepáticas frente a la FDG-PET, sobre todo en pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico [131, 136-137]. Recientemente, un comité interdisciplinario integrado por oncólogos, radiólogos y médicos nucleares con experiencia en PET-TAC ha desarrollado una serie de recomendaciones para el uso de la FDG-PET en oncología, estableciendo la utilidad y ventajas que ofrece el uso de la misma en el manejo de pacientes con CCR. Proponen que la FDG-PET es una prueba que debe ser utilizada de forma complementaria a las técnicas convencionales de imagen en el algoritmo diagnóstico preoperatorio de pacientes con CCR con metástasis potencialmente resecables, permitiendo disminuir el número de cirugías innecesarias [138].

1.10.5. Evaluación morfológica y funcional hepática

Debido a las repercusiones pronósticas y terapéuticas que tiene la extensión de la enfermedad hepática, será fundamental una precisa detección y caracterización de las lesiones utilizando el mejor método de imagen disponible en cada uno de los centros. A continuación se detallan los aspectos fundamentales que deben ser evaluados por las distintas modalidades de imagen durante la valoración de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR.

Número de lesiones

Ya hemos comentado que, si bien en el pasado el número de lesiones hepáticas constituía un factor limitante a la cirugía, contraindicándola cuando era mayor de tres o cuatro, en el momento actual los criterios de resecabilidad se basan en la posibilidad de obtener un margen quirúrgico libre (R0). Las diferentes técnicas de imagen permiten valorar la respuesta terapéutica (quimioterapia, embolización, cirugía) con el fin de determinar los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento quirúrgico y posibilitar una óptima planificación del mismo [139].

Tamaño de las lesiones

La medida del tamaño tumoral se suele requerir de forma rutinaria en todos los pacientes oncológicos y debiera de ser una medición consistente, reproducible y objetiva, con el fin de evaluar la respuesta terapéutica. Los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) fueron establecidos en el año 2000 al efecto [140]. Actualmente se incluyen otros parámetros que recogen datos acerca de la

funcionalidad y el metabolismo tumoral, valorables hoy en día con distintas modalidades de imagen (FDG-PET y RM).

En el momento actual el tamaño de las lesiones no debe de ser aceptado como criterio de exclusión quirúrgica, sino como factor a tener en cuenta por el cirujano para planificar un adecuado margen quirúrgico y garantizar un volumen hepático remanente suficiente. Mediante la TCMC o la RM se pueden obtener volumetrías de la extensión metastásica y el volumen hepático residual, aspectos que condicionarán una posterior cirugía.

Localización tumoral intrahepática

La localización bilobar de las metástasis clásicamente fue considerada una contraindicación a la cirugía, pero en el momento actual no lo es de forma taxativa. Los resultados descritos en la literatura en términos de supervivencia demuestran que el factor pronóstico de la localización bilobar de las metástasis es controvertido [141]. Si se garantiza un margen de resección libre (R0) la localización bilobar no debiera ser considerado como una contraindicación absoluta a la cirugía.

Margen libre tumoral

Se puede predecir determinando la menor distancia medida entre la metástasis más cercana a una estructura venosa y la vena hepática media. Puede ser medida mediante US, TC o RM.

Invasión vascular

La invasión vascular es una característica crítica en la decisión de si un paciente es candidato a cirugía o no. La infiltración de las venas porta derecha e izquierda o cualquiera de las venas suprahepáticas contraindica formalmente la cirugía, siendo estos pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante para posterior re-evaluación [52]. La infiltración de estructuras vasculares venosas de un lóbulo no es contraindicación de la cirugía, aunque conlleva un peor pronóstico.

Volumetría

La reserva hepática funcional debe ser evaluada midiendo el volumen del futuro hígado remanente tras la cirugía, correlacionándose este volumen con la función hepática. El hígado puede soportar resecciones de hasta el 80% de su volumen en pacientes sin otra patología, pero este porcentaje no es conocido de forma definitiva cuando se trata de pacientes sometidos a quimioterapia, con cirrosis o esteatohepatitis. La TCMC-3D es considerada la mejor opción diagnóstica para su medición por la posibilidad de obtener volúmenes virtuales y ser capaz de mostrar las relaciones vasculares, imágenes que serán de gran valor para el cirujano en la

planificación quirúrgica. Cuando el volumen remanente estimado sea menor del 40% se puede llevar a cabo una embolización portal o bien una hepatectomía en dos tiempos, con el fin de hipertrofiar el parénquima hepático sano.

1.11. Evaluación de la enfermedad extrahepática

Adenopatías hiliares hepáticas

La prevalencia de dichas adenopatías se sitúa entre el 3% y el 33%, siendo el manejo de estos pacientes controvertido [141]. Existen dos abordajes terapéuticos opuestos al respecto: considerar las adenopatías del hilio hepático como enfermedad extrahepática, con lo que la cirugía quedaría contraindicada, o bien intentar una resección radical incluyendo la localización extrahepática llevando a cabo una linfadenectomía. Por tanto, dichas adenopatías debieran ser diagnosticadas prequirúrgicamente, si bien en la mayoría de las ocasiones pasan desapercibidas por su pequeño tamaño.

Otras localizaciones

La presencia de diseminación extrahepática, salvo las metástasis pulmonares, ha sido tradicionalmente considerada como contraindicación a la cirugía [142]. Sin embargo, los avances en las técnicas quirúrgicas han permitido modificar y extender los criterios de reseabilidad. Varios grupos han reportado mejoras en la supervivencia en pacientes intervenidos de metástasis sincrónicas de CCR en hígado y peritoneo [143-144].

1.12. Evaluación mediante pruebas de imagen y planificación quirúrgica

La importancia del diagnóstico por imagen preoperatorio es fundamental en la planificación quirúrgica, más aun cuando las técnicas desarrolladas en los últimos años pueden llegar a ser complejas, por lo que una precisa descripción de los hallazgos anatómicos y patológicos adquirirá un papel fundamental y facilitará la labor del cirujano.

La descripción de la extensión metastásica hepática se fundamenta en una adecuada localización de las lesiones basada generalmente en el sistema anatómico segmentario y de relación con las estructuras vasculares intrahepáticas propuesto por Couinaud y mostrados en la *Figura 1.3* [145-146]. Con todo ello, y aun disponiendo de una meticulosa descripción anatómica, la delimitación de los segmentos en vivo no está exenta de dificultades. Además, la existencia de variables anatómicas en la

distribución y origen de las distintas estructuras vasculares (arterias, venas y vía biliar) obliga a una precisa descripción anatómica de los hallazgos prequirúrgicos con el fin de facilitar la labor del cirujano y así evitar un posible daño hepático. Por tanto, las variables anatómicas deben ser evaluadas de forma individualizada [147] puesto que su existencia tiene implicaciones en la técnica quirúrgica a emplear.

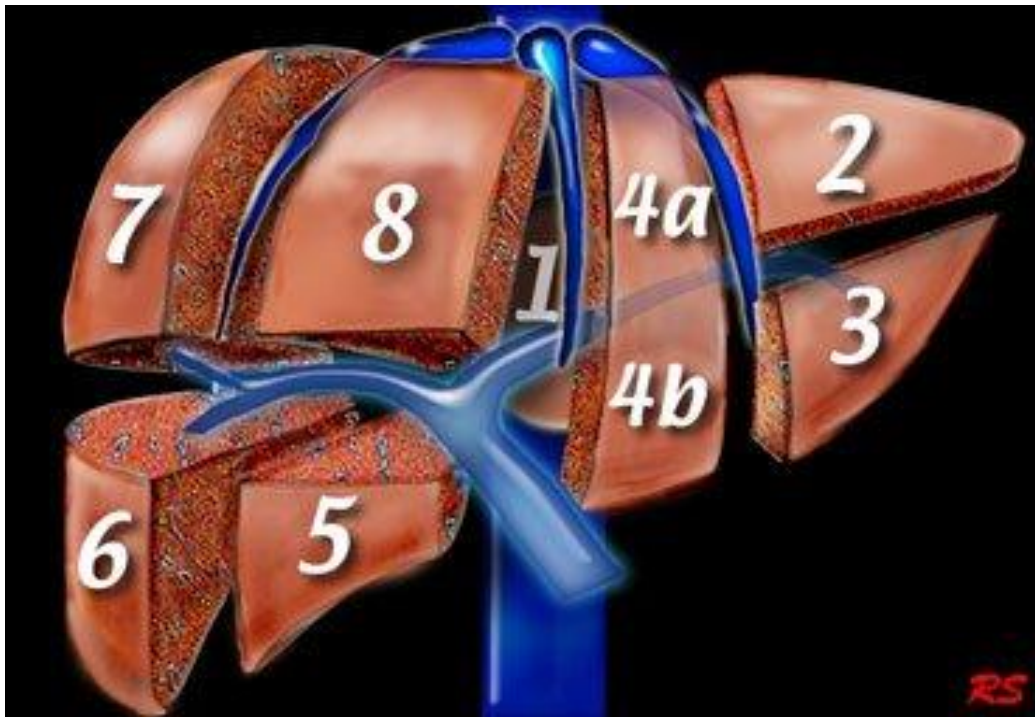


Figura 1.3. Esquema de los segmentos hepáticos propuesto por Couinaud [66]

Para la evaluación del árbol arterial se ha propuesto la clasificación de Michel [148] que describe las diferentes variantes anatómicas con las consiguientes modificaciones en la técnica quirúrgica.

De igual forma, puede existir variabilidad anatómica dentro de la normalidad en las estructuras venosas, portales y biliares [147]. Estas variantes deben ser descritas por los mismos motivos reflejados anteriormente para el árbol arterial, evitando así complicaciones derivadas de la isquemia o congestión parenquimatosa hepática, posibilitando una resección completa del tumor con márgenes libres y minimizando las posibles complicaciones de origen biliar, que son una importante causa de morbilidad en este tipo de pacientes [148].

1.13. Evaluación de la respuesta a tratamiento y resecabilidad de las lesiones

Las modalidades terapéuticas más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica con el fin de convertir pacientes inicialmente no operables en pacientes subsidiarios de cirugía son la quimioterapia neoadyuvante, la embolización portal, la ablación por crioterapia o radiofrecuencia y la resección hepática en dos tiempos (denominada también “re- resección”). Dichas técnicas están encaminadas a conseguir una disminución del volumen tumoral y/o una hipertrofia de parénquima hepático que garantice un ulterior volumen remanente que preserve la funcionalidad hepática.

En el caso de la terapia neoadyuvante las imágenes radiológicas y funcionales deben ser tratadas con cautela puesto que el agente quimioterápico ejerce un efecto tóxico sobre el hígado provocando esteatosis, esteatohepatitis, necrosis tumoral y cambios sinusoidales. Por tanto, la infraestadificación debe ser adecuadamente valorada en caso de que vaya a producirse. En estos casos la FDG-PET tiene un valor fundamental puesto que es capaz de detectar alteraciones metabólicas que se producen siempre con anterioridad a las modificaciones morfológicas, pudiendo incluso servir de factor pronóstico en cuanto a determinar qué pacientes serán respondedores o no con aras a continuar o detener los ciclos quimioterápicos y proponer la cirugía en determinadas ocasiones con la finalidad de aumentar la supervivencia.

En pacientes en los que, aun existiendo metástasis técnicamente resecables, la volumetría prequirúrgica indique que el volumen hepático remanente no será suficiente para garantizar una suficiente funcionalidad hepática, la embolización portal y la cirugía en dos etapas (re-resección) son técnicas que pueden favorecer la hipertrofia del parénquima hepático y así conseguir un volumen hepático residual suficiente que garantice el éxito de una resección metastásica diferida. Las distintas modalidades de imagen deben ser capaces de realizar estudios comparativos que cuantifiquen estas modificaciones.

Concluyendo, y ya que el número de pacientes con metástasis hepáticas de CCR potencialmente resecables está en continuo incremento, es necesario aumentar el esfuerzo multidisciplinar para mejorar los resultados en términos de supervivencia en dichos pacientes. Las diferentes modalidades de imagen disponibles en la actualidad ofrecen las bases del diagnóstico, estadificación y manejo de los pacientes en seguimiento por CCR. Mientras las técnicas de imagen están en constante avance, la necesidad de un diagnóstico preciso y una adecuada planificación quirúrgica se postulan como pilares básicos del tratamiento. Así, la ecografía con contraste intravenoso, la TCMC y la RM dinámicas y la FDG-PET son las modalidades de imagen que en la actualidad son utilizadas en los departamentos de diagnóstico por imagen

con tal fin, siempre sujetas a su disponibilidad. La extensión de la resección hepática debe ser sugerida y guiada por la integración de los hallazgos en imagen de las distintas modalidades existentes.

Para aumentar el número de pacientes que pueden beneficiarse de la resección hepática, en la última década se han dedicado considerables esfuerzos en la redefinición de los factores pronósticos, así como en el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas.

Durante los últimos 10 años se han realizado mejoras tecnológicas en todas las modalidades de imagen, hecho que ha repercutido en un incremento progresivo de su Sensibilidad y Especificidad con el objetivo de realizar una correcta selección de pacientes y determinar qué opción terapéutica es la más adecuada. Si bien se han llevado a cabo estudios en relación con la aportación de la TC, la RM, la FDG-PET, o la CEUS, en términos de precisión diagnóstica en la detección de metástasis hepáticas en pacientes diagnosticados de CCR, no hemos encontrado en la literatura revisada la evaluación conjunta de la CEUS y la FDG-PET en el diagnóstico de la enfermedad metastásica hepática en pacientes con CCR. Esta falta de información ha sido uno de los motivos que han animado a los grupos de diagnóstico implicados en esta patología a desarrollar una línea de investigación en la que se estudiara la aportación de ambos procedimientos en el control evolutivo de los pacientes intervenidos con intención curativa de un carcinoma colorrectal en los que hubiera sospecha de actividad tumoral hepática. Este planteamiento inicial se vio apoyado además por el hecho de no existir unos criterios unánimes en cuanto al tipo de seguimiento que se debe de realizar en estos pacientes, pudiendo modificarse dicho seguimiento, entre otros motivos, por la presencia de distintos factores de riesgo y la estadificación tumoral.

2. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO MEDIANTE MÉTODOS DE IMAGEN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CARCINOMA COLORRECTAL: ECOGRAFÍA CON CONTRASTE (CEUS) Y TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (FDG-PET)

Una vez que se han descrito los aspectos del diagnóstico y estadificación del CCR con repercusión pronóstica, y dentro de ellos la especial relevancia de la detección de enfermedad metastásica con opción quirúrgica, sólo resta incidir que establecer correctamente la posibilidad de reseabilidad de las lesiones malignas es fundamental para una correcta decisión terapéutica. En este sentido cabe recordar que el pronóstico está inversamente relacionado no sólo con la presencia de metástasis sino también con el número y volumen de las mismas.

En los últimos años se ha aceptado que la metastasectomía hepática, con posibilidad de repetirse en casos de recurrencia, aumenta la supervivencia en comparación con el mejor de los tratamientos médicos; por tanto, la cirugía debiera ofrecerse a todos los pacientes que no presenten enfermedad extrahepática en los que el grado de extensión y la comorbilidad asociada lo permitan. La detección precisa y precoz de las metástasis hepáticas, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento es muy importante y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La evaluación precisa del número, tamaño, localización y relaciones anatómico vasculares de las metástasis es preceptiva para poder identificar aquellos pacientes que van a ser subsidiarios de seguir tratamiento quirúrgico, con vistas a realizar una correcta planificación quirúrgica y establecer el pronóstico de los casos irresecables que recibirán tratamiento médico.

Los métodos de imagen pueden fallar en la detección de metástasis de pequeño tamaño, sobre todo en lesiones menores de 1-2 cm [149]. Cuando son menores de 1 cm pueden pasar desapercibidas incluso en la palpación durante la cirugía. La ecografía convencional (US) es usualmente la primera prueba de imagen utilizada en el diagnóstico de las metástasis hepáticas en nuestro país debido a su disponibilidad, bajo coste y ausencia de radiación. La TC con contraste intravenoso ha sustituido a la US en los algoritmos diagnósticos y la RM se añade, generalmente, en los casos en los que el diagnóstico no es concluyente. Junto a estas técnicas que pudieran considerarse “habituales” se han incorporado tanto la FDG-PET como la CEUS. A nuestro juicio ambos procedimientos supondrán en breve un incremento ventajoso en la calidad de la información necesaria en el control evolutivo de estos pacientes.

Otro aspecto fundamental es la valoración de la enfermedad metastásica extrahepática. En la inmensa mayoría de las ocasiones serán la ecografía convencional (US), la TC con contraste i.v. o la RM las pruebas de imagen que intervendrán en los algoritmos existentes. Hoy en día la FDG-PET forma parte de los algoritmos diagnósticos, con gran impacto en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con CCR y sospecha o diagnóstico de metástasis hepáticas.

Si bien no existe completo consenso al respecto, ya se ha comentado anteriormente el esquema de seguimiento propuesto en Andalucía, descrito en el proceso asistencial del CCR desarrollado por el SAS [67], con la periodicidad e indicación de las diversas pruebas de imagen según las circunstancias clínicas del paciente.

Dado que son objeto de especial interés en nuestro contexto y son la motivación en términos de investigación de esta Tesis Doctoral, nos permitimos a continuación analizar con cierta profundidad ambos procedimientos, tanto la ecografía con contraste (CEUS) como la FDG-PET en el diagnóstico de las metástasis hepáticas de los enfermos afectados de CCR.

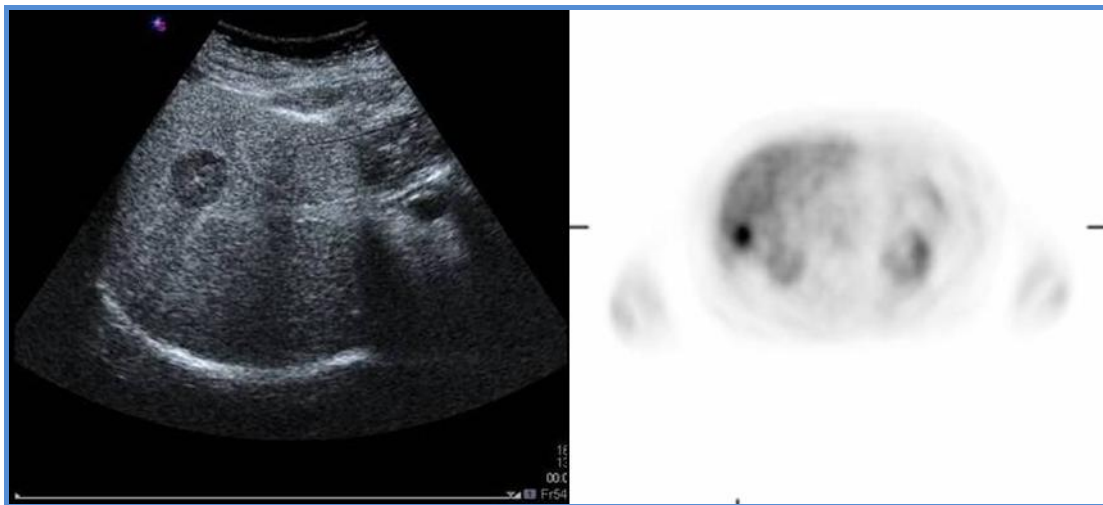


Figura 1.4. Metástasis hepática visualizada mediante CEUS y FDG-PET.

2.1. Ecografía con contraste intravenoso (CEUS) en el diagnóstico de las metástasis hepáticas del CCR

En primer lugar, y para justificar el uso de los medios de contraste en la exploración ecografía, habría que recordar la baja Sensibilidad que muestra la ecografía convencional en el diagnóstico de las metástasis hepáticas [150], sobre todo en lesiones menores de 1 cm. Por otro lado, la caracterización de las lesiones con los clásicos modo B y exploración *doppler* es de carácter estática y morfológica, no pudiendo en la mayoría de las ocasiones realizar una valoración de la microvasculatura, debido a la baja velocidad de flujo que presenta esta microvascularización. El advenimiento de los medios de contraste ecográfico permite solucionar parte de estos problemas, ya que posibilita realizar exploraciones análogas a la TC y la RM con contraste intravenoso, permite una caracterización dinámica de las lesiones, no utiliza radiación ionizante y está ampliamente disponible en la mayoría de los centros diagnósticos (disponibilidad y bajo coste).

2.1.1. Medios de contraste ecográfico

Los agentes de contraste ecográfico han cobrado gran interés en los últimos años. Estos medios de contraste no sólo interactúan con el proceso de la imagen sino que forman parte de la misma. En los últimos tiempos ha existido un gran avance en la producción de medios de contraste con diferentes características que se han ido aplicando progresivamente en el diagnóstico clínico ecográfico y hoy en día son ampliamente utilizados [151].

Dichos agentes están formados por microburbujas que para ser una herramienta efectiva deben sobrevivir al circuito cardiopulmonar para poder así llegar adecuadamente al tejido de interés, en este caso al hígado. Los capilares pulmonares presentan una sección no mayor de 8 micras. La circulación a su través necesita un comportamiento de las partículas circulantes similar al de las células sanguíneas para no ser atrapadas definitiva o temporalmente en el filtro pulmonar. Los gases tampoco deben difundir a través de la barrera alveolo-capilar. Por tanto, el diámetro de las microburbujas no debe ser mayor a la sección referida (8 μm) y deben estar constituidas por gases poco difusibles o que estén estabilizados por cubiertas que no les permitan difundir libremente a través de la membrana alvéolo-capilar cuando atraviesan el circuito pulmonar.

La aplicación clínica del contraste ecográfico fue descrita para la ecocardiografía ya en el año 1968 por Gramiak *et al* [152]. La mayoría de los contrastes están formados por microburbujas llenas de aire que son capaces de generar un aumento de la señal ecográfica, lo que potencia la información proveniente del

ultrasonido. Inicialmente los contrastes fueron utilizados para la valoración de las cámaras cardíacas debido a que no superaban el circuito pulmonar por su tamaño mayor a 10 μ m, o bien por su inestabilidad que hacía que se disolvieran rápidamente.

A mediados de los años 80 se desarrollaron contrastes capaces de atravesar el filtro pulmonar que eran capaces de opacificar el ventrículo izquierdo después de haber sido inyectados por vía una venosa periférica.

2.1.2. Tipos de medios de contraste ecográfico

Es posible dividir los medios de contraste ecográfico en tres grandes grupos: los de primera generación (que son agentes de contraste que no atraviesan el árbol pulmonar, principalmente utilizados para el estudio de cortocircuitos intracavitarios), los de segunda generación (que atraviesan el árbol pulmonar, con microburbujas de menor tamaño y más estables) y los de tercera generación (los cuales tienen una vida media más larga en el torrente sanguíneo).

a) Contrates de primera generación

Los doctores Gramiak y Shah [152] introdujeron por primera vez el concepto de medio de contraste ecográfico al inyectar suero salino en la aorta ascendente durante una ecocardiografía. El suero salino produjo una serie de ecos potentes en el interior de la aorta y las cámaras cardíacas, que normalmente son anecogénicas. Estudios posteriores demostraron que esas reflexiones son el resultado de burbujas de aire que se liberan de la solución, bien por agitación o bien por cavitación durante la propia inyección. Diversos estudios experimentales también demostraron la existencia de una relación directa entre la cantidad de microburbujas y la magnitud del efecto de contraste ultrasónico alcanzado. También se utilizaron soluciones agitadas de compuestos tales como el verde de indocianina y con renografín. La mayor parte de las investigaciones se enfocaron en la aplicación de estas burbujas como medios de contraste ecográfico en el corazón para analizar patologías como la insuficiencia valvular, las comunicaciones intracardíacas y en la estimación de las dimensiones de las cavidades cardíacas. Los inconvenientes principales de estas burbujas son su gran tamaño (son eliminadas por la circulación pulmonar) y su inestabilidad. Debido a su gran disponibilidad y mínimo coste, estos agentes siguen utilizándose habitualmente en la práctica clínica. Existen dos patologías en las que los agentes de contraste de primera generación siguen teniendo absoluta validez e indicación: la detección de la persistencia de la vena cava superior izquierda y el foramen oval persistente (FOP).

b) Contrastes de segunda generación

Para solucionar la inestabilidad de las burbujas gaseosas libres se recubrieron con cápsulas y nacieron los contrastes de segunda generación. En 1980 Carrol *et al* [153] encapsularon burbujas de nitrógeno en gelatina, las cuales producían un gran realce ecográfico. Sin embargo, el gran tamaño de las partículas (80 μm) impedía su administración intravenosa. En el año 1984 Feinstein *et al* [154], sintetizaron microburbujas por incidencia sonora sobre una solución de seroalbúmina humana y las observaron en las cavidades cardíacas derechas e izquierdas tras la inyección periférica. Desde entonces se han sintetizado nuevas formas de microburbujas estables:

Albunex[®] (Molecular Biosystems Inc.San Diego.CA), que está constituido por microesferas de albúmina humana rellenas de aire y fabricadas por incidencia sonora, con un tamaño de 1 a 8 μm (con una media de 3,5 μm).

Levovist[®] (SHU508A. Schering ag, Berlín, Alemania) es un compuesto estable de ácido palmítico (0,1%) y de microcristales de galactosa (99,9%) que al disolverse y agitarse en agua estéril libera micropartículas que crean una superficie irregular para la adherencia de microburbujas del orden de 3-4 μm . Las microburbujas se estabilizan con una capa de ácido palmítico que separa las interfases gaseosa y líquida y retrasa su disolución. Los ensayos preclínicos y clínicos con *Levovist*[®] demuestran su paso por el filtro pulmonar en concentración adecuada para reforzar la imagen del *doppler* color. El problema que presentan estos agentes de contraste es su falta de resistencia a los gradientes de presión arterial [155].

SonoVue[®] (BR1, Bracco/Altana, Konstanz) es un medio de contraste más reciente que está formado por microburbujas de hexafluoruro de azufre estabilizadas con una cubierta fosfolipídica [156].

c) Contrastes de tercera generación

Estos agentes de contraste son más novedosos y están diseñados para incrementar el realce del eco reflejado y durar más tiempo en el torrente sanguíneo. En lugar de aire aprovechan gases poco solubles como los perfluorocarbonos, que al tener menor tasa de difusión aumentan la vida media en el plasma. *Echogen*[®] (Sonus Inc., Bothell, WA) es una emulsión en gotas de dodecafluoropentano que sufren un cambio de fase en la sangre, hirviendo literalmente a la temperatura corporal.

Agentes selectivos

Un agente de contraste perfecto debe mostrar la misma dinámica que la sangre en la cual se encuentra inmerso, pero se pueden conseguir agentes de contraste que sean capaces de proveer un realce en el ultrasonido durante su metabolismo mientras

se encuentra en la sangre. Suspensiones coloidales como los perfluorocarbonos y ciertos agentes con capas resistentes son captados por el sistema retículo endotelial por donde son finalmente excretados. Ello puede proveer contraste desde dentro del parénquima del hígado demarcando la distribución de las células de *Kupffer*. En el futuro dichos agentes con captación por parte de células específicas pueden ser usados como medio para detectar y llevar agentes terapéuticos a sitios específicos en el sistema cardiovascular.

2.1.3. Fundamentos del comportamiento de los medios de contraste ecográfico

Los agentes de contraste han sido y son ampliamente utilizados en la mayoría de las modalidades de imagen, pero ha sido recientemente cuando se han incorporado a la ultrasonografía [157]. Son utilizados habitualmente para la valoración del realce vascular: tras la inyección intravenosa, ocupan el espacio vascular y no difunden al espacio extracelular y son por tanto auténticos marcadores vasculares. Las microburbujas pueden también ser introducidas en otros espacios, como el útero o la vejiga, para delinearlos con mayor precisión [158-159].

La reflexión sonográfica que experimentan dichos agentes es sorprendente y explicada porque los gases son mucho más compresibles que los tejidos blandos, por lo que las microburbujas en el campo de sonido oscilan en diámetro y esta circunstancia produce ecos más fuertes (*Figura 1.5*). Debido a que las microburbujas se comportan de una manera más compleja que la dispersión que produce el tejido o la sangre, pueden producir señales que permiten separarlas del resto de los ecos reflejados. Estos modos no lineales permiten la valoración de la macro y de la microvasculatura [160]. Incluso los capilares pueden valorarse aunque la velocidad en ellos sea tan baja como 1 mm/min. Estas interacciones representan una nueva modalidad de agentes de contraste radiológico, ya que tanto en MR como en TC el medio de contraste es pasivo, mientras que aquí la onda ultrasónica afecta la conducta del contraste.

La detección selectiva de las señales armónicas emitidas por las microburbujas es la base del diagnóstico con medios de contraste ecográfico, explicada porque el sonido se propaga a través del tejido de una forma no lineal y produce segundos armónicos de la señal transmitida al doble de la frecuencia transmitida [161]. Esto ocurre porque el tejido se comprime levemente durante la fase positiva de la onda ultrasónica, y viceversa; el sonido atraviesa más rápidamente los tejidos más densos y por eso la parte comprimida del ciclo viaja a más velocidad y tiende a alcanzar a la fase de rarefacción. Esta onda asimétrica contiene armónicos que pueden separarse de la frecuencia fundamental de los ecos de retorno, tanto filtrando la frecuencia mayor o comparando los ecos con un par de pulsos transmitidos con fase opuesta: las señales lineales se cancelan dejando a los armónicos para formar la imagen.

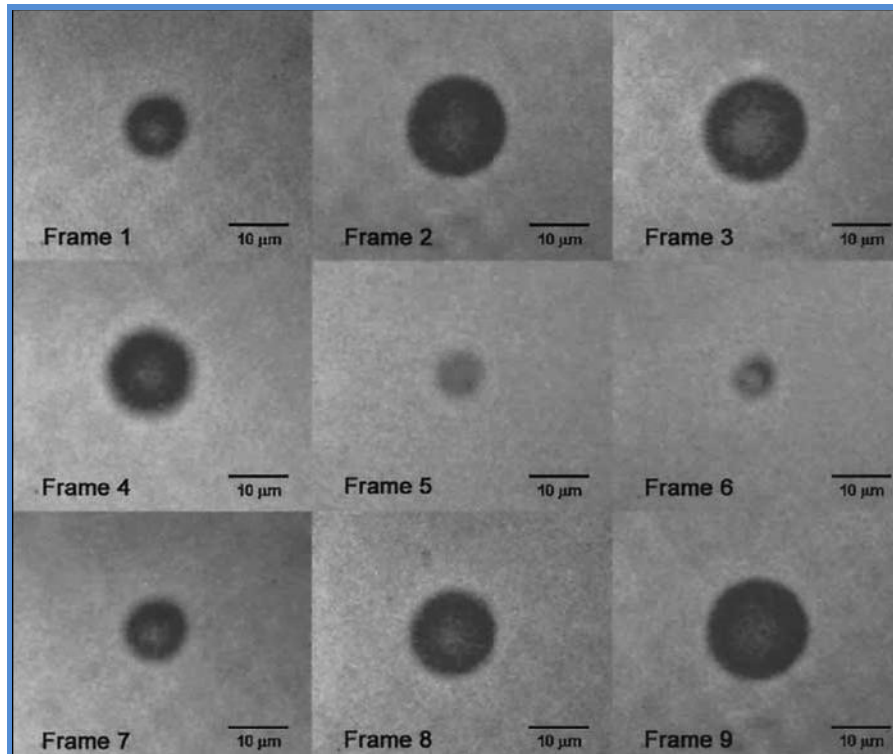


Figura 1.5. Efecto del ultrasonido sobre las microburbujas con oscilación de su diámetro [162].

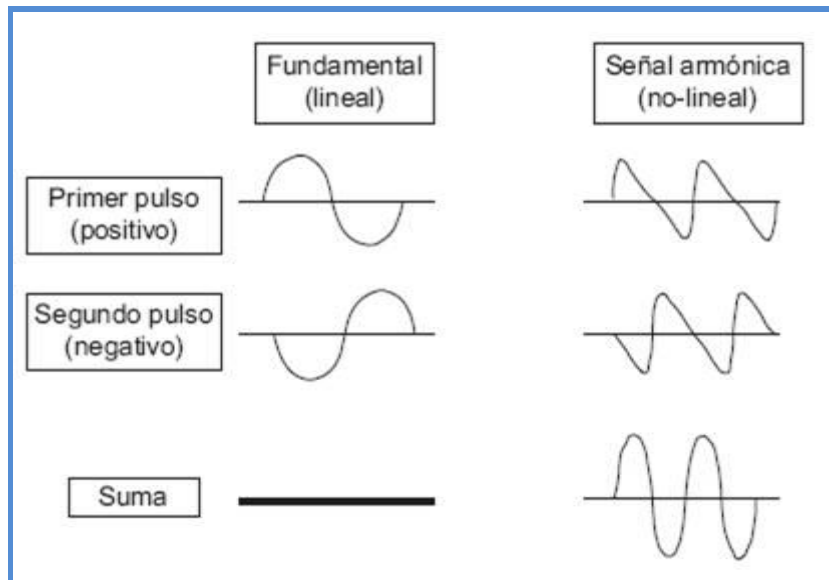


Figura 1.6. Técnica de inversión de pulso (IP). Consiste en enviar 2 pulsos consecutivos inversos, el segundo idéntico al primero en amplitud pero con la fase invertida. El transductor detecta el eco de estos 2 pulsos sucesivos y los suma. En el tejido normal, cuyo comportamiento es lineal, esta suma es 0 y se cancela la señal. Sin embargo, como el comportamiento de las microburbujas es no lineal, la suma de ambos pulsos resultantes es distinta de 0 y provoca una señal acústica realzada [160].

El tamaño de las microburbujas debe ser menor que el diámetro de los capilares porque de otra forma podrían dar lugar a émbolos y ser inefectivos y posiblemente peligrosos para la salud. Ya que la reflexión de las partículas aumenta con el cuadrado de su diámetro, las estructuras menores de 10 μm de diámetro deberían esperarse que fueran malas reflectoras. Esta es la razón por la que se obtienen ecos débiles de los hematíes, apareciendo las cámaras cardíacas y la vascularización de gran tamaño como estructuras hipoeoicas. Sin embargo, el gas en las microburbujas es muy compresible por lo que oscilan cuando son sujetas a cambios en la presión, compresión y refracción, provocados por un pulso de onda [163]. Como todos los sistemas oscilantes presentan una frecuencia a la que resuenan con más fuerza. Esta viene determinada por su tamaño (las más pequeñas resuenan a frecuencias más altas), pero también está influenciado por la composición del gas y la cubierta. Por fortuna, y sin ser buscado, las microburbujas utilizadas clínicamente tienen su resonancia a las frecuencias utilizadas en ecografía diagnóstica.

La flexibilidad de la cápsula envolvente es determinante en el proceso de cambio de tamaño de la microburbuja y por tanto en la fuerza de la señal que van a devolver. En el caso de *SonoVue*[®] es algo más sustancial que con el *Levovist*[®] (monocapa de surfactante), estando formada por una capa de fosfolípidos. El gas contenido en el interior determinará la vida media de la microburbuja. Los gases pesados como los que tienen moléculas perfluoradas difunden más lentamente a través de la membrana y son menos solubles en el plasma. Por todo ello duran más tiempo que las que están rellenas de aire.

La cantidad total de gas que se inyecta es muy pequeña, por lo que la posibilidad de embolismos es remota. Se han publicado, al respecto, medidas de seguridad en su utilización [164]. Los efectos adversos más frecuentemente observados son las molestias locales en el lugar de la inyección. No se ha descrito nefrotoxicidad o cardiotoxicidad. No obstante, pueden producirse extrasístoles ventriculares. Episodios leves de hipersensibilidad también han sido descritos, tales como *rash* cutáneo o hipotensiones leves. Se describieron en la fase de ensayo clínico algunas muertes de origen cardíaco en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica inestable, sin poder determinar con precisión si fue el agente causal último. No obstante, esta circunstancia se advierte y es una contraindicación para su utilización en pacientes con estos antecedentes [165]. En la práctica, la tolerancia de este contraste es mucho mayor que la de la mayoría de los agentes de contraste utilizados para rayos-X o RM.

Las microburbujas pueden apreciarse en el modo B en escala de grises en las cámaras cardíacas y en los grandes vasos. En la vasculatura periférica se deben utilizar métodos más sensibles como el *doppler* o los modos no lineares debido a la dilución de las microburbujas en el pool sanguíneo.

Un concepto importante en el manejo de estas microburbujas es su fragilidad: son destruidas por el pulso de onda transmitido. Existen varias posibilidades para que perduren más tiempo: bien el escaneado intermitente o bien trabajar con bajos índices mecánicos (baja presión de onda).

Los métodos con bajo índice mecánico, que utilizan modos no lineales específicos para medios de contraste ecográfico, permiten un escaneado en tiempo real con mínima destrucción de las microburbujas. Sin embargo, la destrucción de las microburbujas es a veces útil y pueden destruirse para realizar estudios funcionales. Cuando se rompen en un determinado momento la aparición de nuevo realce depende del flujo sanguíneo. Esta destrucción-reperfusión se ha mostrado útil en la imagen cardíaca, renal y hepática.

Ya que las microburbujas resuenan en la onda ultrasónica, se comportan como instrumentos musicales y emiten señales armónicas al doble de su frecuencia de resonancia. Esto es debido a que es más fácil descomprimirse que comprimirse y responden de un modo no lineal a la onda de ultrasonido, como ya hemos descrito anteriormente.

Existen varios métodos para la detección de la señal de las microburbujas. Si se destruyen o se fragmentan por pulsos de onda intensos, entonces el *doppler* color es una técnica que los puede correlacionar comparando los ecos de un pulso respecto a otro (en la práctica se utilizan hasta 8 pulsos ensamblados). Si la microburbuja es destruida por el primer pulso se obtiene una señal mayor emitida desde esa localización. Se debiera llamar pseudo-*doppler* puesto que no ha existido movimiento de la partícula sino desaparición de la misma. Se denomina SAE: emisión acústica estimulada. Su detección no depende del sonido y se detectan tanto las microburbujas estacionarias como las que se mueven lentamente, lo que resulta útil cuando las moléculas son fagocitadas por el sistema retículo endotelial como las células de *Kupffer* en el hígado (caso de *Levovist*[®]) o aquellas que permanecen en el pool sanguíneo, en los sinusoides hepáticos y esplénicos (*SonoVue**). Debido a que las microburbujas son destruidas durante el proceso de escaneado, es un proceso que se consume y, por tanto, transitorio.

En los últimos años se ha producido un importante desarrollo buscando mejorar la detección sónica de las microbubujas. Utilizando una pareja de pulsos para formar cada haz en modo B, el segundo de ellos con inversión de fase, conseguiremos que cada línea en la imagen final esté formada por la suma de los dos trenes de eco. Ya que los ecos de los reflectores lineales, como son los tejidos blandos, están invertidos, se cancelan y la respuesta no lineal de las microburbujas hace que sus ecos no sean exactamente simétricos durante la compresión-expansión y por tanto no se cancelan completamente. Este modo de inversión de fase o sustracción de pulso

reduce la cantidad desordenada de ondas recibidas en el filtrado armónico y tiene la ventaja de la resolución espacial del *B Mode*. Su valor añadido es poder utilizarlo con bajos índices mecánicos (en torno a 0,4) y por tanto la destrucción de las microburbujas se minimiza y el tiempo de escaneado se puede aumentar. Por tanto, el modo de inversión de fase (PIM) es útil en la valoración de todas las fases vasculares (arterial, portal y tardía). Otro beneficio que presenta es que no se provocan armónicos generados por los tejidos mientras se propaga la onda de pulso, lo que contribuye a la separación entre la señal del tejido y de la microburbuja.

2.1.4. Aplicaciones clínicas de los medios de contraste ecográfico

Si bien los medios de contraste ecográfico son más utilizados en el diagnóstico por imagen en cardiología y en la evaluación hepática, cada vez son más las indicaciones que se están desarrollando para los CEUS [159], expandiéndose su uso al estudio de la vascularización no sólo a nivel abdominal, sino también a nivel intracraneal, la valoración parenquimatosa visceral (esplénica, hepática y renal) tanto en patología médica como traumática, el estudio de cavidades (vésicoureteral y uterina) y en el control tumoral tras terapia ablativa.

La aplicación más importante de las microburbujas es la caracterización de la microvasculatura en tiempo real, por lo que se pueden establecer las características dinámicas de las lesiones de forma análoga a la que lo hacen la TC y la RM, siendo el hígado la principal aplicación. La arteria hepática se realza en torno a los 15-30 seg. tras la inyección del bolo de contraste y es seguida por la llegada al sistema venoso portal. En la fase sinusoidal se realza el parénquima hepático, completándose durante los siguientes minutos, seguido por la desaparición del contraste de los vasos principales y después del parénquima. Patrones de comportamiento similares se aprecian en el bazo. En comparación, el comportamiento del riñón es más sencillo, con sólo una fase arterial que es inmediatamente seguida por el realce de la corteza y un lavado rápido de ambos compartimentos en un par de minutos. Estas diferencias son explicadas por el doble aporte sanguíneo del hígado, así como por las distintas velocidades del flujo y volumen de estos órganos.

2.1.5. Contrastes ecográficos en el hígado

El primer medio de contraste que obtuvo licencia para la imagen hepática fue el *Levovist*[®] (SHU 508 A, Schering AG, Berlin). Requería un alto índice mecánico (MI) que provocaba la destrucción de las microburbujas de aire, lo que asociaba una corta e intensa señal reflejada desde las microburbujas (emisión acústica estimulada). La señal produce imágenes de alta calidad pero la técnica está limitada por el tiempo, por lo

que la imagen en tiempo real no es posible. El uso de *Levovist*[®] elevó la Sensibilidad del 71% al 87% en la detección de metástasis hepáticas [166].

La ventaja principal de *SonoVue*[®] es la emisión de una fuerte señal armónica a bajo índice mecánico, produciéndose una escasa ruptura de microburbujas. Permite realizar una imagen continua del hígado en tiempo real durante un tiempo de aproximadamente 5 minutos, durante el cual el hígado puede ser escaneado repetidamente y en múltiples planos. En definitiva, las características de realce de las lesiones pueden ser evaluadas en tiempo real, mejorando la caracterización de las mismas [167-168].

2.1.5.1. Caracterización de las lesiones hepáticas

El comportamiento dinámico de las lesiones hepáticas, benignas o malignas, se explica por la vascularización que presentan las mismas, diferenciando claramente un patrón de comportamiento maligno y otro benigno (*Tabla 1.2*). Al igual que con otras técnicas en las que se usa el contraste intravenoso, se realiza la valoración de la lesión en las distintas fases: arterial (15-30 seg.), portal o venosa (60-90 seg.) y tardía (>180 seg.), no presentando, en principio componente intersticial al permanecer el contraste en el pool sanguíneo (al contrario que los contrastes yodados y el gadolinio que presentan una fase intersticial con extravasación del mismo al parénquima) [169-170]. La principal diferencia entre las lesiones benignas y malignas tras la inyección de hexafluoruro de azufre es la diferente apariencia en la fase tardía. Las malignas son predominantemente hipoecogénicas mientras que las benignas son predominantemente hiperecogénicas o isoecogénicas respecto al parénquima circundante. La *Tabla 1.2* y la *Figura 1.7* resumen y muestran las características en imagen ecográfica de las lesiones más frecuentemente identificadas en el hígado.

2.1.5.1.1. Lesiones benignas

En general y de forma muy resumida, las lesiones que tienden a desaparecer en la fase tardía suelen ser benignas y esto se explica porque son lesiones que contienen parénquima hepático funcional, como las esteatosis focales y los nódulos de regeneración hepáticos. La *tabla 1.2* muestra las características en imagen ecográfica sin y con contraste intravenoso de las lesiones hepáticas benignas más frecuentes.

2.1.5.1.2. Lesiones malignas

Diferenciaremos dos patrones de comportamiento en función de las características que presenten en la fase arterial (*Tabla 1.2*).

Lesiones malignas hipervasculares

Estas lesiones experimentan típicamente un realce arterial debido a una o más arterias que penetran en la lesión desde la periferia y las rellenan desde el margen. Después de esto se produce un lavado precoz debido al componente vascular que presentan. Por tanto, las lesiones son hiperecogénicas respecto al parénquima que las circunda en fase arterial y posteriormente el lavado vascular hace que sean hipoecoicas respecto al parénquima circundante.

a) **Hepatocarcinoma celular (HCC)**: generalmente se comporta como una lesión hipervascular (*Figura 1.8*), pero aquellos bien diferenciados pueden tener un comportamiento similar a los nódulos de regeneración y mostrar retención de contraste en la fase sinusoidal. Esto hace que la Sensibilidad de la CEUS para el HCC no sea la más idónea. No obstante, la valoración de lesiones hipervasculares en pacientes cirróticos es útil para determinar las lesiones que puedan ser sospechosas (aún siendo nódulos de regeneración). Así pues, se presentarán como lesiones con realce difuso precoz y rápido, siendo predominantemente hipoecoicos en la fase sinusoidal. Algunos HCC presentan comportamientos algo más heterogéneos (isoecogénicos e incluso con patrón punteado en la fase portal).

b) **Colangiocarcinoma**: suele presentarse como una lesión hiperecogénica en la fase arterial e hipoecogénica en la fase portal.

Lesiones malignas hipovasculares

Fundamentalmente serán las metástasis, no presentando realce en la fase arterial o pudiendo tener realce en anillo periférico, permaneciendo posteriormente hipoecoicas durante las fases portal y tardía.

2.1.5.2. Patrones de realce de las metástasis hepáticas

Las lesiones metastásicas hepáticas en la mayoría de los casos tienen un comportamiento hipovascular, siendo así en la mayoría las originadas en el CCR, si bien dependiendo del tumor primario pueden tener un comportamiento hipervascular en la fase arterial. La clave estará en el comportamiento durante las fases portal y tardía donde aparecerán como lesiones hipoecoicas debido al lavado de contraste que experimentan debido a la vascularización que presentan. No obstante, el tamaño y la morfología de la metástasis será determinante en la homogeneidad o heterogeneidad de su comportamiento (existencia de necrosis, áreas quísticas, trombosis...). A

continuación describimos el comportamiento de las lesiones metastásicas en las distintas fases del estudio ecográfico con contraste:

Fase arterial: como hemos reflejado, pueden tener un comportamiento variable. Las metástasis hipovasculares aparecen como áreas hipoecoicas con o sin realce en anillo, mientras que las hipervasculares pueden tener realce difuso o en anillo.

Fase portal y tardía: la gran mayoría de las metástasis aparecen como defectos de realce por la ausencia de parénquima normal. La fase vascular y la hepatoespecífica aumentan el contraste entre el realce normal del parénquima hepático sano y las metástasis que no contrastan y esto mejora la detección, especialmente de pequeñas metástasis que son isoecogénicas con el parénquima en vacío

Cuando la caracterización de las lesiones hepáticas es completa y típica, no son necesarios más métodos de imagen. La ecografía con contraste es incluso capaz de detectar las metástasis subcentimétricas. No obstante, existe una pequeña proporción de casos donde el realce tras la administración de contraste no es típico y entonces serán necesarios otros métodos de imagen, biopsia o la evolución clínica. Existen limitaciones técnicas como por ejemplo algunas zonas del hígado que son inaccesibles en determinados pacientes (parte más craneal del segmento 8). Por otra parte, el efecto no lineal del pulso reflejado tiene limitada la penetración por lo que las lesiones con profundidad superior a los 10 cm puede que no sean evaluadas correctamente (incluso con menos profundidad en los hígados que atenúan mucho como los cirróticos).



Figura 1.7. Patrones de realce de las lesiones hepáticas tras la administración de contraste: a) ausente; b) punteado; c) periférico en anillo; d) nodular periférico; e) central en rueda de carro; f) homogéneo difuso; g) heterogéneo difuso [171]

Lesión	US basal y <i>doppler</i>	CEUS
MALIGNAS		
Hepatocarcinoma celular	Apariencia heterogénea de ecogenicidad variable, nódulos satélites, arterias periféricas con ramas intratumorales	Realce difuso en la fase arterial que disminuye en las fases portal y tardía. Apariencia hipoecogénica
Metástasis	Apariencia heterogénea, ecogenicidad variable, vascularización escasa, halo periférico hipoecogénico	Realce periférico en anillo, realce intralesional variable durante la fase arterial que disminuye durante las fases portal y venosa hasta hacerse hipoecogénica
BENIGNAS		
Hemangioma	Homogéneo, hiperecogénico, escasa vascularización periférica o intranodular	Realce periférico nodular durante la fase arterial con progresión centripeta en la fase portal y tardía
Hiperplasia nodular focal	Homogénea, ecogenicidad variable, arteria central con apariencia en rueda de carro	Realce central en rueda de carro en la fase arterial precoz que se hace homogéneo similar al parénquima hepático en fases portal y venosa. Lesión con centro hipoecogénico que corresponde a la escara central
Adenoma hepatocelular	Ecogenicidad variable, señales venosas intralesionales, venosas y arteriales periféricas. Ausencia de arteria central	Realce difuso homogéneo o heterogéneo durante la fase arterial, similar al hígado durante las fases portal y tardía, permaneciendo homogéneo o heterogéneo.
Nódulos de regeneración	Apariencia variable, pocas o nulas señales vasculares	Realce menor o similar al parénquima hepático circundante durante todas las fases
Esteatosis focal	Hipoecogénica, forma triangular, distribución segmentaria	Realce homogéneo similar al del parénquima hepático circundante en todas las fases
No existen criterios diagnósticos definitivos para diferenciar el carcinoma hepatocelular fibrolamelar, el colangiocarcinoma periférico y el hemangioendotelioma epiteliode.		

Tabla 1.2. Lesiones focales hepáticas: cCriterios diagnósticos ecográficos de benignidad-malignidad [171].

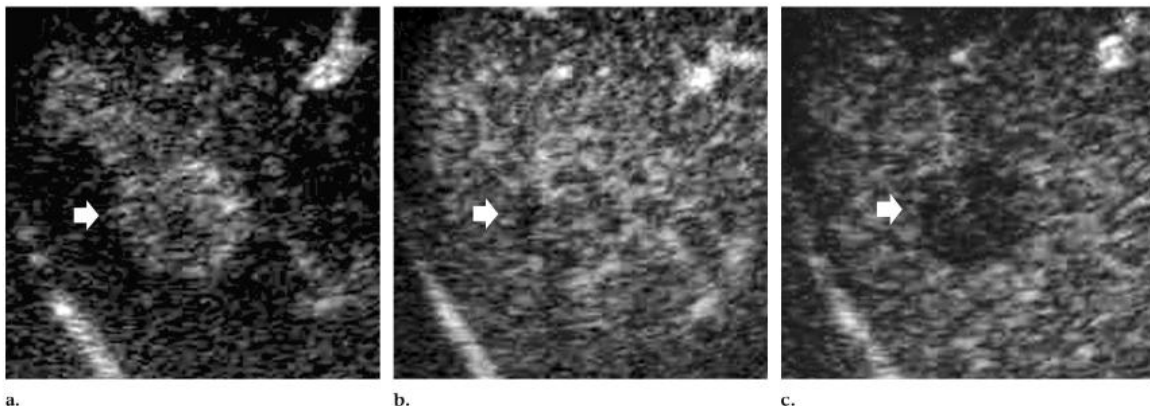


Figura 1.8. Imágenes axiales mediante CEUS de un varón de 65 años que muestra la apariencia más frecuente del HCC; A) Fase arterial: realce difuso heterogéneo; B) Fase portal: la lesión es relativamente hipocóica respecto al parénquima circundante; C) Fase tardía: se acentúa la hipocogenicidad de la lesión [171].

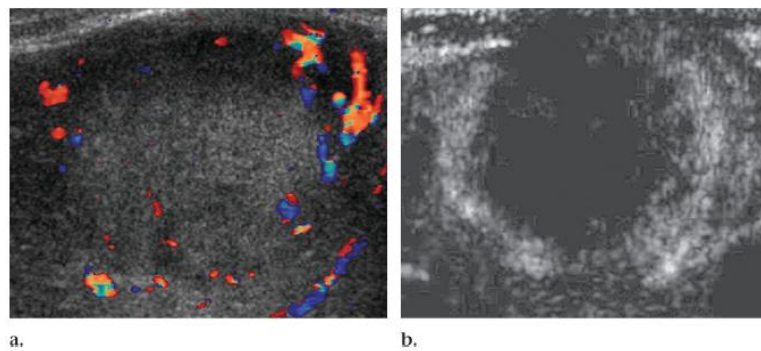


Figura 1.9. Imágenes axiales mediante CEUS de un varón de 50 años que muestra la apariencia típica de una metástasis; A) US basal con *doppler* que muestra una lesión heterogénea con presencia de vascularización periférica; B) 60 seg. tras la administración del medio de contraste ecográfico, con el centro de la lesión hipocogénico [171].

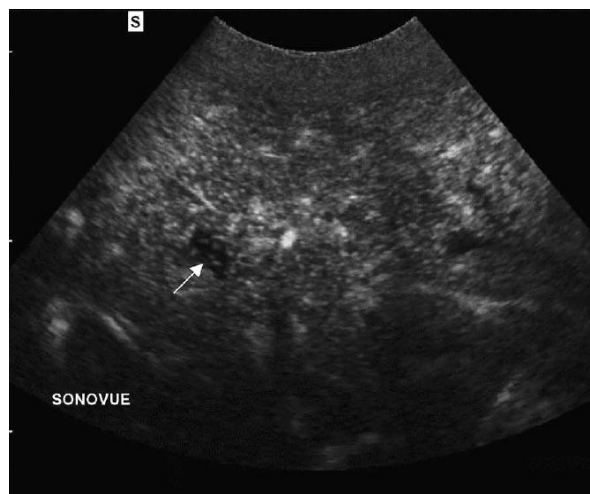


Figura 1.10. Metástasis hepática de CCR. Tras 16 segundos post contraste las primeras burbujas hiperecogénicas aparecen en las venas hepáticas (flecha).

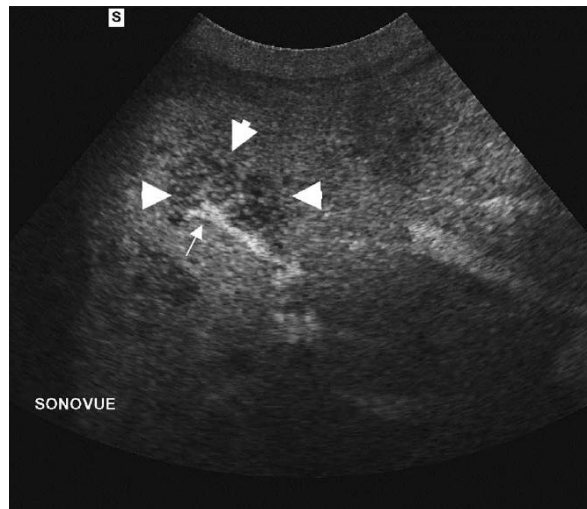


Figura 1.11. Tras 54 segundos el parénquima normal hepático muestra un realce difuso comparado con las metástasis. Se aprecia un vaso (flecha) introduciéndose en la metástasis hipocogénica (cabezas de flecha). Se visualizan otras metástasis.

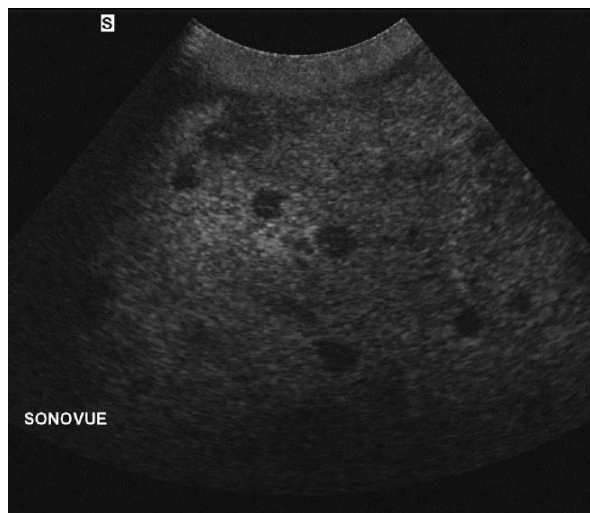


Figura 1.12. Dos minutos y medio después de la inyección del contraste. Las metástasis tienen la apariencia parcheada y son hipocogénicas.

2.2. FDG-PET en el diagnóstico del CCR

2.2.1. Descripción del funcionamiento de la PET

La tomografía por emisión de positrones es un procedimiento no invasivo que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, dando una información funcional “in vivo” de dichos procesos, unas veces complementaria y otras adicional a las técnicas de imagen estructurales.

Las imágenes PET se obtienen tras la administración por vía intravenosa de ciertos radiotrazadores emisores de positrones. Habitualmente los radionúclidos utilizados son de corto semiperiodo de desintegración, como el Flúor-18 (^{18}F), el Carbono-11 (^{11}C), Oxígeno-15 (^{15}O) y Nitrógeno-13 (^{13}N). Al menos “teóricamente” se podría marcar prácticamente cualquier molécula de forma relativamente sencilla y sin modificar su conducta biológica. La mayoría de estos isótopos se produce en ciclotrones de uso médico mediante la aceleración de protones y deuterones que colisionan con determinados blancos o dianas, produciéndose una reacción nuclear en la que se obtienen los radionúclidos radiactivos.

El radiotrazador más utilizado con fines clínicos es la ^{18}F -FDG, fluoro-2-deoxi-glucosa marcada con ^{18}F , un análogo de la glucosa con un semiperíodo de 109,8 minutos. La FDG es captada por las células por un mecanismo de transporte facilitado, igual que la glucosa no marcada, y una vez en su interior es fosforilada por la hexoquinasa a ^{18}F -FDG-6fosfato, que ya no sigue la ruta normal metabólica de la glucosa no marcada, de modo que, como tampoco puede difundir fuera de la célula, queda atrapada en su interior. Por ello, la actividad detectada de ^{18}F se relaciona muy estrechamente con el acúmulo de ^{18}F -FDG-6-fosfato y con la actividad glicolítica de esas células. La FDG es captada por células que sobreexpresan los transportadores de superficie GLUT1, como son las células cancerígenas (*Figura 1.13*).

2.2.2. Cámaras PET. Obtención de las imágenes

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se ocasiona dentro del paciente. Tras la inyección por vía intravenosa del radiofármaco los positrones emitidos por los radionúclidos son atraídos, después de un corto recorrido no mayor de 3 mm, por su antipartícula, el electrón y ambos se destruyen. En cada aniquilación de estos positrones con los electrones se generan dos fotones gamma de alta energía (511 Kev), que tienen la misma dirección pero con sentidos opuestos. Estos fotones impresionan con los cristales detectores de la cámara PET, generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado a ese paciente (*Figura 1.13*).

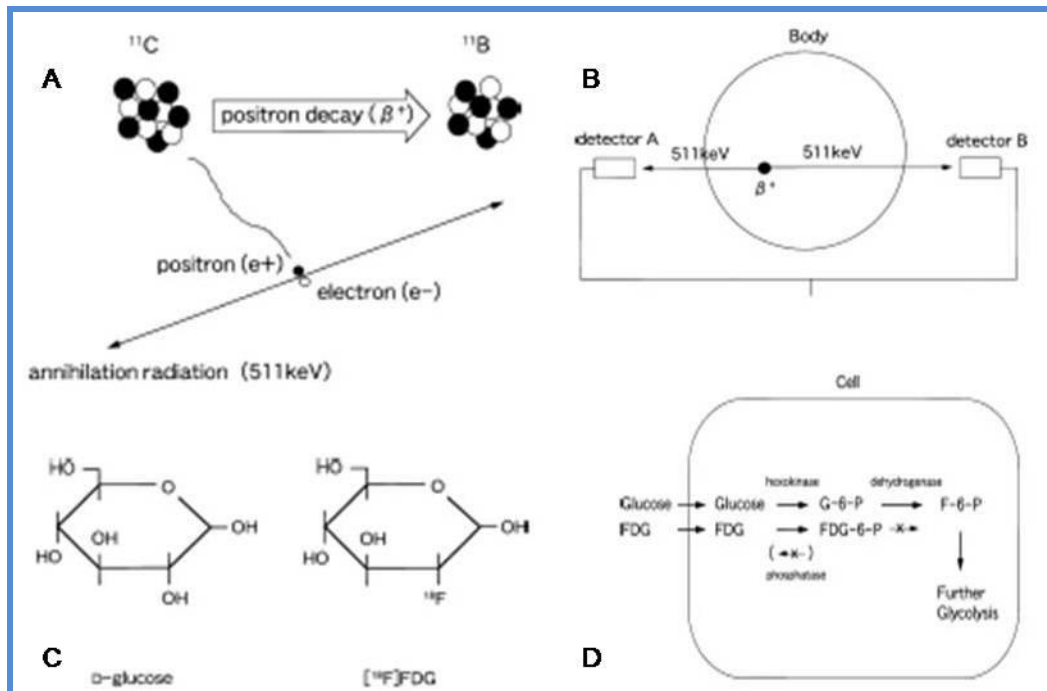


Figura 1.13. Bases físicas y moleculares de la FDG-PET. A) Reacción de aniquilación. B) Detección de los positrones por coincidencia. C) Moléculas de glucosa y ^{18}F -glucosa. D) Atrapamiento celular de la ^{18}F -glucosa [172].



Figura 1.14. Cámara PET.

Estos fotones de alta energía son menos susceptibles a la dispersión y absorción que los otros de menor energía utilizados en las técnicas funcionales de imagen convencional, por lo que la PET presenta mayor calidad de imagen en términos de resolución espacial.

En el proceso de obtención de las imágenes definitivas y antes de analizar las mismas 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 en estudio. En los tomógrafos híbridos que combinan PET-TAC se utiliza la TC para realizar este proceso de corrección.

Para la reconstrucción de las imágenes PET generalmente se utilizan métodos iterativos que han permitido una mejora en la calidad de la imagen frente a la reconstrucción por retroproyección filtrada. Tras procesar la información recogida en la cámara se obtienen imágenes tridimensionales o volumétricas y/o topográficas o seccionales paralelas a los principales planos del cuerpo, sagital, coronal y transversal.

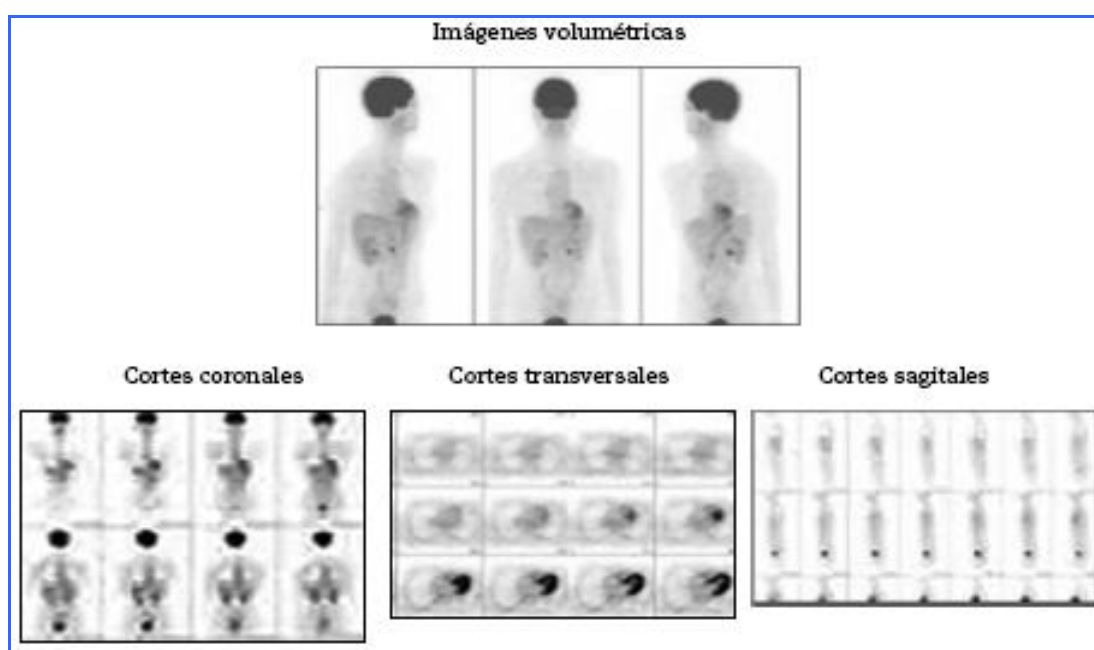


Figura 1.15. Estudio FDG-PET normal.

2.2.3. Técnica de exploración

Habitualmente se realiza una inyección intravenosa simple de entre 200-500 MBq de ^{18}F -FDG tras un período de ayuno de al menos 6 horas. El paciente debe permanecer en reposo entre 30-40 minutos en decúbito supino hasta ser posicionado en la cámara e iniciarse la adquisición de datos a través de la cámara PET. Para evitar contracturas musculares por estrés y reducir la posibilidad de resultados falsos positivos se suele administrar un relajante muscular. También es necesario el máximo vaciamiento de la vejiga antes de la exploración para evitar artefactos de imagen debidos a una concentración radiactiva relativamente alta en los cálices de las pelvis renales y en la vejiga.

La interpretación de las imágenes PET puede hacerse de forma cualitativa o visual y semicuantitativa, utilizando diversos índices de captación como el SUV (Standardized Uptake Value), definido por Haberkorn como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo [173]. Este valor permite cuantificar la captación de FDG en el tumor, proporcionando un diagnóstico complementario al análisis visual. El valor umbral o “cutoff” más aceptado para diferenciar lesiones benignas de malignas se sitúa en torno a 2,5-3 para tejidos blandos y a 2 para lesiones óseas. El SUV representa, pues, la actividad metabólica del tumor comparada con la del tejido corporal y corregida con la dosis inyectada y el peso del paciente.

Los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por lo que la FDG-PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún cuando no se evidencian con otras técnicas de diagnóstico por imagen [174]. El diferente metabolismo existente entre el tejido normal y el maligno [175] es lo que lleva al gran contraste en la captación del radiofármaco que se observa en estas imágenes. Sin embargo, aunque esto es lo que habitualmente sucede, la captación de ^{18}F -FDG varía ampliamente entre los distintos tipos de tumores. Así, se han descrito captaciones muy elevadas en neoplasias de alta agresividad tumoral, con niveles altos de *GLUT1* y *GLUT3*, y de enzimas de la glicolisis como la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa y la piruvato deshidrogenada, mientras que en los linfomas no Hodking de bajo grado y en los carcinomas broncoalveolares puede no producirse captación de FDG, ocasionando falsos negativos de la técnica. Por el contrario, determinadas patologías benignas como procesos inflamatorios activos, fundamentalmente la tuberculosis, pero también abscesos y granulomas de otras etiologías, pueden captar FDG generando resultados falsos positivos (FP) de la FDG-PET.

Se consideran contraindicaciones relativas para la realización de la FDG-PET las afecciones generales graves que imposibiliten la inmovilidad del paciente durante la realización de la prueba, así como la diabetes mellitus mal controlada con una concentración de glucosa en plasma superior a 250 mg/dl.

La principal ventaja de esta tecnología es la posibilidad de realizar estudios de cuerpo entero en un único procedimiento, lo que permite el estudio simultáneo de los distintos órganos, de modo que no sólo se valora el tumor primario, sino que también las eventuales metástasis a distancia. Otra de las ventajas de la PET frente al resto de técnicas de imagen son las derivadas de la utilización de isótopos emisores de positrones de corta semivida media, que ocasionan una menor irradiación del paciente, con la posibilidad de marcar un gran número de moléculas propias o extrañas sin alterarlas, permitiendo estudios in vivo de forma mínimamente invasiva, puesto que sólo requiere la inyección intravenosa del radiofármaco.

2.2.4. Imagen integrada PET-TAC

Si bien la FDG-PET permite una evaluación de cuerpo completo, presenta limitaciones en la detección de lesiones menores de un centímetro; por otra parte no todos los tumores muestran un incremento en la avidéz por FDG y, finalmente, la especificidad en cuanto a la localización anatómica es baja. Existen Falsos Positivos en presencia de procesos inflamatorios crónicos e inmediatamente tras la cirugía o radioterapia, debido al aumento de neutrófilos, tejido de granulación y macrófagos. La TC durante mucho tiempo ha sido el método de imagen de elección en el diagnóstico tumoral, debido a que es capaz de describir información anatómica y detectar cambios patológicos identificando patrones de realce anormales tras la administración de contraste. Por el contrario, definir cambios patológicos en estructuras de tamaño normal como puedan ser los ganglios linfáticos o la distinción entre fibrosis residual o tumor activo residual o recurrente es en ocasiones imposible para esta técnica. La combinación de la FDG-PET con la TC ofrece las ventajas de la información funcional de la primera con la descripción anatómica de la segunda, mejorando la Sensibilidad, Especificidad y precisión diagnóstica [176-179]. Aunque la mayoría de la literatura médica escrita está referida a la FDG-PET, cada vez es más reconocido que la integración FDG-PET y TC ofrece información más valiosa y es en estos momentos la modalidad de elección cuando está disponible, ofreciendo ventajas demostradas en el manejo de pacientes con CCR [135, 180-182].

2.2.5. Indicaciones generales de la FDG-PET

Las aplicaciones diagnósticas más frecuentes de la FDG-PET son las oncológicas, el estudio de trastornos neurológicos y de enfermedades neurodegenerativas, el estudio de la viabilidad miocárdica y de la enfermedad isquémica. En nuestro país es una técnica de uso tutelado, con las indicaciones aprobadas por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) [183].

Entre las principales indicaciones de esta técnica en el campo de la oncología destacan las siguientes:

- Detección de tumores malignos por su capacidad de diferenciarlos de procesos benignos, dadas las diferencias fisiopatológicas y en la actividad biológica que existen entre ellos.
- Estadificación y re-estadificación, gracias a la posibilidad de realizar estudios de cuerpo entero en una misma exploración.
- Detección de recurrencias tumorales.
- Localización de tumor primario desconocido.
- Confirmación de recidiva vs radionecrosis.

- Detección de segundo tumor primario (especialmente en cánceres de cabeza y cuello).
- Predicción de la respuesta a la quimioterapia.
- Monitorización del tratamiento: el poder valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento permite modificaciones del mismo en aquellos casos con escasa o nula respuesta.

2.2.6. FDG-PET en el diagnóstico del CCR

La FDG-PET tiene mucho que decir en el manejo de los pacientes con CCR, particularmente en establecer y seleccionar los pacientes con enfermedad hepática candidatos a metastasectomía y en la evaluación de la enfermedad recurrente.

2.2.6.1. Diagnóstico primario y estadificación del CCR

La baja Sensibilidad de la FDG-PET para lesiones menores de 1 cm y la presencia de Falsos Positivos por la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal explica la falta de evidencia para indicar la FDG-PET en el screening rutinario o en la estadificación inicial de los pacientes con CCR. No quiere decir que no contribuya en absoluto a una estadificación precisa. Mientras que la FDG-PET tiene una baja Sensibilidad en la valoración de la afectación ganglionar, la FDG-PET/TAC es más precisa en la evaluación de metástasis ganglionar comparada con la FDG-PET y TC por separado [177].

La estadificación primaria de los tumores rectales es una indicación específica donde la PET-TAC tiene impacto significativo en el manejo de los pacientes, gracias a una estadificación más precisa [184]. Aunque la RM tiene un lugar en el algoritmo diagnóstico y estadificación de los tumores rectales, facilitando una valoración exacta de la fascia mesorrectal (lo que determinará o no una escisión total o no de la misma) [185], el añadir la FDG-PET/TAC puede6 probablemente optimizar la valoración ganglionar y de la enfermedad metastásica.

El beneficio de la FDG-PET en el estadificación inicial del CCR no ha sido demostrado tras los diversos estudios sistemáticos llevados a cabo, mostrando unas cifras elevadas de Sensibilidad, pero una pobre Especificidad [186].

2.2.6.2. Recurrencia del CCR

La mayoría de los estudios realizados para evaluar la FDG-PET se han focalizado en la recurrencia del CCR. Las primeras series analizadas sistemáticamente provienen de Goldberg y demostraron el impacto de la FDG-PET sobre la TC en el diagnóstico diferencial de las masas pélvicas [187]. Ito *et al* realizaron el primer estudio

comparando la FDG-PET con la RM [188]. Más tarde se llevaron a cabo diversos estudios que confirmaron la utilidad de la FDG-PET en la recurrencia del CCR. Un metaanálisis realizado por Huebner *et al* en el año 2000 mostró una Sensibilidad y Especificidad de en torno al 95%, excepto la Especificidad de las lesiones extrahepáticas que mostró en torno a un 25% de Falsos Positivos [133]. Así, pues, del análisis de los datos de la literatura médica de la década previa se confirma la clara utilidad de la FDG-PET en la evaluación y estadificación de los pacientes con recurrencia de CCR.

Con el transcurso de los años se han ido desarrollando diversos estudios que han analizado los datos arrojados por la FDG-PET en la recurrencia del CCR, avalando lo descrito en la década previa. La FDG-PET ha mostrado una elevada precisión diagnóstica en la recurrencia de CCR, traduciéndose en un gran impacto clínico en el manejo de estos pacientes [114].

2.2.6.3. Enfermedad metastásica hepática

Un diagnóstico adecuado permite determinar qué pacientes con enfermedad metastásica diseminada se podrán beneficiar de un tratamiento quirúrgico con fines curativos.

La detección de metástasis hepáticas está directamente relacionada con el tamaño de las mismas. Cuando son menores de 1,5 cm la TC ha mostrado ser más sensible que la FDG-PET, pero la adición de la FDG-PET en la estadificación convencional con TC es complementaria y mejora la decisión terapéutica sobre los pacientes [189]. La FDG-PET puede producir cambios en el manejo de los pacientes entre el 2%-36% que habían sido previamente estudiados mediante métodos de imagen convencional [190].

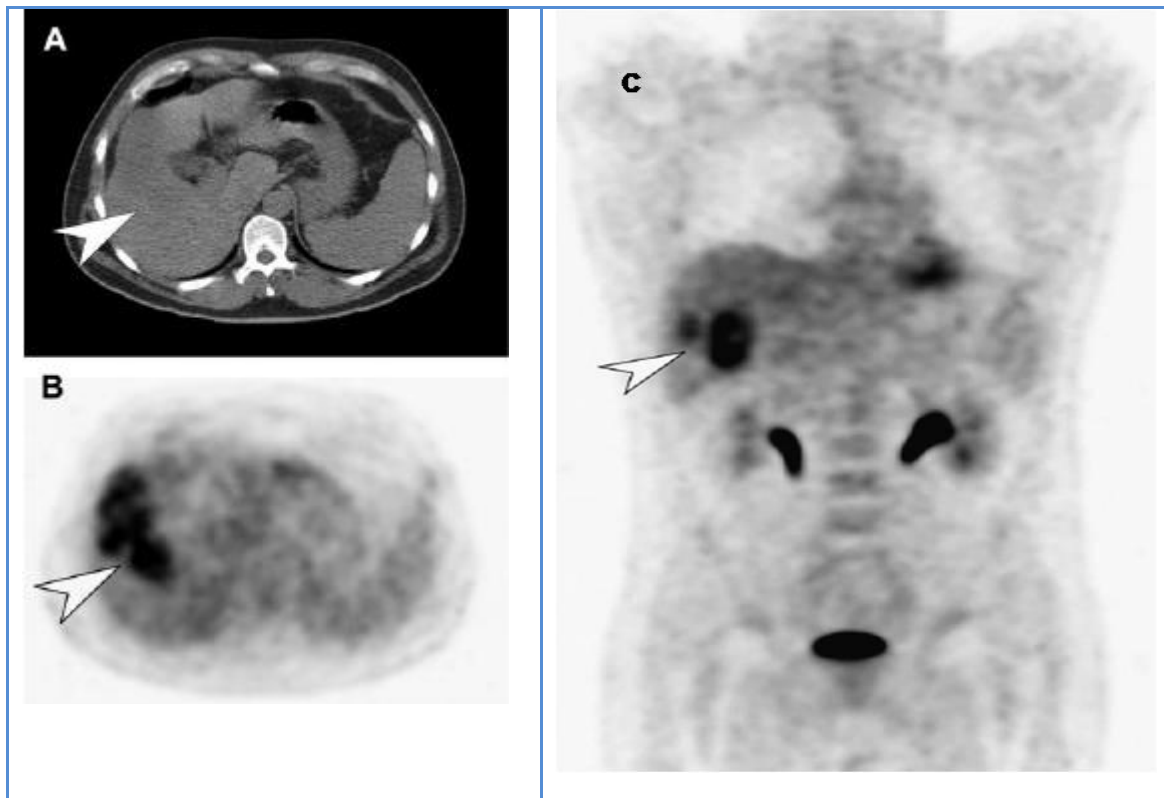


Figura 1.16. Valoración prequirúrgica previa a la resección hepática. En la TC se aprecian metástasis confinadas en el lóbulo derecho (A), confirmado en las imágenes axiales de FDG-PET (B). No se evidenció enfermedad metastásica extrahepática en las imágenes coronales de FDG-PET (C), que muestra captación fisiológica en el miocardio, riñones y vejiga urinaria.

Según los datos que se desprenden del metaanálisis de Bipat *et al* [115], la FDG-PET presenta una Sensibilidad significativamente mayor en el análisis por paciente comparada con el resto de modalidades (TC, RM y US), no siendo así en el análisis por lesión.

2.2.6.4. Selección de pacientes candidatos para realizar metastasectomía

Una de las indicaciones rutinarias de la FDG-PET en el CCR es la valoración de los pacientes candidatos a metastasectomía, ya que puede detectar enfermedad oculta y evitar cirugías innecesarias [114-115]. A pesar de los beneficios demostrados por la resección hepática de las metástasis hepáticas, cerca del 75% de los pacientes experimentarán recurrencia [85, 191], por lo que el concepto de reseccabilidad está en continuo debate. Esta alta tasa de recurrencia se puede deber a una estadificación inadecuada debido a la presencia de enfermedad metastásica oculta. Dos metaanálisis, llevados a cabo por los grupos de Wiering y Bipat, han demostrado una alta Sensibilidad y Especificidad para la FDG-PET al respecto [114-115].

Respecto al manejo de los pacientes, se ha descrito hasta un 30% de cambios en el mismo con el uso de la FDG-PET. En los análisis coste beneficio también se ha demostrado la utilidad de la FDG-PET, ya que evitando la cirugía en caso de pacientes que presenten enfermedad metastásica oculta, se evitan también largas estancias hospitalarias [192].

Fernández *et al* [102] establecieron (mediante la revisión de la literatura médica, con un total de 6.090 pacientes) una tasa de supervivencia tras la resección de las metástasis hepáticas a los 5 años del 30%, dato que parece no haberse modificado demasiado con el paso de los años. Compararon esta tasa con un grupo de 100 pacientes a los que se les realizó preoperatoriamente una FDG-PET, y describieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 58%, mostrando que la FDG-PET podía definir un subgrupo de pacientes tras el diagnóstico convencional por imagen que pudiera tener un mejor pronóstico. La principal contribución fue la detección de la enfermedad metastásica oculta, con la consiguiente reducción de procedimientos quirúrgicos no indicados.

2.2.6.5. Metástasis a distancia o extrahepáticas

Al ser la FDG-PET una técnica de imagen que examina el cuerpo completo, tiene el potencial de poder diagnosticar metástasis ocultas. En cerca del 25% de los pacientes derivados para reestadificación prequirúrgica se diagnostica enfermedad metastásica oculta no sospechada clínicamente ni diagnosticada previamente mediante métodos de imagen convencional [133, 181].

La FDG-PET también ha demostrado valor diagnóstico en la caracterización de nódulos pulmonares indeterminados que pudieran ser metástasis [193-194]. Lai *et al* [195] encontraron que la FDG-PET es especialmente útil en la detección de metástasis retroperitoneales y pulmonares. Schiepers *et al* [196] describen que más de la mitad de las lesiones torácicas fueron Falsos Positivos.

2.2.6.6. Monitorización del tratamiento

Los tumores respondedores experimentan cambios metabólicos previos a los cambios anatómicos visibles en la TC, por lo que el uso de la FDG-PET aporta información útil al respecto. La quimioterapia neoadyuvante se considera el tratamiento de elección en los pacientes con metástasis hepáticas múltiples, con el fin de mejorar las tasas de supervivencia tras la resección de las mismas, y permite rebajar la estadificación en muchos casos que fueron considerados irresecables [197-198]. Esta estrategia también puede determinar aquellos casos que presentan un

comportamiento agresivo, contraindicando la cirugía. Así pues, ofrece la oportunidad de evaluar la respuesta metabólica precoz tras la quimioterapia neoadyuvante y permitir la toma de decisiones en cuanto a la duración del tratamiento para que pueda maximizar la respuesta a la cirugía. Findlay *et al* [199] describieron un cociente entre la actividad metabólica del tumor y del hígado que podría discriminar los respondedores de los no respondedores a las 4-5 semanas tras el inicio del tratamiento.

La evidencia reciente que indica que la respuesta metabólica tras la quimioterapia se correlaciona con los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) de la TC ha llevado a la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer a establecer criterios de respuesta para la FDG-PET, desarrollando los criterios PERCIST [200-201].

Por tanto, mediante la FDG-PET y una vez finalizado el régimen terapéutico pertinente en cada caso, se puede evaluar la existencia de enfermedad residual tras radioterapia, quimioterapia o ablación local y el estudio realizado servirá de control basal con vistas al posterior seguimiento [173, 202-204].

Si bien no existe aún consenso ni evidencia clara acerca del período tras la finalización del tratamiento en que se deba realizar el estudio FDG-PET, parece que se puede aconsejar un intervalo de 4 semanas tras finalizar la quimioterapia y algo mayor tras la radioterapia (3 meses), debido a los cambios post-radiación.

A modo de conclusión, aunque la FDG-PET no puede sustituir a la TC o la RM en la descripción anatómica precisa de las lesiones secundarias al CCR, existe suficiente evidencia de que la FDG-PET tiene un impacto significativo en el manejo de estos pacientes. La evidencia más fuerte se establece en la evaluación de enfermedad recurrente y en la selección de pacientes para metastasectomía. En la estadificación inicial la FDG-PET debiera utilizarse para evitar procedimientos invasivos o dirigir la biopsia en determinadas ocasiones. En la estadificación o re-estadificación la FDG-PET se indica si existen dudas tras la realización de las pruebas de imagen convencional y si el manejo del paciente pueda ser distinto en función de la estadificación.

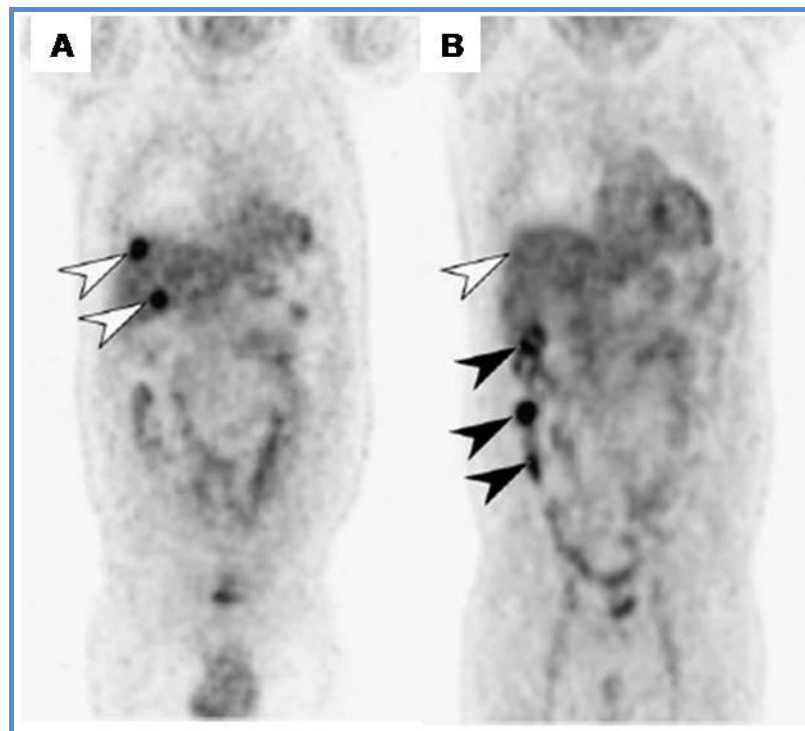


Figura 1.17. Evaluación de la respuesta a la quimioterapia. La FDG-PET pretratamiento (A) muestra dos lesiones metabólicamente activas en el hígado, que muestran respuesta metabólica completa tras la quimioterapia, mostrando tan sólo actividad intestinal fisiológica.

2.2.6.7. Indicaciones de la FDG-PET en el CCR

A) Evaluación del incremento del CEA

Flanagan *et al* mostraron que la utilización de la FDG-PET en pacientes tras la resección quirúrgica del tumor primario y que experimentaron durante el seguimiento un incremento en las cifras de CEA, sin hallazgos descritos en las pruebas de imagen convencional, arrojaba una Sensibilidad y Especificidad del 100% y 71% respectivamente [205]. Existen otros trabajos en la literatura que apoyan este dato [206-207], deduciendo que la FDG-PET ocupa un lugar importante en la evaluación de pacientes en seguimiento tras tratamiento curativo del CCR con incremento del CEA y sin evidencia clínica de enfermedad metastásica.

B) Estadificación prequirúrgica de la recurrencia del CCR

No existe evidencia del uso de la FDG-PET en el seguimiento rutinario de los pacientes tras la resección curativa del tumor primario. Sin embargo la FDG-PET y más recientemente la modalidad híbrida FDG-PET/TAC tiene un lugar en el seguimiento de

pacientes con sospecha de recurrencia tumoral (a menudo con incremento en las cifras de CEA). El metaanálisis de Huebner, ya citado, evaluó esta circunstancia y encontró una Sensibilidad y Especificidad del 97% y 76% respectivamente, lo que produjo un cambio en el tratamiento en el 29% de los casos [133]. En el mismo sentido se pronuncia otro metaanálisis más reciente de Wiering [114].

La función más importante de la FDG-PET en el CCR probablemente sea la detección de metástasis ocultas en pacientes subsidiarios de cirugía curativa tras el diagnóstico de recurrencia tumoral, que como se ha visto anteriormente puede alcanzar hasta el 25-30% de los casos. La FDG-PET sería pues una herramienta útil capaz de incrementar la tasa de reseabilidad y disminuir la tasa de re-recurrencia tras la resección con la detección prequirúrgica de lesiones tumorales no diagnosticadas previamente con otros métodos diagnósticos, si bien este aspecto debe ser demostrado en estudios con mayor rigor metodológico.

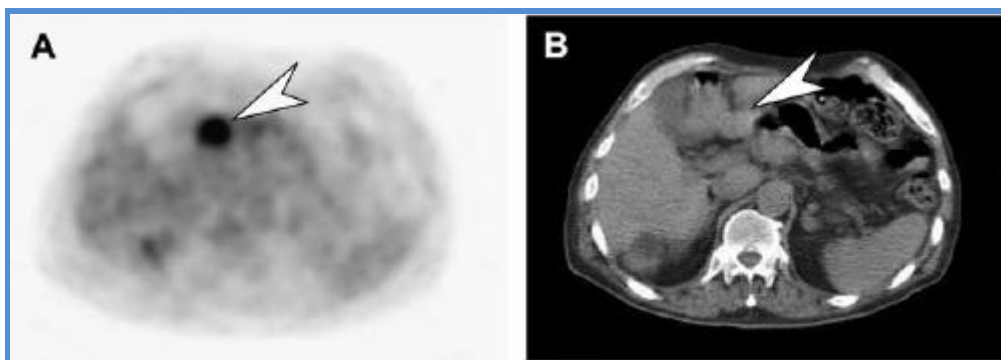


Figura 1.18. Evaluación de recurrencia tumoral tras metastasectomía. No se describieron hallazgos significativos en la TC, pero la FDG-PET mostró una lesión de 3 cm localizada a nivel mesentérico.

2.2.6.8. Impacto de la FDG-PET en la toma de decisiones

La FDG-PET permite la evaluación preterapéutica diagnosticando posibles recurrencias incluso siendo la TC negativa, evitando así intervenciones quirúrgicas y demostrando enfermedad no reseable en pacientes con recurrencia conocida [208].

Como hemos descrito, hasta en el 25-30% de los casos, la FDG-PET es capaz de detectar enfermedad oculta no diagnosticada previamente. Aunque estos hallazgos pueden no siempre tener implicaciones terapéuticas ni cambiar la estadificación clínica de la enfermedad, en algunos casos podrán clasificarse a los pacientes como no candidatos a la cirugía.

En cuanto al cambio en el manejo del paciente, éste ha sido tratado en diversos trabajos, con modificaciones en el tipo de tratamiento administrado que variaron entre el 16% en la serie de Kantorova *et al* [209] y un 59% en la serie de Kalf *et al* [210], si bien en el metaanálisis más exhaustivo y reciente que hemos encontrado, el de Wiering *et al* [114], la media de modificación de la estrategia terapéutica en las series analizadas fue de 31,6%.

En definitiva, la FDG-PET juega un papel esencial en los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de pacientes con CCR. Su mayor Sensibilidad comparada con la TC en el diagnóstico y estadificación de la recurrencia tumoral es el resultado directo de dos factores: la detección precoz del aumento del metabolismo tumoral, siempre previo a los cambios anatómicos y la posibilidad de realizar una prueba de imagen de cuerpo completo que permite el diagnóstico de enfermedad tumoral en lugares insospechados e inusuales. Permite la identificación de áreas donde el metabolismo está alterado, para con posterioridad poder realizar un estudio de imagen dirigido y poder practicar una biopsia en caso de ser necesaria. Con la llegada de la PET/TAC las limitaciones anatómicas de la FDG-PET quedan subsanadas, pudiendo en una misma exploración realizar un correcto diagnóstico funcional y anatómico. En la región del tumor primario, la FDG-PET es útil en la detección de la afectación ganglionar y la diferenciación de recurrencia local vs cambios post-tratamiento (radioterapia o cirugía), donde la TC presenta limitaciones ya conocidas. En cuanto a las lesiones hepáticas la FDG-PET es útil en la evaluación del número de lesiones y localización somera, si bien está limitada en función del tamaño de la lesión y en la localización exacta de las mismas. Para la enfermedad extrahepática la FDG-PET puede ayudar a la caracterización de lesiones diagnosticadas mediante los métodos convencionales de imagen e identificar metástasis ocultas.

Se han establecido tres indicaciones fundamentales para la FDG-PET en pacientes con recurrencia conocida o sospechada en pacientes con CCR:

- Incremento del CEA con pruebas de imagen negativas.
- Caracterización de lesiones indeterminadas o equívocas.
- Estadificación de la enfermedad recurrente tumoral.

Indicación	Evidencia	Recomendación
Diagnóstico primario y estadificación	Escaso número de estudios en la valoración del CCR, que indiquen el beneficio de la FDG-PET, con un impacto en el manejo en el 2%-3% de los pacientes	Existe evidencia limitada para indicar el uso rutinario de la FDG-PET en la estadificación inicial, a excepción de los casos de tumores rectales
Selección de pacientes para la metastasectomía	Existe un gran número de estudios que avalan el uso de FDG-PET en la valoración de los pacientes con metástasis potencialmente resecables, basados en la mejora en el diagnóstico de enfermedad oculta y mejora en la Sensibilidad (comparada con la TC)	FDG-PET debiera formar parte en los algoritmos diagnósticos de los pacientes candidatos a metastasectomía
Evaluación de la recurrencia	Se ha descrito una Sensibilidad del 97% y una Especificidad del 76% en la detección de recurrencia de CCR, ocasionando un cambio en el manejo terapéutico en un 29% de los casos	La FDG-PET debiera formar parte del seguimiento rutinario de los pacientes con sospecha clínica o estructural de CCR recurrente
Planificación de radioterapia	No evidencia clara en carcinomas rectales. FDG-PET/TAC en el cálculo del volumen tumoral	No evidencia en el CCR de recto, los estudios se están focalizando ahora en la FDG-PET/TAC
Respuesta al tratamiento	Escasos estudios han indicado el uso de la FDG-PET tras la quimioterapia neoadyuvante, pudiendo predecir los resultados a largo plazo; Escasos estudios han determinado el papel de la FDG-PET tras el inicio del tratamiento, en cuanto a determinar respondedores de no respondedores	FDG-PET tras la quimioterapia puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento, pero todavía es una indicación experimental; Debiera limitarse todavía a los ensayos clínicos.
Imagen molecular	La utilización de nuevos radiotrazadores puede tener impacto en la imagen molecular de los tumores, incluyendo el CCR	Se necesitan ensayos clínicos que avalen los resultados preliminares

Tabla 1.3. Evidencia y recomendaciones para la utilización de la FDG-PET en pacientes con CCR

3. COROLARIO

Con todo lo anteriormente expuesto, y acaso en un exceso en su resumen, parece existir una información relevante en cuanto a la potencial utilidad de la CEUS y la FDG-PET en el control evolutivo de los pacientes con CCR. Toda vez que ambas técnicas pudieran encuadrarse dentro del concepto de “alta tecnología” adscritas a un centro sanitario de tercer nivel, tendría interés determinar tanto su validez en términos de precisión diagnóstica, como su utilidad potencial en el uso racional de ambas en estos pacientes. La falta de información en la literatura referente al empleo simultáneo o jerarquizado de ambas técnicas animó en su día al grupo de profesionales implicados en esta patología a formularse en términos de pregunta de investigación su posible validez y utilidad y a concretar el esfuerzo por responder a dicha cuestión en la propuesta de investigación que se esboza a continuación.

Con esta inquietud y motivación se solicitó para el año 2006 el Proyecto de Investigación de Formación e Investigación y Salud (FIS) al Instituto Carlos III, denominado “Uso combinado de los ultrasonidos con contraste y la FDG-PET en el diagnóstico de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal”. El proyecto fue aceptado por dicha Institución y el presente trabajo se ha desarrollado bajo la tutela y financiación parcial del Instituto Carlos III (FIS 06/1783).

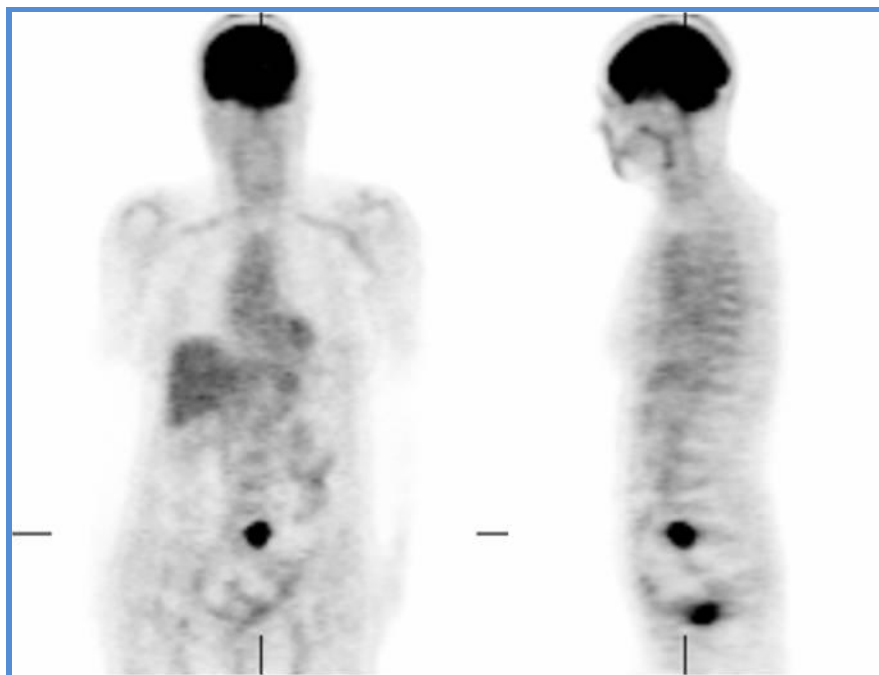


Figura 1.19. FDG-PET y enfermedad metastásica extrahepática.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El presente trabajo se fundamenta en la hipótesis general de que la capacidad de detección de lesiones hepáticas y extrahepáticas tumorales en pacientes con CCR puede incrementarse si se añaden a las técnicas estructurales utilizadas convencionalmente otros procedimientos que, empleados de modo complementario, exploran aspectos fisiopatológicos diferentes del tumor, como son la tasa metabólica de glucosa aumentada (FDG-PET) y las modificaciones en la vascularización local (CEUS). De este modo, esta mejora en la capacidad diagnóstica puede beneficiar al paciente tanto en su manejo clínico inmediato como en su supervivencia.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal.

El objetivo principal del trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral es analizar la repercusión que puede tener la incorporación de la CEUS en el manejo de pacientes afectos de CCR con sospecha de metástasis hepáticas en cuyo protocolo de estudio se incluye sistemáticamente la FDG-PET.

Dicho objetivo general puede concretarse en la evaluación del impacto clínico de la incorporación de la CEUS en términos de:

-Modificación en la actitud terapéutica prevista:

Dicha modificación viene determinada por los cambios en la intención terapéutica inicial bien sea a nivel intermodalidad o intramodalidad.

-Optimización de la planificación quirúrgica y/o quimioterápica.

A su vez estos objetivos precisan de la estimación de la Validez Diagnóstica de los procedimientos empleados para la detección de actividad tumoral metastásica hepática de pacientes con CCR.

2.2. Objetivos secundarios.

Elaborar una propuesta de algoritmo diagnóstico en base a la estratificación de pacientes en subgrupos que pudieran beneficiarse del empleo de cualquiera de los métodos de exploración, tanto aisladamente o mediante la combinación de los mismos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

El trabajo llevado a cabo se trata de un estudio observacional mediante una serie de casos prospectiva en el que se evalúan dos procedimientos diagnósticos. Su desarrollo ha sido financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación FIS 06/1783).

2. Ámbito

Ámbito geográfico: viene determinado por la población adscrita a la consulta de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital “Virgen de las Nieves” de Granada, (España).

Ámbito temporal:

Período de reclutamiento

Es el intervalo temporal comprendido entre la inclusión del primer y la del último paciente. Es decir, entre la fecha de realización de cualquiera de las dos pruebas diagnósticas objeto de estudio en el primer paciente (Ecografía con contraste intravenoso (CEUS) o FDG-PET) y en el último de los pacientes incluidos. Concretamente el período de reclutamiento se extiende desde el 5-2-2005 hasta el 15-2-2008.

Período de seguimiento

Este periodo de seguimiento puede considerarse de modo independiente para los diferentes supuestos clínicos que nuestra población ha mostrado, en función del criterio de referencia:

1. Por un lado está el grupo de pacientes no intervenidos por ausencia de enfermedad hepática y aquellos que presentaron enfermedad hepática pero en los que se contraindicó la cirugía. En este grupo de pacientes el período de seguimiento se extiende desde la realización de la CEUS o la FDG-PET (la que se realice en primer lugar) y el fin del seguimiento, fijado el 30 de Junio de 2009, a no ser que el paciente haya fallecido, siendo esta fecha la de fin de seguimiento.

2. En segundo lugar está el grupo de pacientes en los que se indicó cirugía, tanto si se resecaron las lesiones como si se desestimó la exéresis realizándose ecografía intraoperatoria (IOUS), cuyo período de seguimiento se extiende hasta la fecha de la cirugía.

La importancia del período de seguimiento radica en que los enfermos del primer grupo, a los que no se les indicó la cirugía por distintos motivos, tienen en el

seguimiento clínico su estándar de referencia y se ha prolongado hasta junio de 2009 con el fin de que dicho criterio de referencia sea consistente y fiable.

3. Población diana

Constituida por los pacientes afectos de cáncer colorrectal (CCR) en estudio por posible afectación metastásica hepática ya sea para la evaluación de extensión inicial o para control evolutivo.

3.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de la población diana fueron:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de CCR inicial (diagnóstico del tumor primario), bien en seguimiento o en estudio por posible afectación metastásica hepática.
- Edad mayor de 18 años.
- No estar embarazada.
- Otorgar su consentimiento informado.

3.2. Criterios de exclusión

Se desestimaron aquellos pacientes que presentaron alguna de las siguientes características:

- Pacientes con enfermedad grave concomitante o con infección no controlada.
- Coexistencia de tumor de otro origen.
- Mujeres gestantes o en período de lactancia.
- Alergia conocida al hexafluoruro de azufre (*SonoVue*[®]).
- Contraindicaciones de la CEUS: pacientes en los que esté contraindicado el *SonoVue*[®]: síndrome coronario agudo reciente, enfermedad cardíaca isquémica clínicamente inestable, insuficiencia cardíaca severa, shunts derecha-izquierda, hipertensión pulmonar severa (presión pulmonar > 90 mmHg), HTA fuera de control, síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- Contraindicaciones de la realización de la FDG-PET, en caso de que exista alguna.
- Ausencia de consentimiento informado.

3.3. Criterios de retirada

A pesar de cumplir con los criterios de inclusión, los pacientes pudieron retirarse en las siguientes circunstancias:

- Retirada del consentimiento en cualquier momento del estudio.

-Cualquier circunstancia que a criterio del médico responsable del tratamiento del paciente o del investigador principal, justifique su retirada.

3.4. Población accesible

Está constituida por los pacientes afectos de CCR estudiados en la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital “Virgen de las Nieves” y que cumplan los criterios de inclusión. No obstante, en su manejo clínico participan, tanto en consultas médicas como en el Comité de tumores del tracto digestivo, especialistas en Oncología Médica, Cirugía General, Aparato Digestivo, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Radioterapia y Anatomía Patológica.

4. Muestreo

El muestreo llevado a cabo ha sido de tipo secuencial sin aleatorización. Se incluyeron consecutivamente en la serie de casos a todos los sujetos de la población accesible que cumplieron los criterios de inclusión y expresaron formalmente su consentimiento.

Asumiendo que, con la ecografía convencional en el diagnóstico de resecabilidad en la población diana antes expuesta, la proporción de aciertos se sitúan en torno al 80%, la introducción de una herramienta como la CEUS sería deseable que supusiera un incremento sustancial de este porcentaje. Entendiendo como tal una mejora del 15% en la proporción global de aciertos, el tamaño de muestra requerido para detectarlo, con un error alfa del 0,05 y beta del 0,20 sería de 63 pacientes de la población diana.

Los resultados preliminares de nuestra serie mostraron este incremento, inicialmente como tendencia que progresivamente se fue consolidando, razón por la cual se determinó el cese del reclutamiento, conformándose nuestro grupo de estudio en un total de 39 pacientes.

5. Protocolo de estudio

La coordinación del flujo de pacientes está realizada por el Comité de tumores del tracto digestivo de nuestro hospital, compuesto por especialistas en Oncología Médica, Cirugía General y del Aparato Digestivo, Oncología Radioterápica, Radiología, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear. Los pacientes son presentados regularmente en las sesiones de dicho Comité en las que se realiza tanto la discusión de los resultados de los diferentes procedimientos diagnósticos como la adopción de

decisiones consensuadas referentes al tratamiento y control evolutivo de los pacientes.

El Comité de tumores del tracto digestivo posee protocolo escrito de las diversas situaciones propias del contexto clínico que nos atañe. Su actuación se basa en el Documento de la Gestión por Procesos en cuya confección participaron activamente algunos de los componentes del Comité mencionado [67]. Dichos protocolos combinan la realización de diversos procedimientos diagnósticos en términos de eficiencia.

Durante el proceso de seguimiento tras el tratamiento inicial, los pacientes acuden a revisiones periódicas en la consulta del Médico de Familia, Cirujano General u Oncólogo Médico con una periodicidad inicial de 3-6 meses durante los dos primeros años y anual los tres años siguientes y son sometidos al citado protocolo de seguimiento para pacientes diagnosticados y tratados de CCR, que, de forma resumida incluye:

- Anamnesis y exploración física, dirigida a la detección de signos o síntomas que indiquen la presencia de recurrencia o presencia de enfermedad metastásica.
- Analítica general que incluya hemograma y fórmula leucocitaria, bioquímica con enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), con una periodicidad cada 3-6 meses.
- Marcadores tumorales: CEA cada 3 meses durante 3 años y anual 2 años más.
- Ecografía abdominal cada 6-12 meses.
- Radiografía de tórax anual.
- TC anual.
- Colonoscopia cada 6 meses los 2 primeros años y anual los 3 años siguientes.

Es en este momento cuando se interponen los métodos diagnósticos objeto de estudio. Cuando existe sospecha clínica, analítica o por otro método de imagen de metástasis hepáticas, se realizan de forma secuencial los dos procedimientos diagnósticos propuestos.

6. Protocolo diagnóstico

6.1. Ecografía con contraste intravenoso (CEUS)

6.1.1. Técnica de adquisición y elaboración del informe radiológico

De forma previa a la realización de la ecografía, cuando se solicita la cita, al paciente se le entrega el consentimiento informado de la exploración que se le va a realizar explicando el procedimiento y las posibles complicaciones que puedan existir. Dicho consentimiento será debidamente cumplimentado y firmado por el paciente y el

médico que realizará la prueba diagnóstica, con al menos 24 horas de antelación al procedimiento.

6.1.2. Instrumentación

La exploración ecográfica fue realizada en todos los casos con el mismo ecógrafo Sonoline Antares (Siemens, Erlangen, Germany) con sonda o transductor curvo Convex Array, modelo CX5-2 o C4-1, con un rango sonográfico de 2 a 5 Mhz.



Figura 3.1. Ecógrafo Sonoline Antares (Siemens, Erlangen, Germany).

6.1.3. Protocolo de realización de la ecografía

Cada exploración ecográfica consta de las siguientes fases:

-Realización de una **ecografía convencional en escala de grises (US)** con el objeto de identificar las lesiones y definir aspectos morfológicos básicos en su caracterización: localización, tamaño, forma, bordes, ecogenicidad y relaciones anatómicas, entre otros. Las lesiones son medidas y localizadas en el correspondiente segmento anatómico de acuerdo con la clasificación de Couinaud [145, 211-214].

-**Exploración doppler-color**, definiendo las características en cuanto a la vascularización de las lesiones que puedan ser útiles en el diagnóstico diferencial,

incluyendo el tipo (arterial o venosa), así como las relaciones anatómicas de las metástasis con las principales estructuras vasculares hepáticas (sistema portal, arterial, venas suprahepáticas y vía biliar intrahepática).

En la exploración *doppler* se utilizaron parámetros de bajo flujo (frecuencias de repetición de 800-1500Hz, con filtros de 40-50 Hz y altos niveles de color) para la óptima visualización de flujos lentos. De igual forma se realiza un análisis con *doppler* espectral de la vascularización tumoral para identificar el pulso arterial pulsátil o continuo venoso.

Estas dos exploraciones son cruciales para una correcta planificación de la ulterior exploración con contraste.

-Exploración con contraste intravenoso, donde será necesario utilizar modos de imagen específicos para el escaneado post contraste. Normalmente se utilizará la técnica de inversión de fase, con un bajo índice mecánico de 0,1 ó 0,2 que no deberá exceder 0,3 ya que daría lugar a una excesiva destrucción de las burbujas y a una consecuente reducción del efecto de realce. De esta forma obtendremos una imagen armónica tisular de las lesiones metastásicas en la que los pulsos transmitidos son de banda estrecha y con unas frecuencias entre 3-4 Mh. La imagen se forma por los ecos al doble de esta frecuencia que son filtrados selectivamente.

Tras la inyección del bolo de contraste se activa un cronómetro para conocer en qué momento de la fase vascular nos encontramos y se graba la exploración en secuencias o “clips” de video con una duración variable, normalmente entre 3 y 10 segundos, según las preferencias del explorador.

El medio de contraste utilizado en todas las exploraciones fue *SonoVue*® (BR1; Bracco, Milan, Italia), que se trata de un agente de contraste formado por microburbujas de hexafluoruro de azufre y que tiene licencia en la mayoría de los países europeos para uso en imagen abdominal y vascular [215]. Tiene una potente respuesta no lineal armónica cuando se excita con pulsos de bajo índice mecánico. La seguridad y efectividad de este agente ha sido probada en diferentes estudios [216].

La preparación del contraste (*SonoVue*®, Bracco) se realiza obteniendo una dilución del hexafluoruro de azufre (polvo blanco) en 5 ml de suero fisiológico realizando una agitación vigorosa durante 20 segundos. De la mezcla se obtienen aproximadamente 4,8 ml de solución de color blanquecino. La administración se realiza por vía intravenosa periférica a nivel antecubital (habitualmente mediante abocath 20G), e inyectando en forma de bolo una cantidad de 2,4 ml, seguida de 10 ml de suero fisiológico en bolo. A veces, y siempre a criterio del explorador, cuando no se

ha conseguido una adecuada caracterización, puede utilizarse una segunda dosis de otros 2,4 ml, aunque en la mayoría de los casos no suele ser necesario.

La adquisición de las imágenes se prolonga durante unos 4 o 5 minutos. Durante la misma, y una vez alcanzada la fase tardía, pueden utilizarse “pulsos” con alto índice mecánico que destruirán las burbujas reiniciándose las fases vasculares, aunque estas imágenes no suelen poseer el valor informativo de las iniciales, ya que la cantidad de burbujas íntegras será cada vez menor conforme transcurre el tiempo (vida media de aproximadamente 12 minutos).

Si las lesiones metastásicas fueron detectadas en la exploración basal sin contraste obtendremos imágenes de las mismas en fase arterial. Se deberá de escoger el plano de imagen que consiga visualizar el máximo número de lesiones. Con la limitación dinámica temporal, el escaneado del hígado completo en fase arterial puede no ser realizado correctamente puesto que la fase arterial se extiende hasta aproximadamente los 30 segundos tras la administración del *SonoVue*®. El estudio durante las fases portal (30 seg. a los 120 seg.) y la tardía, de equilibrio o intersticial (2 a 5 minutos), permite un escaneado del hígado completo en diferentes planos de adquisición, permitiendo al explorador detectar lesiones ocultas que pudieran haber pasado desapercibidas en la ecografía basal.

La exploración se realizó en los diversos planos del espacio, con el paciente en decúbito supino y decúbito lateral izquierdo

Las imágenes y secuencias de video de las exploraciones quedan grabadas en soporte informático (disco duro del ecógrafo, CD's) o bien pasan al PACS cuando éste ha estado disponible.

6.1.4. Interpretación de los resultados

Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas e interpretadas por el mismo radiólogo, con aproximadamente 25 años de experiencia en ecografía y más de cinco años realizando exploraciones ecográficas con contraste intravenoso.

Valoración del Informe: el informe radiológico se realiza en base a los datos obtenidos durante la exploración ecográfica completa y determinará la presencia o ausencia de enfermedad metastásica con los datos obtenidos tanto con la ecografía basal como con las exploraciones *doppler* y tras el contraste intravenoso,.

Las metástasis se presentaron en la mayoría de los casos como lesiones focales hepáticas sólidas, redondeadas, ovaladas o lobuladas predominantemente hipoecogénicas en la fase portal tras la administración de *SonoVue*[®].

El radiólogo emite un informe detallando los hallazgos de la exploración incluyendo las características del hígado (enfermedad difusa o focal), presencia o no de lesiones focales hepáticas, sus características de benignidad o malignidad, número, localización, tamaño en milímetros, relaciones anatómicas y comportamiento en la exploración *doppler* y dinámico.

6.2. Tomografía por emisión de positrones (FDG-PET)

6.2.1. Técnica de adquisición y elaboración del informe diagnóstico

Previo a la realización de la FDG-PET, cuando se solicita la cita, al paciente se le entrega el consentimiento informado de la exploración que se le va a realizar, explicando el procedimiento y las posibles complicaciones que puedan existir. Dicho consentimiento es debidamente cumplimentado y firmado por el paciente y el médico que realice la prueba diagnóstica.

6.2.2. Instrumentación

Los estudios FDG-PET se han realizado en el Servicio de Medicina Nuclear con el tomógrafo PET dedicado SIEMENS ECAT EXACT 47 (Siemens/CTI Knoxville, TN, USA). Los anillos detectores de dicho tomógrafo son de Bigermanato de Bismuto (BGO) y la corrección de la atenuación se realiza mediante las fuentes de Germanio 68.

6.2.3. Protocolo de realización del estudio FDG-PET.

En el momento de la citación se le proporciona al paciente información básica acerca de la exploración que se le realizará y se le entrega el consentimiento informado que debe de cumplimentar. Se descartará embarazo si la paciente está en edad fértil y si está dando la lactancia se aconseja suspenderla en las siguientes 24 horas tras realizar la exploración.

Los pacientes guardarán un período de ayunas de 4-6 horas durante las cuáles pueden beber agua (se recomienda hidratación con al menos 1,5-2 litros de agua) y tomar su medicación habitual. Se desaconseja realizar ejercicio en las horas previas a la exploración.

Una vez que llega el paciente al Servicio de Medicina Nuclear se realiza un resumen de la historia clínica que contiene los datos de identificación, antecedentes de interés, traumatismos e infecciones recientes, alergias conocidas, historia actual incluyendo tratamientos anteriores, fechas y tratamiento actual.



Figura 3.2. Tomógrafo PET Siemens ECAT EXAT 47.

En las mujeres se hará constar la fecha de la última regla y si está en período de lactancia o no. Todos estos datos serán de vital importancia en el momento de interpretar las imágenes.

A continuación se les realiza una determinación de la glucemia (ideal < 120 mg/dl). En los pacientes en los que sobrepase los 250 mg/dl se desestimaré la realización de la exploración. Para niveles de glucemia >120 y <200 mg/dl se procederá a sobrehidratación forzada mediante sueroterapia.

Con el fin de disminuir la actividad muscular y relajar al paciente se puede administrar 10 mg de diazepam 15 minutos antes de realizar la inyección del radiofármaco.

En la mayor parte de las exploraciones se realizó sondaje vesical para evitar el acúmulo en la vejiga de la FDG que presenta excreción urinaria y puede dificultar la valoración de posibles recidivas locales del tumor primario

Inyección del radiofármaco: la dosis a administrar es proporcional al peso del paciente y está entre 2-10 MBq/kg. La dosis máxima es de 750 MBq. Generalmente las dosis administradas se sitúan en torno a 350 MBq (10 mCi) de ^{18}F -FDG y se realizará canalizando una vía intravenosa, recomendando lavado con suero fisiológico (10 ml) antes y después de la inyección de FDG tras lo que se mantendrá un reposo de 1 hora en una habitación en penumbra y silenciosa hasta su paso a la cámara PET.

Adquisición: el campo de adquisición incluye desde la base del cráneo completo hasta el tercio proximal de ambos fémures. Suelen ser necesarios entre 5-7 movimientos de la camilla o “beds” para realizar la exploración completa, con una duración para cada movimiento de entre 5-10 minutos, en función del peso de los pacientes, por lo que la exploración completa dura aproximadamente 45 minutos.

En primer lugar se obtienen las imágenes de transmisión realizadas mediante una fuente de Germanio⁶⁸, que origina una imagen discreta de TC y serán utilizadas para la posterior corrección de atenuación de los tejidos en todas las regiones estudiadas.

Las imágenes de emisión se realizan en 2D. Posteriormente se procesan las imágenes mediante reconstrucción iterativa, con corrección de atenuación mediante las imágenes de transmisión previamente obtenidas.

6.2.4. Interpretación de los resultados

La interpretación de las imágenes del presente estudio, con el fin de disminuir sesgos, fue realizada por el mismo Médico Nuclear, con más de 5 años de experiencia en estudios PET.

Para la recogida de datos y su posterior procesado se utilizó un ordenador SUN conectado con el estativo 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.

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

Se obtuvieron imágenes en los tres planos del espacio (axial, sagital y coronal), realizando una reconstrucción volumétrica para el análisis de la captación de FDG. Dichas imágenes quedaron grabadas en una base de datos local e impresas en imagen digital.

Para su interpretación, en primer lugar se realizó una valoración visual estimando la distribución fisiológica de la FDG describiendo las posibles variantes de la normalidad. Se considera lesión a todo aumento de la captación de FDG en relación con el tejido circundante y/o región homóloga y que no se corresponda con captación fisiológica.

Se realiza estudio semicuantitativo mediante la determinación de los índices SUV (*Standardized Uptake Value*= valor de captación estándar) máximo de cada lesión observada, considerando el SUV como la captación de la región de interés (ROI) en MBq/ml en relación a la dosis inyectada y el peso corporal en gramos. El resultado es un valor adimensional y se ha descrito como umbral de benignidad y malignidad un SUV de 2,5, si bien este valor está en continua revisión.

Tanto el informe final del estudio FDG-PET como el de la ecografía con contraste intravenoso se realizaron en condiciones de enmascaramiento total uno respecto al otro.

7. Descripción de las variables

Toda la información utilizada y analizada en el presente estudio ha sido obtenida de la historia clínica del paciente, disponible en “Estación Clínica”, una base de datos a través de la red informática que el Hospital “Virgen de las Nieves” puesta a disposición de los médicos de las distintas especialidades para la elaboración y consulta de informes médicos. Además, se han revisado las historias clínicas de cada paciente consultadas en el Archivo de dicho Hospital, con el fin de completar datos de interés acerca de los antecedentes, procesos diagnósticos y terapéuticos que en ocasiones no están disponibles en la base de datos informatizada.

Predictoras secundarias: Entre otras citar las características demográficas, estado clínico, ubicación, tipo histológico, extensión, tipo de tratamiento quirúrgico, estadificación inicial pre-tratamiento (TNM), protocolo de tratamiento inicial, resultados histopatológicos (con especial atención a la estimación del tamaño de la lesión problema).

Fecha de diagnóstico del tumor primario: Fecha recogida de la historia clínica de cada paciente en que se realiza el diagnóstico inicial, bien por colonoscopia, prueba de imagen o intervención quirúrgica. Las fechas de diagnóstico inicial del CCR se extendieron desde el 24-01-2002 hasta el 13-04-2007. Todos los pacientes se encontraban en el protocolo de seguimiento de pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal descrito en el Proceso Asistencial Carcinoma Colorrectal [67]

Intervalo entre CEUS y FDG-PET y fecha de la cirugía: intervalo temporal entre la realización de la prueba diagnóstica y la fecha de intervención.

Intervalo entre la CEUS y la FDG-PET: diferencia temporal medida en días entre una y otra exploración.

Predictoras principales: Serán el resultado del informe de cada exploración, valorado de forma “ciega” con desconocimiento de cada grupo de trabajo de los resultados ofrecidos por el resto de los procedimientos. Se consideran de especial interés las siguientes categorías principales: estudio normal, metástasis única, metástasis múltiple, ubicación topográfica.

Variable respuesta principal: Resultado del estudio **anatomopatológico** de la pieza quirúrgica o de la biopsia dirigida por exploraciones de imagen estructural o a cielo abierto. En caso de no poder obtener ésta se asignará la categoría como resultado el **informe de consenso** del Comité de tumores del tracto digestivo, teniendo en cuenta si se dispone o no de ecografía intraoperatoria, o bien valorando el resultado en función del período de seguimiento clínico. Se pretende realizar tanto la valoración por intención de tratamiento como por las posibles lesiones detectadas. Es decir, con independencia de la valoración de Validez Diagnóstica tradicional (S, E, VPP...) se considera como relevante en el contexto clínico que nos atañe valorar como aciertos diagnósticos de cada procedimiento la correcta clasificación del paciente respecto al tratamiento, es decir: resecabilidad/irresecabilidad de las lesiones, ausencia de enfermedad. En este sentido adquiere especial valor tanto la información histopatológica disponible fruto de un abordaje invasivo, el resultado de la IOUS así como la valoración de consenso de la evolución del paciente y la posible respuesta a las maniobras terapéuticas. En esta valoración de consenso adquiere relevancia la figura del Comité de tumores del tracto digestivo.

8. Análisis de los datos

Se realizará mediante estadística descriptiva adecuada a la naturaleza de cada variable, mediante el programa informático de tratamiento de datos estadísticos SPSS vs 15.0.

Análisis de Validez Diagnóstica mediante el establecimiento de proporciones pertinentes tanto en cuanto a la capacidad de diagnóstico como a su repercusión sobre la clasificación terapéutica adecuada o errónea de cada paciente. Se pretende realizar tanto el análisis por paciente como por cada lesión detectada (carácter tumoral de la misma y ubicación topográfica).

En cuanto al análisis de Impacto clínico se pretende el abordaje del mismo tanto en términos de un análisis por Intención de Tratamiento, como por el grado de modificación inter- o intramodalidad de tratamiento inducido por cualquiera de los procedimientos analizados de modo independiente y conjunto. Para el desarrollo de dicho análisis se empleará el procedimiento propuesto por Chao *et al* [217] y optimizado en nuestro medio por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) [183].

IV. RESULTADOS

1. Población de estudio. Epidemiología. Características del tumor

1.1. Edad

Se han incluido un total de 39 pacientes, cuya edad media fue de 63 años (media: 62,97 años; DE: 10,282), con una edad mínima de 40 años y máxima de 80 años. La distribución de la población según edad se muestra en la *Figura 4.1*.

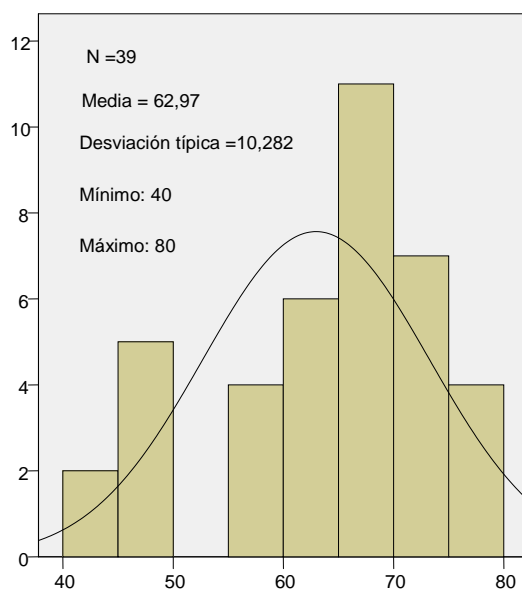


Figura 4.1. Edad de la población en años

1.2. Sexo

En lo referente al sexo, 13 pacientes fueron mujeres (33,3%) y 26 pacientes varones (66,7%).

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Varón	26	66,7
Mujer	13	33,3
Total	39	100,0

Tabla 4.1. Distribución de la población según sexo.

1.3. Tipo y grado histológico

El total de los 39 pacientes fueron adenocarcinomas, de los cuales 9 fueron bien diferenciados, 25 moderadamente diferenciados, 4 pobremente diferenciados y 1 con componente mucinoso.

1.4. Localización

La localización del tumor primario fue en el recto en 18 pacientes (46,2%), sigma en 14 pacientes (35,9%), 1 paciente en el colon descendente (2,6%), 3 tumores en el transverso (7,7%), dos en el ángulo hepático (5,1%) y uno en el colon ascendente (2,6%) (Figura 4.2).

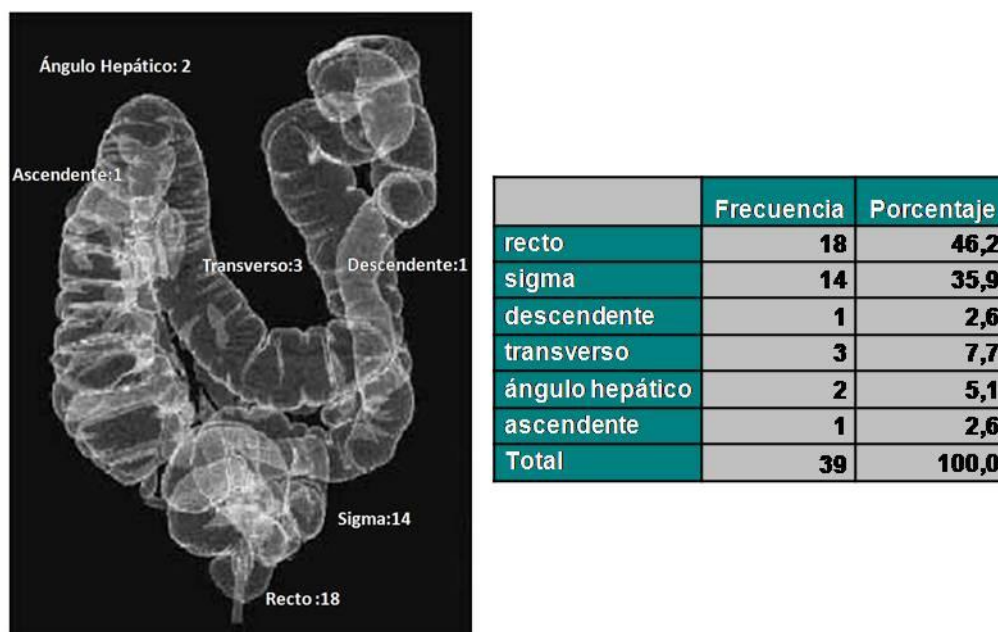


Figura 4.2. Localización del tumor primario

1.5. Estadificación

La estadificación inicial de los pacientes se realizó de acuerdo a la clasificación TNM para el CCR, definida por el AJCC 2002 (6ª actualización) tal y como aparece descrito en la Introducción del presente trabajo.

En el momento del diagnóstico inicial, del total de los 39 pacientes de la muestra, 3 presentaron un estadio I (7,7%); 7 pacientes en estadio II (18%); 13 pacientes en estadio III (33,3%); y 16 pacientes presentaron enfermedad metastásica hepática al inicio (41%) (Figura 4.3).

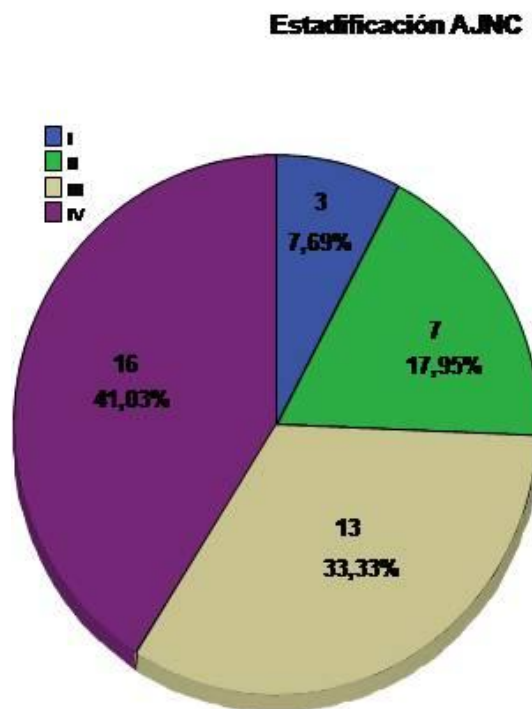


Figura 4. 3. Distribución de pacientes según su estadio en el momento de diagnóstico inicial.

1.6. Ámbito temporal.

1.6.1. Fecha de diagnóstico del tumor primario

Las fechas de diagnóstico inicial del CCR se extendieron desde el 24-01-2002 hasta el 13-04-2007. Todos los pacientes se encontraban incluidos en el protocolo propuesto por el Documento de la Gestión por Procesos Carcinoma Colorrectal [67].

1.6.2. Período de reclutamiento

Intervalo temporal comprendido entre la inclusión del primer y la del último paciente. Es decir, entre la fecha de realización en el primer paciente de cualquiera de las dos pruebas diagnósticas objetos de estudio, CEUS o FDG-PET, y la última en el último de los pacientes incluidos. Fue del 5-2-2005 hasta el 15-2-2008.

1.6.3. Período de seguimiento

Este periodo de seguimiento puede considerarse de modo independiente para los diferentes supuestos clínicos de nuestra población.

En una proporción del 35,9% de la población (14/39) fue el seguimiento clínico el criterio de referencia. Ocho de ellos no presentaron enfermedad hepática al final del estudio (pacientes negativos) y su período de seguimiento medio fue de 34 meses (DE:

8,61; mínimo: 26; máximo: 47). Seis pacientes presentaron enfermedad hepática pero no se realizó resección de las lesiones por diversos motivos (rechazo del paciente, fallecimiento, respuesta completa al tratamiento quimioterápico, extensión de la enfermedad) y su período de seguimiento medio fue de 19,8 meses (DE: 10,1; mínimo: 2; máximo 29). Para el conjunto de estos pacientes, en los que el seguimiento clínico fue el estándar de referencia (pacientes “negativos” y pacientes con enfermedad hepática no reseçados), el período medio de seguimiento fue de 27,9 meses (DE: 11,5; mínimo: 2; máximo 47).

En 20 pacientes el criterio de referencia fue el análisis histopatológico (51,3%; 20/39). De éstos, 19 presentaron lesiones metastásicas y uno de ellos fue un paciente “negativo” (Falso Positivo de la CEUS, al considerar metástasis una lesión que finalmente fue una zona de fibrosis focal). El período de seguimiento para estos pacientes se extendió desde la realización de la prueba de imagen (CEUS o FDG-PET) hasta la fecha de la cirugía y tuvo una media de 56,9 días (para facilitar su comparabilidad, media: 1,89 meses; DE: 0,78 meses; mínimo: 0,76 meses; máximo: 3,7 meses).

Finalmente, en 5 pacientes el estándar de referencia fue la ecografía intraoperatoria (IOUS) y su período medio de seguimiento fue de 52,4 días (media: 1,74 meses; DE: 0,56; mínimo: 0,9; máximo: 2,36).

En conjunto, para la totalidad de la población, el periodo medio de seguimiento fue de 11,2 meses (DE: 14,35; mínimo: 0,77; máximo: 47).

1.6.4. Intervalo entre la CEUS y la FDG-PET

El Intervalo medio entre ambas pruebas diagnósticas fue de 19,08 días (DE: 12,440, IC₉₅: [15,04-23,11]).

1.6.5. Intervalo entre CEUS y FDG-PET y fecha de la cirugía.

A un total de 25 pacientes se les indicó inicialmente tratamiento quirúrgico de las lesiones (aunque no todos fueron reseçados), siendo el tiempo medio entre la CEUS y la intervención de 45,4 días (DE: 23,4; IC₉₅: 35,7-55) y para la FDG-PET de 56 días (DE 22,174; IC₉₅: [46,8-65,1]).

2. Validez Diagnóstica

Con objeto de clarificar y tener una visión general de las características de la población muestral, en la *Figura 4.4* se pretende exponer de forma gráfica la situación de los pacientes al inicio del estudio y al final del período de seguimiento.

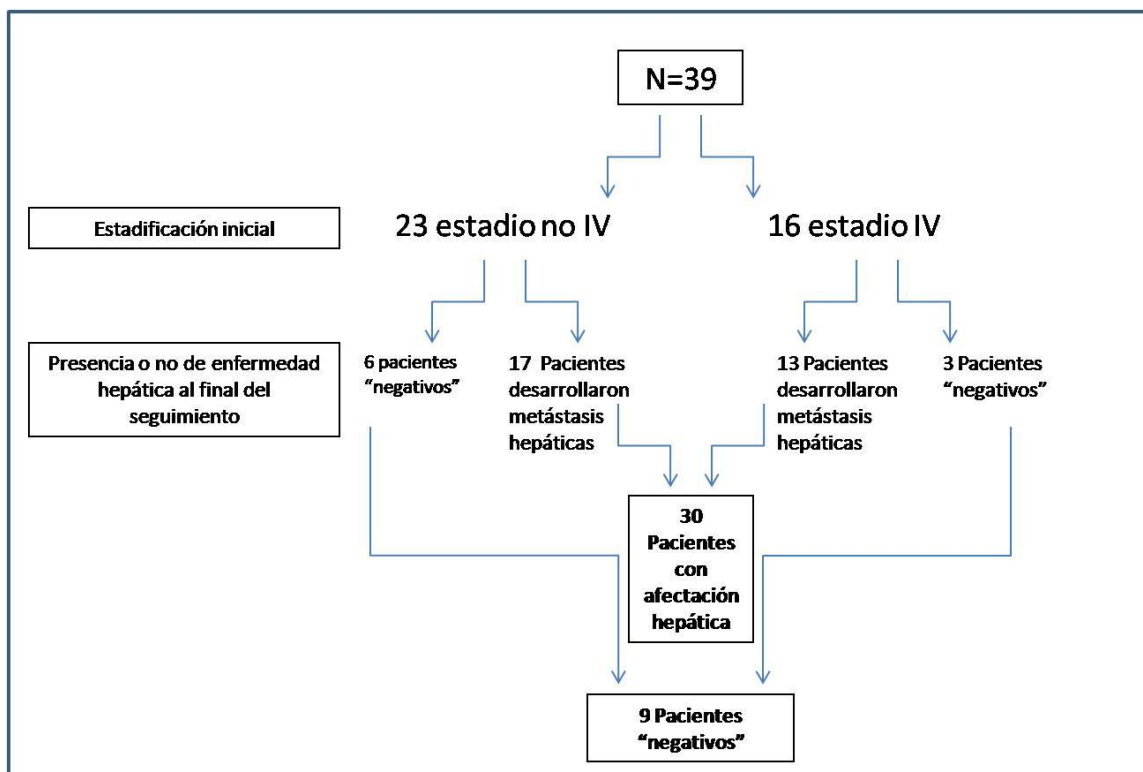


Figura 4.4. Situación de la población estudiada en el momento del diagnóstico inicial y al final del período de seguimiento, con respecto a la presencia o no de enfermedad metastásica hepática.

2.1. Prevalencia y estándar de referencia

2.1.1. Prevalencia de la enfermedad hepática

Dadas las características de la casuística de nuestra serie, para cada situación se ha utilizado el criterio de referencia adecuado (anatomía patológica, IOUS o seguimiento clínico).

De los 39 pacientes analizados, 30 pacientes presentaron enfermedad metastásica hepática a lo largo del estudio, siendo por tanto la prevalencia de presencia de metástasis hepáticas en nuestra muestra del 76,9%.

En 9 pacientes no se evidenció la existencia de actividad tumoral a lo largo del periodo de seguimiento. Seis de ellos se encontraban en estadios precoces de la enfermedad (estadio <IV), siendo estudiados por la sospecha de metástasis hepática o

bajo protocolo de seguimiento. Los 3 restantes correspondían a pacientes en fase avanzada (estadio IV) estudiados en su protocolo de control evolutivo. (Figura 4.4).

En estos 9 pacientes se emitió un informe negativo en ambos procedimientos en relación con la existencia de metástasis hepáticas. Al final del período de seguimiento estos 9 pacientes permanecieron libres de enfermedad considerándose por tanto como pacientes “negativos”.

De los 23 pacientes que debutaron al inicio sin diseminación hepática 17 mostraron lesiones compatibles con el desarrollo de enfermedad metastásica hepática a lo largo del estudio y 6 de ellos, como se ha descrito anteriormente permanecieron libres de enfermedad al final del seguimiento.

En 13 de los 16 pacientes en estadio IV inicial por presencia de metástasis hepáticas se volvieron a desarrollar lesiones compatibles con metástasis hepáticas durante el período de seguimiento. Estos pacientes fueron inicialmente tratados mediante resección de las lesiones y/o quimioterapia con respuesta completa por métodos de imagen convencional.

2.1.2. Estándar de referencia

En 20 pacientes (20/39; 51,3%) fue la anatomía patológica el estándar de referencia tras resección de las lesiones malignas en 19 pacientes (metastasectomía única o múltiple, segmentectomía o hepatectomía parcial) y una lesión benigna (fibrosis/cirrosis focal) en un paciente.

La ecografía intraoperatoria (IOUS) constituyó el criterio de referencia en 5 pacientes (5/39; 12,8%), si bien se realizó en un total de 19 pacientes (19/39; 48,7% de la muestra, en el 95% de los resecados).

El criterio de consenso del Comité de tumores del tracto digestivo, en base a la evolución clínica e iconográfica del paciente, supuso el método de referencia en 14 pacientes (35,9%). Como ya se ha comentado, el periodo de seguimiento medio en este grupo (8 pacientes “negativos” y 6 pacientes con enfermedad hepática no resecados) fue de 27,9 meses (DE: 11,5; mínimo: 2; máximo: 47), habiendo realizado sucesivas pruebas de imagen, según el protocolo de actuación descrito, al menos con dos modalidades distintas (US, TC, RM, PET).

2.2. Análisis de la Validez Diagnóstica

La valoración preliminar de los datos procedentes de nuestro estudio puso de manifiesto con cierta precocidad la pertinencia de realizar un doble abordaje en el análisis de Validez Diagnóstica. Por un lado la estimación de acierto/error en base a

cada paciente y por otro en lo referente a cada lesión detectada. De este modo, los resultados que se exponen a continuación se separan acorde a este doble planteamiento: por lesiones y por pacientes.

2.2.1. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR LESIÓN

2.2.1.1. Estándar de referencia

El número total de lesiones detectadas fue de 80, de las cuales 12 correspondieron a lesiones benignas y 68 a metástasis hepáticas localizadas en 30 pacientes. Las metástasis se presentaron de forma única en doce pacientes, otros 8 pacientes presentaron dos metástasis, 6 pacientes con tres metástasis, 2 con cinco y otros 2 pacientes con seis metástasis.

En cuanto a los criterios de referencia utilizados para la verificación de los hallazgos en las lesiones metastásicas, 41 lesiones fueron reseadas mediante metastasectomía única en 8 pacientes y al menos varias metastasectomías, segmentectomía o hepatectomía parcial en el resto de los pacientes, para un total de 19 pacientes, obteniendo el consiguiente análisis histopatológico (Figura 4.5).



Figura 4.5. Estándar de referencia para las lesiones metastásicas (n=68).

La ecografía intraoperatoria, que fue realizada en un total de 19 pacientes fue el criterio de certeza en 19 lesiones sitas en 5 pacientes a priori resecables, pero en los que finalmente se descartó resecabilidad durante el acto quirúrgico.

Las restantes 8 lesiones (correspondientes a 6 pacientes), tuvieron como criterio de referencia el seguimiento clínico (media: 19,8 meses; DE: 10,1; mínimo: 2; máximo 29).

Un total de 12 lesiones fueron finalmente consideradas como no tumorales. Las lesiones benignas se diagnosticaron mediante pruebas de imagen en 10 ocasiones (6 quistes hepáticos, 3 hemangiomas y 1 contusión costal). Dos lesiones nodulares correspondientes con zonas focales de fibrosis fueron confirmadas como tales histopatológicamente, una de ellas por biopsia quirúrgica y otra tras resección debido a la alta sospecha prequirúrgica de tener un origen tumoral. Ambas fibrosis focales mostraron resultados falsamente positivos para tumor en la CEUS (FP en el análisis por lesión).

En la *Tabla 4.1* se exponen tanto el desglose de los datos antes mencionados como los parámetros de Validez Diagnóstica estimados para la CEUS y la FDG-PET en el análisis de validez por lesión.

Análisis por lesión. Valor Diagnóstico de la CEUS y la FDG-PET		
	CEUS	FDG-PET
VP	60	51
VN	10	11
FP	2	1
FN	8	17
S	88,2 IC95 [78,5-93,9]	75 IC95 [63,6-83,8]
E	83,3 IC95 [55,2-95,3]	91,7 IC95 [64,6-98,5]
VPP	96,8 IC95 [89-99]	98,1 IC95 [89,9-99,7]
VPN	55,6 IC95 [33,7-75,4]	39,3 IC95 [23,6-57,6]
Exactitud diagnóstica	87,5 IC95 [78,5-93,1]	77,5 IC95 [67,2-85,3]

Tabla 4.1. Validez Diagnóstica para la CEUS y la FDG-PET en el análisis por lesión, mostrados en tanto por ciento (%), con sus correspondientes Intervalos de Confianza al 95% ([IC95]) de cada parámetro estimado. VP: Verdadero Positivo; VN: Verdadero Negativo; FP: Falso Positivo; FN: Falso Negativo; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo.

2.2.1.2. Validez Diagnóstica por lesión. CEUS

La CEUS detectó 60 de las metástasis (VP: 60/68), mientras que 8 lesiones no fueron visualizadas por esta técnica (FN: 8/68). Todas las lesiones que no detectó presentaron un tamaño igual o inferior al centímetro y el hecho de no ser diagnosticadas no influyó en la correcta clasificación del paciente como enfermo puesto que todos los pacientes presentaron otras lesiones que sí detectó la CEUS.

Como se ha mencionado, dos lesiones nodulares fueron clasificadas erróneamente como lesiones metastásicas (FP: 2/12) cuando se trataron de zonas de fibrosis focal. Estos errores diagnósticos sólo tuvieron repercusión en el análisis por paciente en uno de ellos (clasificándolo como FP), puesto que el segundo caso presentaba además de la lesión fibrótica local una lesión metastásica, es decir, el análisis por lesión constituyó un FP, mientras que el análisis por paciente fue un VP.

La ecografía caracterizó adecuadamente los 6 quistes hepáticos y los tres hemangiomas que se detectaron.

La FDG-PET mostró una zona de captación patológica en la periferia del segmento VII, finalmente no tumoral y por tanto FP de la FDG-PET para dicha lesión ya que las pruebas de imagen posteriores mostraron que se trató de un proceso inflamatorio post traumático en la pared torácica. Dicha lesión no fue observada por la CEUS (por tanto, lesión VN, con un total de VN: 10/12).

Todos estos datos arrojaron, en el análisis por lesión, una Sensibilidad global del 88,2%, una Especificidad del 83,3%, un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 96,8%, un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 55,6 %, y una Exactitud Diagnóstica del 87,5% (Tabla 4.1).

2.2.1.3. Topografía de las lesiones hepáticas y CEUS

De las 68 lesiones metastásicas, la CEUS localizó correctamente 62 lesiones (91,2%). En las seis lesiones restantes no coincidió la localización de la lesión en el informe radiológico con la localización que el cirujano adjudicó a la lesión durante la intervención. De ellas, en cinco casos la localización fue en un segmento adyacente y en la otra la lesión estaba en segmento no contiguo, tal y como refleja la *Tabla 4.2*. En cinco de los seis casos los pacientes presentaron tres o más lesiones metastásicas, con la dificultad consecuente que existe en hacer coincidir la lesión en la exploración radiológica y en el acto quirúrgico.

Discrepancias en la localización de las lesiones CEUS vs Cirugía/A.P				
Nº lesión	Nº Paciente	Nº lesiones Total	Segmento CEUS	Segmento A.P
6	3	6	VII	VIII
16	7	5	V	III
17	7	5	II	IVa
43	22	1	VII	VIII
52	27	3	VII	VI
65	38	3	VI	V

Tabla 4.2. Discrepancias en la localización de las lesiones entre la CEUS y la cirugía.

2.2.1.4. Validez Diagnóstica por lesión. FDG-PET.

La FDG-PET detectó 51 de las 68 lesiones metastásicas (VP: 51/68), no diagnosticando 17 metástasis (FN: 17/68).

De los 17 FN, 13 de las lesiones tenían un tamaño inferior a 10 mm, cifra bajo la cual es sabido que la FDG-PET pierde Sensibilidad. Las cuatro lesiones que presentaron un tamaño mayor (siempre menor de 15 mm) fueron en pacientes que además presentaron lesiones metastásicas en los mismos segmentos, lo que pudo ser óbice para que la FDG-PET las considerara lesiones únicas cuando en realidad eran varias.

Obtuvo un Falso Positivo dado que la presencia de un aumento de metabolismo focal en una zona periférica fue considerado como enfermedad metastásica hepática cuando correspondía a una contusión costal producida en fechas inmediatamente previas a la exploración. Es decir, la FDG-PET mostró un Falso Positivo (FP: 1/12), registrando un total de 11 Verdaderos Negativos (VN: 11/12).

Todos estos datos arrojaron, en el análisis por lesión, una Sensibilidad global del 75%, una Especificidad del 91,7%, un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 98,1%, un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 39,3%, con una Exactitud Diagnóstica del 77,5% (Tabla 4.1).

2.2.1.5. Estratificación de la Sensibilidad por el tamaño de la lesión

El análisis de los resultados globales obtenidos evidenció una proporción relativamente elevada de resultados falsamente negativos para la FDG-PET. El estudio pormenorizado de cada una de dichas lesiones mostró una considerable dependencia de los resultados de la misma con el tamaño de la lesión. Este hecho determinó realizar un análisis complementario de Validez Diagnóstica por lesión estratificando nuestra serie acorde al tamaño de la misma: lesiones metastásicas de tamaño inferior

o igual a cinco milímetros; mayores de 5 milímetros e inferiores a 10; superiores o iguales a 10 e inferiores a 15 y de tamaño superior a 15 milímetros.

La *Tabla 4.3* muestra los distintos valores de la Sensibilidad para la CEUS y la FDG-PET en función del tamaño de las lesiones metastásicas acorde a la estratificación mencionada.

Del mismo modo, en la *Tabla 4.4* se expone esta información elaborada en términos de porcentajes acumulados y valores de Sensibilidad, en función del tamaño en milímetros de las lesiones.

Tamaño (mm)	CEUS			FDG-PET		
	VP	FN	S (%)	VP	FN	S (%)
≤ 5	2	2	50	1	3	25
≥ 6 y < 10	9	6	60	5	10	33,3
≥ 10 y < 15	10	0	100	6	4	60
≥ 15	39	0	100	39	0	100
Total	60	8	88,2	51	17	75

Tabla 4.3. Sensibilidad de la CEUS y de la FDG-PET en el análisis por lesión en función de su tamaño.

Tamaño	CEUS			FDG-PET		
	VP	FN	S (%)	VP	FN	S (%)
≥ 5	58	7	89,2	50	15	76,9
≥ 10	49	0	100	46	3	93,8
≥ 15	39	0	100	39	0	100
Total	60	8	88,2	51	17	75

Tabla 4.4. Sensibilidad de la CEUS y la FDG-PET en el análisis por lesión con porcentajes acumulados en función del tamaño de las lesiones

Para el conjunto de las lesiones y sin atender a su tamaño ya se han descrito los parámetros que determinan la Validez Diagnóstica para ambos procedimientos. Sin embargo, al realizar subgrupos en función del tamaño de la lesión, la Sensibilidad de

los métodos diagnósticos varía proporcionalmente a las dimensiones de las metástasis, tal y como muestran las *Tablas 4.3 y 4.4*.

Estos valores, para ambas modalidades de imagen, varían en función del umbral de detección fijado. La CEUS detectó el 89,2% (58/65) de las lesiones mayores de 5 mm (n=65), mientras que la FDG-PET diagnosticó el 76,9% de las mismas (50/65). Conforme aumenta el tamaño de las lesiones, la Sensibilidad de ambos procedimientos aumenta, la CEUS detecta el 100% de las lesiones mayores de 10 mm (49/49) y la FDG-PET el 93,8% (46/49).

En la *Tabla 4.3* se pueden apreciar, de forma más detallada, los diferentes valores de Sensibilidad para la CEUS y la FDG-PET para cada uno de los grupos de lesiones estratificadas en función de su tamaño.

Cuando se comparan los tamaños de las lesiones correctamente diagnosticadas (VP) y erróneamente catalogadas (FN) en ambos procedimientos, una vez realizado el análisis estadístico, se observa una diferencia estadísticamente significativa (véanse *Tablas 4.5 y 4.6*) entre el tamaño de los Verdaderos Positivos y de los Falsos Negativos. Los errores diagnósticos (de cualquiera de los dos procedimientos) asentaban en lesiones de menor tamaño que las lesiones correctamente clasificadas.

Valor diagnóstico CEUS	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
VP IC ₉₅ [19,49-26,05]	22,77	60	12,70	5	70
FN IC ₉₅ [4,95-8,05]	6,5	8	1,85	4	10
Total	20,85	68	13,051	4	70

Tabla 4.5. *Tamaño de las lesiones metastásicas catalogadas como VP y FN por la CEUS.*

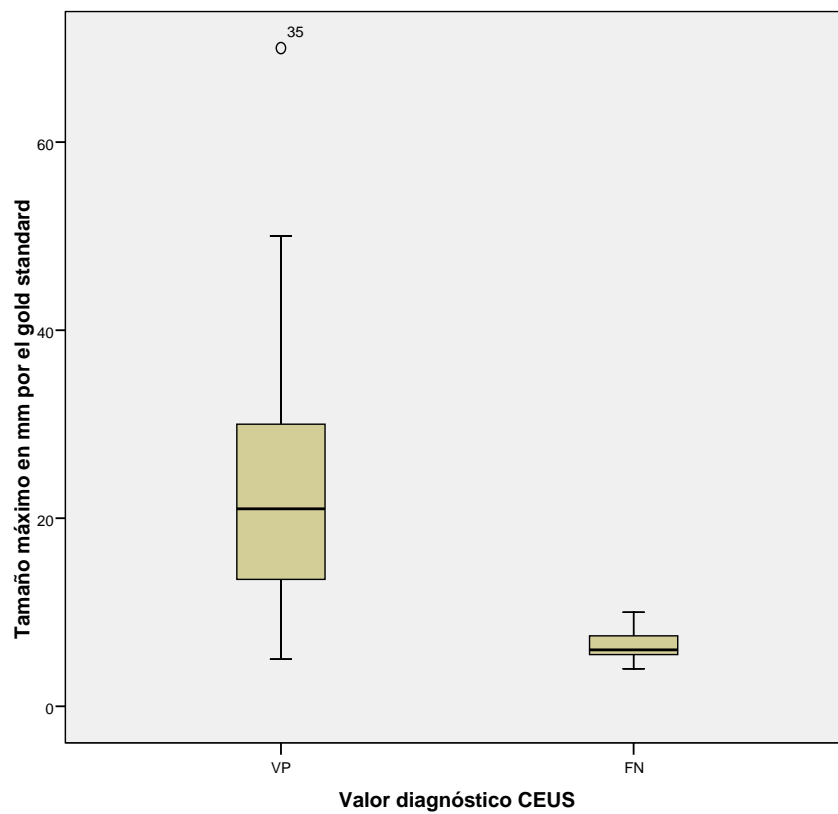


Figura 4.6. *Valor diagnóstico de la CEUS. Tamaño en mm de los VP y FN.*

Valor diagnóstico FDG-PET	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
VP IC95 [21,45-28,47]	24,96	51	12,484	5	70
FN IC95[6,81-10,25]	8,53	17	3,338	4	15
Total	20,85	68	13,051	4	70

Tabla 4.6. Tamaño de las lesiones metastásicas catalogadas como VP y FN por la FDG-PET.

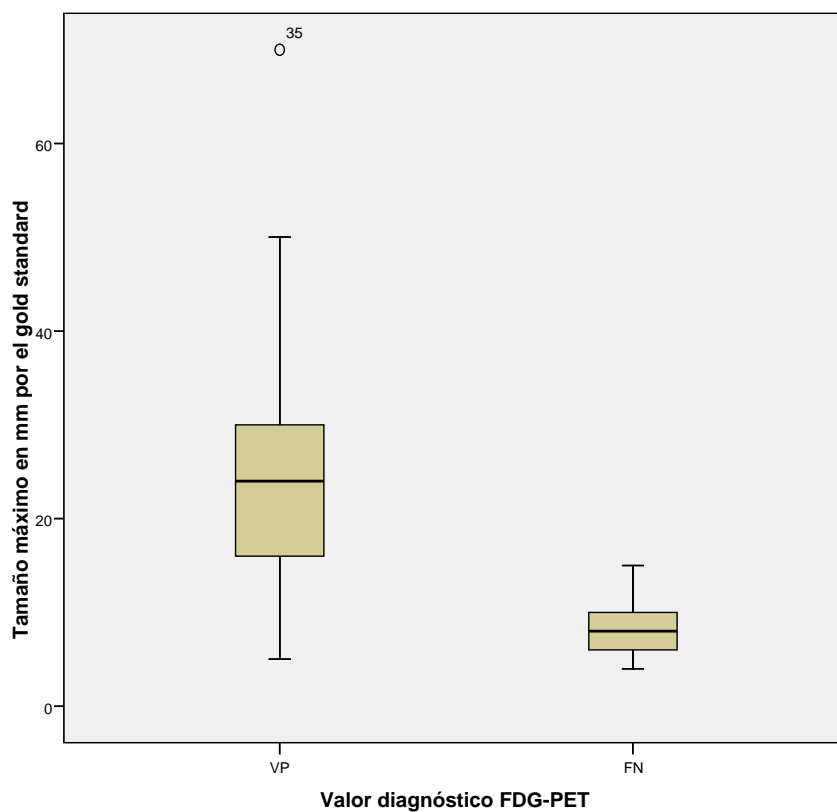


Figura 4.7. Valor diagnóstico de la FDG-PET. Tamaño en mm de los VP y FN.

2.2.1.6. Discrepancias entre los métodos diagnósticos

De la *Tabla 4.1*, que muestra los valores de Validez Diagnóstica de ambas modalidades de imagen, se desprenden las discrepancias existentes entre la CEUS y la FDG-PET.

El resumen de los valores arrojados por la CEUS y la FDG-PET en el análisis por lesión, mostrando sus coincidencias y discrepancias, se muestra en la *Tabla 4.7*.

La *Tabla 4.8* muestra las 14 lesiones en las que hubo discrepancia entre los dos métodos diagnósticos.

		<i>FDG-PET</i>			
		VP	FP	FN	VN
<i>CEUS</i>	VP	50		10	
	FP				2
	FN	1		7	
	VN		1		9

Tabla 4.7. Resumen de la Validez Diagnóstica de la CEUS y la FDG-PET en el análisis por lesión. Coincidencias y discrepancias.

De los FN de la FDG-PET que fueron VP de la CEUS (n=10), en 6 lesiones el tamaño fue menor de 10 mm. Es conocido que los valores de Sensibilidad de la FDG-PET para lesiones de pequeño tamaño disminuyen considerablemente y de forma proporcional al tamaño de la lesión. Las otras cuatro lesiones, con tamaño entre 12 y 15 mm fueron en pacientes que presentaron más lesiones hepáticas en el mismo segmento, por lo que la FDG-PET pudo considerar como única lesión (de mayor tamaño) cuando en realidad, y así lo demostró la CEUS, en ese segmento existían más lesiones.

Las dos lesiones finalmente categorizadas como FP de la CEUS ya se han comentado con anterioridad, correspondiendo con zonas de fibrosis focal. De igual forma el FP de la FDG-PET consistió en una zona inflamatoria post contusiva costal interpretada erróneamente como un aumento de actividad metabólica metastásico en la periferia del segmento VII.

En cuanto a la lesión no detectada por la CEUS (FN) y sí por la FDG-PET, no encontramos una explicación definitiva para justificarlo, pero puede ser achacada al factor explorador dependiente.

Nºlesión	Paciente	Tamaño (mm)	Estándar de referencia	Localización estándar de referencia	Localización CEUS	VD lesión CEUS	VD lesión FDG-PET	Estadificación inicial	VD paciente CEUS	VD paciente FDG-PET
6	3	5	AP	7	7	VP	FN	IV-D	VP	VP
12	6	25	Evolución	costal	-	VN	FP	II-B	VN	FP
15	7	6	AP	5	5	VP	FN	IV-D	VP	VP
18	9	12	AP	3	3	VP	FN	I-A	VP	VP
27	13	13	IOUS	3	3	VP	FN	IV-D	VP	VP
30	14	14	IOUS	3-4	3-4	VP	FN	IV-D	VP	VP
33	14	15	IOUS	5	5	VP	FN	IV-D	VP	VP
37	18	-	AP	8	8	FP	VN	IV-D	VP	VP
52	27	10	AP	6	7	VP	FN	IV-D	VP	VP
57	29	7	IOUS	5	5-6	VP	FN	IV-D	VP	VP
60	30	8	AP	5	5	VP	FN	III-C	VP	FN
63	31	6	IOUS	4	-	FN	VP	IV-D	VP	VP
70	37	24	AP	3	3	FP	VN	IV-D	FP	VN
73	38	9	AP	5	6	VP	FN	IV-D	VP	VP

Tabla 4.8. Discrepancias entre CEUS y FDG-PET en el análisis por lesión.

2.2.1.7. Lesiones con confirmación histopatológica y Validez Diagnóstica

Si a efectos de análisis se consideran exclusivamente las lesiones confirmadas histopatológicamente bien por resección quirúrgica (n=42; 41 metástasis, 1 fibrosis) o por biopsia (n=1; fibrosis); considerándose como criterio de certeza absoluto (n= 43), los valores de Sensibilidad para la CEUS y la FDG-PET son del 90,2% [IC₉₅: 77,5-96,1] y 75,6% [IC₉₅: 60,7-86,2] respectivamente (*Tabla 4.9*).

Análisis por lesión. Valor diagnóstico de la CEUS y la FDG-PET		
	CEUS	FDG-PET
VP	37	31
VN	0	2
FP	2	0
FN	4	10
S	90,2 IC ₉₅ [77,5-96,1]	75,6 IC ₉₅ [60,7-86,2]
E	-	100 IC ₉₅ [34,2-100]
VPP	94,9 IC ₉₅ [83,1-98,6]	100 IC ₉₅ [89-100]
VPN	-	16,7 IC ₉₅ [4,7-44,8]
Exactitud diagnóstica	86 IC ₉₅ [72,7-93,4]	76,7 IC ₉₅ [62,3-86,8]

Tabla 4.9. Parámetros de Validez Diagnóstica para la CEUS y la FDG-PET en lesiones cuyo estándar de referencia fue la histopatología

2.2.2. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA POR PACIENTE

2.2.2.1. Validez Diagnóstica global de la CEUS y la FDG-PET

El análisis de los resultados por paciente se realiza considerando un paciente positivo cuando el criterio de enfermedad metastásica hepática está presente, independientemente del número de lesiones.

Los distintos parámetros de Validez Diagnóstica estimados para la CEUS y la FDG-PET en la muestra estudiada se exponen en la *Tabla 4.10*.

2.2.2.2. Validez Diagnóstica por paciente. CEUS

La prevalencia de enfermedad metastásica hepática en la población a estudio fue del 76,9% (30/39), y fueron todos detectados con la ecografía con contraste, por tanto la CEUS obtuvo 30 verdaderos positivos (30/30).

De los 9 pacientes que permanecieron libres de enfermedad hepática, la CEUS identificó a 8 (Verdaderos Negativos), y clasificó a un paciente como enfermo cuando no presentaba lesión metastásica hepática (por tanto, un paciente Falso Positivo). Es decir, la CEUS detectó correctamente la presencia de enfermedad metastásica hepática en el 100% de los pacientes con enfermedad (30/30), no existiendo por tanto pacientes Falsos Negativos (0/30), y fue Negativa en el 88,9% (Especificidad) de los pacientes que no presentaron enfermedad (8/9), con una proporción de Falsos Positivos del 11,2 % (1/9).

Análisis por paciente.		
Valor diagnóstico de la CEUS y la FDG-PET		
	CEUS	FDG-PET
VP	30	29
VN	8	8
FP	1	1
FN	0	1
S	100 IC95 [88,6-100]	96,7 IC95 [83,3-99,4]
E	88,9 IC95 [56,5-98]	88,9 IC95 [56,5-98]
VPP	96,8 IC95 [83,8-99,4]	96,7 IC95 [83,3-99,4]
VPN	100 IC95 [67,6-100]	88,9 IC95 [56,5-98]
Exactitud diagnóstica	97,4 IC95 [86,8-99,5]	94,9 IC95 [83,1-98,6]

Tabla 4.10. Parámetros de Validez Diagnóstica para la CEUS y la FDG-PET en el análisis por paciente.

Según estos datos el empleo de la CEUS en nuestra población, cuando se realiza su análisis de Validez Diagnóstica en base a cada paciente, ofrece unos estimadores de Sensibilidad del 100%, una Especificidad del 88,9%, un Valor Predictivo Positivo del 96,8%, un Valor Predictivo Negativo del 100%, y una Exactitud Diagnóstica del 97,4% (Tabla 4.10).

2.2.2.3. Validez Diagnóstica por paciente. FDG-PET.

La FDG-PET diagnosticó enfermedad metastásica hepática en 30 pacientes, confirmándose la presencia de lesiones hepáticas en 29 de ellos (29/30, VP: 29), no detectando lesiones metastásicas en 1 paciente que sí la presentaba (1/30; FN: 1).

De los 9 pacientes que permanecieron libres de enfermedad hepática, la FDG-PET identificó a 8 (8/9; VN:8), clasificando un paciente como enfermo cuando en realidad la lesión que presentaba no era metastásica, sino que correspondía a una zona de aumento metabólico focal y periférico, que finalmente correspondió con una lesión post traumática, constituyendo el caso Falso Positivo ya descrito (1/9; FP:1).

De igual forma que se determinó anteriormente para la CEUS, la FDG-PET detectó correctamente la presencia de enfermedad metastásica hepática en el 96,7% de los pacientes con enfermedad (29/30), con una proporción de Falsos Negativos del 3,3% (1/30), siendo negativa en el 88,9% (Especificidad) de los pacientes que no presentaron enfermedad (8/9), con una proporción de Falsos Positivos del 11,2 % (1/9).

Así pues, estos datos arrojan para la FDG-PET, en el análisis por paciente, una Sensibilidad del 96,7%, una Especificidad del 88,9%, un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 96,7%, un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 88,9%, dando lugar a una Exactitud Diagnóstica del 94,9% (Tabla 4.10).

2.2.2.4. Discrepancias entre los métodos diagnósticos

Ya han quedado reflejados en la *Tabla 4.10* los principales valores desprendidos del análisis de la Validez Diagnóstica de ambos métodos en el análisis por paciente, de los cuales se pueden desligar las discrepancias existentes entre los métodos diagnósticos (*Tabla 4.11*).

En tres pacientes las pruebas analizadas mostraron discrepancias, tal y como se describe en la tabla siguiente.

Nº paciente	CEUS	FDG-PET	
6	VN	FP	Aumento focal de actividad metabólica en periferia del segmento VII, que el estudio CEUS no detecta y que las pruebas de imagen posteriores confirmaron como una lesión post contusiva costal
30	VP	FN	Lesión de 8mm en segmento 5
37	FP	VN	Lesión en segmento III que resultó ser fibrosis

Tabla 4.11. Discrepancias de la CEUS y la FDG-PET en el análisis por paciente.

La FDG-PET clasificó un paciente como libre de enfermedad, cuando en realidad la presentó (FN). Encontramos la explicación en que dicho paciente presentó una única lesión de 8 mm, siendo en este tipo de lesiones en las que la FDG-PET muestra unos valores de Sensibilidad menores, tal y como ha quedado reflejado en el análisis de Validez Diagnóstica por lesiones estratificadas según su tamaño. Dicho paciente fue correctamente diagnosticado por la CEUS y los hallazgos se confirmaron con la histopatología al ser la lesión resecada quirúrgicamente.

El Falso Positivo (FP) de la FDG-PET ya se ha comentado en apartados previos, fue consecuencia de la interpretación como lesión metastásica de un foco de aumento de metabolismo que fue secundario a una lesión inflamatoria post contusiva costal.

De igual forma, la CEUS diagnosticó un paciente erróneamente como “enfermo” (FP), al considerar una lesión fibrótica como metastásica. La FDG-PET clasificó correctamente a este paciente (VN).

El resumen de los valores arrojados por la CEUS y la FDG-PET en los pacientes de la muestra, mostrando sus coincidencias y discrepancias, se muestra en la *Tabla 4.12*.

		FDG-PET			
		VP	FP	FN	VN
CEUS	VP	29		1	
	FP				1
	FN				
	VN		1		7

Tabla 4.12. Resumen de la Validez Diagnóstica de la CEUS y la FDG-PET en el análisis por paciente. Coincidencias y discrepancias.

2.2.2.5. Enfermedad extrahepática.

De los 39 pacientes, 11 desarrollaron diseminación tumoral extrahepática.

De estos 11 pacientes, la FDG-PET detectó a 8 pacientes con diseminación extrahepática (72,7%). La localización de la enfermedad diseminada fue variada: pulmonar, ósea, retroperitoneal y recidiva del primario.

Los tres pacientes en los que no detectó enfermedad extrahepática cuando sí la presentaron fueron un paciente que mostró una recidiva local del tumor primario; otro paciente que presentó una lesión en la pared abdominal de pequeño tamaño (1 cm);

finalmente otro paciente presentó una adenopatía en el hilio hepático no detectada por FDG-PET.

De estos 11 pacientes la CEUS diagnosticó correctamente la enfermedad extrahepática en 3 de ellos (27,3%; 3/11): dos de ellos presentaron adenopatías en el hilio hepático y otro paciente presentó una metástasis retroperitoneal.

Entre los dos métodos diagnosticaron enfermedad extrahepática en 9 de los 11 pacientes que la presentaron (81,8%). Estos valores se muestran en la *Tabla 4.13*.

	CEUS	FDG-PET	Conjunta
VP	3	8	9
VN	28	28	28
FP			
FN	8	3	2
S	27,3 IC95 [9,7-56,6]	72,7 IC95 [43,4-90,3]	81,8 IC95 [52,3-94,8]

Tabla 4.13. Enfermedad extrahepática. Análisis por paciente. Validez Diagnóstica de la CEUS y la FDG-PET.

2.3. Análisis por intención de tratamiento

Para la realización de este análisis se contempla si los resultados ofrecidos por los procedimientos estudiados recomiendan una actitud terapéutica adecuada a la verdadera situación clínica del paciente. Es decir, se considera un acierto que el procedimiento determine la resecabilidad quirúrgica cuando realmente un paciente dado se beneficiaría de ella o por el contrario que la desestime cuando no suponga ningún beneficio, tanto en base a la naturaleza de la lesión (benigna o maligna) o a su extensión. De igual forma se considera un acierto en la indicación terapéutica la no indicación de tratamiento en pacientes sin enfermedad hepática.

Para ello se ha realizado el análisis por intención de tratamiento para los dos procedimientos por separado y para el empleo conjunto de ambos. Es decir, el grado de adecuación o no del tratamiento teniendo en cuenta los métodos diagnósticos considerados independientemente, o bien la decisión en base a la combinación de procedimientos.

Recordamos que, en total, 30 pacientes fueron los que desarrollaron enfermedad metastásica hepática. De estos 30 pacientes, en 21 de ellos se indicó inicialmente la cirugía, si bien se resecaron finalmente 19 debido a que uno de ellos rechazó el tratamiento por motivos religiosos (testigo de Jehová) y otro paciente no se

pudo intervenir por empeoramiento de su estado clínico. De los once pacientes que presentaron enfermedad extrahepática, dos de ellos fueron rescatados para tratamiento quirúrgico de las lesiones hepáticas tras respuesta terapéutica a la enfermedad extrahepática.

La descripción de los resultados que se exponen a continuación se realiza tanto para el grupo completo de estudio (n=39), como exclusivamente para los pacientes con enfermedad hepática (n=30), desglosando en este último grupo los pacientes resecables de los irresecables.

2.3.1. Intención de tratamiento y CEUS

La CEUS, por sí sola, hubiera indicado tratamiento quirúrgico a 28 pacientes de la muestra, indicándolo de forma correcta en 21 e indicando resecabilidad cuando en realidad no eran pacientes subsidiarios de cirugía en 7 casos. No indicó la cirugía en 11 pacientes: 8 no presentaron enfermedad metastásica al final del estudio (VN) y los otros 3 presentaron enfermedad diseminada.

	Tratamiento		
		Adecuado	Inadecuado
CEUS	Indica	21	7
	No indica	11	0

Tabla 4.14. Análisis por intención de tratamiento y CEUS. Indicación quirúrgica.

De los 7 casos en los que indicó cirugía cuando no eran resecables, cinco de ellos fueron desestimados en el acto quirúrgico: un paciente con adenopatía que infiltraba la arteria hepática; otro presentó una metástasis en la pared abdominal; en dos más se objetivó una gran extensión hepática bilobar y con infiltración vascular; finalmente otro paciente presentó una lesión que resultó ser una zona focal de fibrosis. En los restantes dos pacientes la FDG-PET había contraindicado la cirugía por la presencia de enfermedad extrahepática (*Tabla 4.14*).

Pacientes resecables (21/30)

La indicación correcta de cirugía fue en 21 pacientes de la muestra. En todos ellos, la CEUS apuntó resecabilidad de las lesiones indicando por tanto tratamiento quirúrgico correctamente en el 100% de los resecables.

Pacientes irresecables (9/30)

Del total de los pacientes con enfermedad hepática, 9 pacientes no fueron finalmente resecables por diversos motivos (extensión hepática, enfermedad extrahepática). De estos pacientes, la CEUS indicó irresecabilidad de forma correcta en 3 pacientes, sugiriendo la operabilidad (cuando en realidad no era pertinente) en 6 pacientes.

En cuatro pacientes se desestimó la cirugía en el acto quirúrgico por la extensión de la enfermedad en el hígado (dos pacientes), por la presencia de una metástasis en la pared abdominal en otro y finalmente por la existencia de una metástasis adenopática en el hilio hepático. En los otros dos pacientes coexistió enfermedad extrahepática que contraindicaba la cirugía.

Por tanto, en cuanto a los pacientes irresecables contraindicó correctamente la cirugía tan sólo en el 33% de la población no subsidiaria de cirugía, errando en el 66% de los pacientes irresecables. Es decir, en dos de cada tres pacientes no resecables, la CEUS indicaría cirugía cuando en realidad no estaba indicada.

Para el conjunto de la población con enfermedad hepática, los aciertos fueron 24 (24/30, 80%) y los errores 6, teniendo una tasa de errores del 20% (6/30), lo que supone para el total de la muestra un 61,5% de aciertos (24/39) y un error en el 15,4% (6/39).

Pacientes libres de enfermedad al final del seguimiento (9/39).

La CEUS detectó 8 VN, indicando cirugía en un paciente que estaba libre de enfermedad que presentó una zona de fibrosis/cirrosis focal. Por tanto, acertó en el 88,2% (8/9) y erró en el 11,8% (1/9) de los pacientes sin enfermedad.

Para el conjunto de la muestra contribuyó en una correcta clasificación del 20,5% (8/39) de sus pacientes y erró en el 2,5% (1/39).

En conjunto, para el total de la muestra, la CEUS acertó en 32 pacientes que suponen el 82% (32/39) de los pacientes: 21 de los resecables (21/21, 100%), 3 de los irresecables (3/9, 33%) y 8 libres de enfermedad (8/9, 88,2%).

2.3.2. Intención de tratamiento y FDG-PET.

En cuanto a la FDG-PET, por sí sola hubiera indicado tratamiento quirúrgico a 26 pacientes de la muestra, haciéndolo de forma correcta en 20 de ellos (21 fueron resecables), indicando resecabilidad en 6 pacientes que en realidad no eran resecables. De otro lado, no indicaría la cirugía en 13 pacientes (para un total de 18

pacientes en los que la cirugía no estaba indicada: 9 VN y 9 irresecables). De estos, en 12 estuvo bien indicada la no resecabilidad (8 VN y otros 4 con enfermedad diseminada). En un paciente no indicó cirugía cuando sí estaba indicada (1 paciente FN).

	Tratamiento		
		Adecuado	Inadecuado
FDG-PET	Indica	20	6
	No indica	12	1

Tabla 4.15. Análisis por intención de tratamiento y FDG-PET.
Indicación quirúrgica.

En cuanto a los pacientes que indicó tratamiento quirúrgico y no eran subsidiarios de resección de las lesiones, uno de ellos fue el FP de la FDG-PET al diagnosticar una zona de aumento de actividad metabólica focal como lesión metastásica que no tuvo correlato con otras modalidades de imagen y en las sucesivas pruebas evolutivas no se confirmó su existencia. Los otros cinco casos se catalogaron como irresecables en el acto quirúrgico cuatro de ellos y otro por la CEUS. Dos pacientes con gran extensión bilobar con infiltración vascular, otro con una adenopatía que infiltraba la arteria hepática y otro que presentó una metástasis en la pared abdominal. (Tabla 4.15).

Pacientes resecables (21/30)

La PET indicó tratamiento quirúrgico correctamente en 20 de los 21 pacientes resecables (95,2%) y erró en uno de los pacientes resecables (1/21, 4,8%).

Para la población de pacientes con enfermedad hepática, contribuyó con sus aciertos en un 66,6% (20/30), y contribuyó al error en un 3,4% (1/30).

Para el conjunto de la muestra acertó en un 51,3% (20/39) y contribuyó con un 2,5% de error (1/39).

Pacientes irresecables (9/30)

La FDG-PET contraindicó la cirugía correctamente en 4 de ellos (4/9, 44,4%) y erró en 5, indicando resección hepática cuando no estaba indicada (5/9, 55,5%).

Para el conjunto de pacientes con enfermedad hepática, contribuyó con sus aciertos en un 13,3% (4/30) y erró en 16,6% (5/30).

Para el conjunto de la muestra, tuvo una tasa de errores de 12,8% (5/39).

Pacientes libres de enfermedad al final del seguimiento (9/39).

La FDG-PET detectó 8 VN, indicando cirugía en un paciente que estaba libre de enfermedad, en relación con un aumento de actividad metabólica en la periferia del segmento VII, en relación con foco inflamatorio post contusivo interpretado como lesión metastásica. Por tanto, acertó en el 88,2% (8/9) y erró en el 11,8% (1/9) de los pacientes sin enfermedad.

Para el conjunto de la muestra contribuyó en una correcta clasificación del 20,5% (8/39) de sus pacientes y erró en el 2,5% (1/39).

Resumiendo, en el conjunto de la muestra, la FDG-PET acertó en 32 pacientes que suponen el 82% de la muestra (32/39): 20 de los resecables (20/21, 95,2%), 4 de los irresecables (4/9, 44,4%) y 8 libres de enfermedad (8/9, 88,2%).

2.3.3. Intención de tratamiento. CEUS y FDG-PET de forma conjunta

En este análisis se considerará un tratamiento adecuado cuando cualquiera de las pruebas diagnósticas (CEUS o FDG-PET) indique resecabilidad cuando realmente el paciente sea resecable o bien cuando indique no intervenir cuando el paciente bien sea irresecable (por afectación extrahepática o extensión hepática que contraindique la cirugía), o bien no presente enfermedad metastásica hepática.

A continuación se muestra la tabla de las discrepancias en cuanto a la intención de tratamiento entre la CEUS y la FDG-PET. Consideramos un Verdadero Positivo cuando la modalidad de imagen indica resección y el paciente es resecable; Verdadero Negativo cuando no indica resección, bien porque el paciente sea “negativo” y no presente enfermedad hepática, o bien cuando aún presentándola, es irresecable; Falso Positivo cuando indique resección y el paciente sea irresecable; Falso Negativo cuando no indiquen resección y el paciente sea resecable.

		FDG-PET			
		VP	FP	FN	VN
CEUS	VP	20		1 (30)	
	FP		4 (14,29,31,34)		3 (24,33,37)
	FN				
	VN		2 (6,13)		9

Tabla 4.16. Discrepancias de la CEUS y la FDG-PET en la intención de tratamiento.

Hubo un paciente (paciente nº30) en el que la FDG-PET no indicó tratamiento quirúrgico cuando sí estaba indicado, que fue debido a un Falso Negativo de la misma, no detectando la lesión de 8 mm de tamaño, pero debido a que la CEUS la detectó el paciente quedó correctamente diagnosticado y considerado como enfermo y resecable (VP de forma conjunta).

En tres pacientes (nº24, nº33, nº37) la CEUS indicó resecabilidad y la FDG-PET no indicó cirugía y finalmente no fueron pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico. La FDG-PET detectó metástasis pulmonares en uno de ellos (nº24) y un conglomerado adenopático retroperitoneal en otro (nº33). Por tanto estos pacientes la FDG-PET no indicó tratamiento quirúrgico en función sus los resultados y en el análisis de forma conjunta la intención de tratamiento fue acertada. En el otro paciente (nº37) se indicó cirugía de una lesión hepática en base a los resultados de la CEUS, que finalmente y por biopsia quirúrgica fue diagnosticada de zona de fibrosis/cirrosis focal. La FDG-PET en este paciente realizó una intención de tratamiento adecuada, pero no obstante se intervino para confirmarlo histológicamente.

En dos pacientes la FDG-PET indicó cirugía y la CEUS no lo consideró así, siendo finalmente dos pacientes no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, uno de ellos fue el Falso Positivo de la FDG-PET ya descrito, en el que se consideró como metástasis hepática una lesión inflamatoria post contusiva de la pared costal. En el otro paciente la CEUS detectó una adenopatía de pequeño tamaño en el hilio hepático que pasó desapercibida para la FDG-PET.

Finalmente, en cuatro pacientes (pacientes nº14, nº29, nº31, nº34) ambas pruebas diagnósticas aconsejaron en base a sus resultados que fueran intervenidos cuando no debieron haber sido sometidos a tratamiento quirúrgico (FP de forma conjunta). Uno de ellos presentó un nódulo peritoneal que infiltraba la arteria hepática. Dos pacientes presentaron gran extensión metastásica hepática diagnosticada en el acto quirúrgico lo que desestimó la resección de las lesiones. El otro paciente presentó una metástasis en la pared abdominal.

Por tanto, la CEUS y la FDG-PET de forma conjunta indicaron tratamiento quirúrgico a 25 pacientes de la muestra, de los que finalmente 21 fueron resecables. De otro lado, no indicarían la cirugía en 14 pacientes: 18 pacientes no subsidiarios de tratamiento quirúrgico de los que 9 pacientes fueron “negativos” al final del estudio y 9 pacientes en los que se contraindicó la cirugía por los motivos reflejados en los apartados anteriores (extensión hepática, enfermedad extrahepática).

	Tratamiento		
		Adecuado	Inadecuado
CEUS	Indica	21	4
FDG-PET	No indica	14	0

Tabla 4.17. Análisis por intención de tratamiento de la CEUS y la FDG-PET de forma conjunta

Pacientes resecables (21/30)

Ambas pruebas de forma conjunta indicaron tratamiento quirúrgico correctamente en los 21 pacientes resecables (100%).

Para el conjunto de pacientes con enfermedad hepática, contribuyeron con sus aciertos en un 70% (21/30).

Para el conjunto de la muestra, tuvo una tasa de errores del 0% (0/39).

Pacientes irresecables (9/30)

La CEUS y la FDG-PET de forma conjunta hubieran contraindicado la cirugía correctamente en 5 de ellos (5/9, 55,5%) errando en 4 pacientes en los que indicaron resección hepática cuando no estaba indicada (4/9, 44,4% de los irresecables).

Para el conjunto de pacientes con enfermedad hepática, contribuyó con sus aciertos en un 16,6% (5/30) y erró en 13,3% (4/30).

Para el conjunto de la muestra, tuvo una tasa de errores de 4/39, 10,2%.

Pacientes libres de enfermedad al final del seguimiento (9/39).

Entre las dos pruebas identificaron los 9 VN, por tanto hubieran acertado en el 100% de los pacientes libres de enfermedad.

Para el conjunto de la muestra contribuyeron en una correcta clasificación del 23% (9/39) de sus pacientes y erró en el 0% (0/39).

Resumiendo, para el total de la muestra, ambas pruebas de forma conjunta hubieran diagnosticado de forma correcta a 35 pacientes que suponen el 89,7% de la muestra: 21 de los resecables (21/21, 100%), 5 de los irresecables (5/9, 55,5%) y 9 libres de enfermedad (9/9, 100%).

	CEUS		PET		CEUS+PET	
	Aciertos	Errores	Aciertos	Errores	Aciertos	Errores
Resecables (n=21)	100% (21/21)	0% (0/21)	95,2% (20/21)	4,8% (1/21)	100% (21/21)	0% (0/21)
Irresecables (n=9)	33,3% (3/9)	66,7% (6/9)	44,4% (4/9)	55,5% (5/9)	55,5% (5/9)	44,5% (4/9)
Libres de enfermedad (n=9)	88,2% (8/9)	11,8% (1/9)	88,2% (8/9)	11,8% (1/9)	100% (9/9)	0% (0/9)
Total (n=39)	82% (32/39)	18% (7/39)	82% (32/39)	18% (7/39)	89,7% (35/39)	10,3% (4/39)

Tabla 4.18. Análisis por intención de tratamiento. CEUS y FDG-PET de forma independiente y conjunta.

El análisis que se ha realizado hasta este punto podría considerarse como la mejor opción posible para el paciente, una vez que se conoce cuál es dicha opción y contrastando contra ella los procedimientos estudiados. Es decir, cabría considerarse en un análisis retrospectivo de nuestra propia cohorte. Desafortunadamente, la situación clínica real no es ésta, toda vez que se desconoce “a priori” esta mejor opción posible. En el intento de aportar información en este sentido, nos permitimos realizar un segundo abordaje, en dirección prospectiva (desde los resultados de los procedimientos a la toma de decisión clínica), con la finalidad de intentar determinar cuál es el mejor criterio diagnóstico en el que fundamentar la indicación terapéutica.

Para resaltar el potencial diagnóstico que tienen ambas modalidades de imagen de forma conjunta en la valoración de la resecabilidad o no de los pacientes que presentan enfermedad metastásica hepática, la decisión clínica de intervenir o no se puede abordar desde dos formas metodológicamente diferentes, en función de cuándo consideremos a un paciente con metástasis hepáticas resecable:

a) *Primera opción*: el paciente se considera resecable cuando cualquiera de los dos procedimientos, CEUS o FDG-PET, recomienda intervención quirúrgica.

b) *Segunda opción*: el paciente es considerado resecable exclusivamente cuando ambos procedimientos recomiendan la intervención quirúrgica, no considerándose resecables por tanto las discrepancias entre ambas modalidades.

La valoración conjunta acorde al supuesto de considerar resecable al paciente cuando así queda determinado por cualquiera de los dos procedimientos, o bien cuando ambos procedimientos recomiendan la intervención quirúrgica, ofrecería unos parámetros de Validez Diagnóstica que se muestran en la *Tabla 4.19*.

n=39 (totalidad de la población muestral)		
CEUS + FDG-PET	Cualquiera positiva	Ambas positivas
VP	21	20
VN	7	13
FP	11	5
FN	0	1
S	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]
E	38,9 IC95 [20,3-61,4]	72,2 IC95 [49,1-87,5]
VPP	65,6 IC95 [48,3-79,6]	80 IC95 [60,9-91,1]
VPN	100 IC95 [64,6-100]	92,9 IC95 [68,5-98,7]
Exactitud diagnóstica	71,8 IC95 [56,2-83,5]	84,6 IC95 [70,3-92,8]

Tabla 4.19. Validez Diagnóstica por de la Intención de Tratamiento de ambas pruebas de forma conjunta según criterio de decisión terapéutica para considerar un paciente resecable o no para el total de la muestra (n=39): cualquiera de las pruebas positiva (CEUS o FDG-PET) o bien ambas positivas.

Tal y como arrojan los datos de Validez Diagnóstica de la *Tabla 4.19*, dichos estimadores presentan un valor mayor, a expensas de la Especificidad, VPP y Exactitud diagnóstica cuando la decisión terapéutica se toma en base a que ambas modalidades coincidan en la indicación de forma simultánea. Cabe resaltar que existiría un FN cuando la decisión terapéutica se basa en el criterio de ambas positivas debido a la existencia de un paciente FN para la FDG-PET (en ese paciente no diagnosticó una metástasis menor de 1 cm). Los 5 FP vendrían 4 de ellos desestimados en el momento

de la intervención por los motivos referidos y el otro de ellos por intervenir una lesión hepática benigna erróneamente diagnosticada por la CEUS como metastásica. A pesar de ello pensamos que esta última opción de ambas positivas es preferible con la precaución de que ante un FN de la FDG-PET para la enfermedad hepática prevalezca el criterio de la CEUS, puesto que ya hemos mostrado en los resultados previos la limitación que presenta la FDG-PET en el diagnóstico de lesiones hepáticas menores de 1 cm y la elevada exactitud diagnóstica de la CEUS al respecto. Respecto al paciente que se intervino por una lesión benigna, la cirugía se pudo haber evitado realizando una biopsia previa.

Si bien este doble abordaje tiene sentido para la población total estudiada, a nuestro juicio es de mayor interés cuando se realiza exclusivamente incluyendo a los pacientes con presencia de lesiones metastásica hepáticas (n= 30).

a)*Primera opción:* el paciente se considera resecable cuando cualquiera de los dos procedimientos, CEUS o FDG-PET, recomienda intervención quirúrgica. Tomando esta condición como criterio de decisión terapéutica en cuanto a indicar o no la cirugía, 29 de los 30 pacientes que presentaron enfermedad hepática hubieran sido intervenidos, cuando en realidad sólo 21 fueron finalmente resecables. Es decir, se sobreestimaría la cirugía en un 27,6% de los pacientes (8/29).

b)*Segunda opción:* el paciente es considerado resecable exclusivamente cuando ambos procedimientos recomiendan la intervención quirúrgica, no considerándose resecables por tanto las discrepancias entre ambas modalidades. En este segundo caso, ambas pruebas de forma conjunta indicarían resecabilidad en 24 de los 30 pacientes con enfermedad hepática, siendo 21 los resecables, por lo que se sobreindicaría la cirugía en 3 pacientes, sobreestimando la resecabilidad por consiguiente en un 12,5% de los pacientes (3/24). En cuanto al paciente FN, como hemos explicado en el análisis de los 39 pacientes, quedaría intervenido correctamente puesto que prevalecería el criterio de la CEUS en la valoración de la enfermedad hepática.

La valoración conjunta acorde al supuesto de considerar resecable al paciente cuando así queda determinado por cualquiera de los dos procedimientos ofrecería unos parámetros de Validez Diagnóstica reflejados en la *Tabla 4.20*.

n=30 (pacientes con enfermedad hepática).		
CEUS + FDG-PET	Cualquiera positiva	Ambas positivas
VP	21	20
VN	1	5
FP	8	4
FN	0	1
S	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]
E	11,1 IC95 [2-43,5]	55,6 IC95 [26,7-81,1]
VPP	72,4 IC95 [54,3-85,3]	83,3 IC95 [64,1-93,3]
VPN	100 IC95 [20,7-100]	83,3 IC95 [43,6-97]
Exactitud diagnóstica	73,3 IC95 [55,6-85,8]	83,3 IC95 [66,4-92,7]

Tabla 4.20. Validez Diagnóstica por de la Intención de Tratamiento de ambas pruebas de forma conjunta según criterio de decisión terapéutica para considerar un paciente reseccable o no en pacientes con enfermedad hepática (n=30): cualquiera de las pruebas (CEUS o FDG-PET) positiva o bien ambas positivas.

A modo de resumen, la siguiente *Tabla 4.21* proporciona los valores de Validez Diagnóstica en el análisis por intención de tratamiento de cada una de las modalidades de imagen, así como de forma conjunta, tanto para la población muestral completa (n=39), como para los pacientes que desarrollaron enfermedad hepática (n=30).

	Toda la población muestral n=39						Pacientes con enfermedad hepática n=30					
	CEUS		FDG-PET	CEUS + FDG-PET			CEUS		FDG-PET	CEUS + FDG-PET		
	Cualquiera	Positiva	Cualquiera	Positiva	Cualquiera		Positiva	Cualquiera	Positiva	Cualquiera	Positiva	
VP	21	20	21	20	21	20	21	20	21	20	20	20
VN	11	12	7	13	3	5	3	5	1	5	5	5
FP	7	6	11	5	6	4	6	4	8	4	4	4
FN	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
S	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]	100 IC95 [84,5-100]	95,2 IC95 [77,3-99,2]	95,2 IC95 [77,3-99,2]	95,2 IC95 [77,3-99,2]
E	61,1 IC95 [39,6-79,7]	66,7 IC95 [43,7-83,7]	38,9 IC95 [20,3-61,4]	72,2 IC95 [49,1-87,5]	33,3 IC95 [12,1-64,6]	55,6 IC95 [26,7-81,1]	33,3 IC95 [12,1-64,6]	55,6 IC95 [26,7-81,1]	11,1 IC95 [2,4-33,5]	55,6 IC95 [26,7-81,1]	55,6 IC95 [26,7-81,1]	55,6 IC95 [26,7-81,1]
VPP	75 IC95 [65,6-87,3]	78,9 IC95 [67,9-89]	65,6 IC95 [48,3-79,6]	80 IC95 [60,9-91,1]	77,8 IC95 [69,2-89,4]	83,3 IC95 [64,1-93,3]	77,8 IC95 [69,2-89,4]	83,3 IC95 [64,1-93,3]	72,4 IC95 [54,3-85,3]	83,3 IC95 [64,1-93,3]	83,3 IC95 [64,1-93,3]	83,3 IC95 [64,1-93,3]
VPN	100 IC95 [74,1-100]	92,3 IC95 [66,7-98,6]	100 IC95 [84,6-100]	92,9 IC95 [88,5-98,7]	100 IC95 [43,8-100]	83,3 IC95 [43,6-97]	100 IC95 [43,8-100]	83,3 IC95 [43,6-97]	100 IC95 [20,7-100]	83,3 IC95 [43,6-97]	83,3 IC95 [43,6-97]	83,3 IC95 [43,6-97]
Exactitud diagnóstica	82,1 IC95 [67,3-91]	82,1 IC95 [67,3-91]	71,8 IC95 [65,2-83,6]	84,6 IC95 [70,3-92,8]	80 IC95 [62,7-90,5]	83,3 IC95 [66,4-92,7]	80 IC95 [62,7-90,5]	83,3 IC95 [66,4-92,7]	73,3 IC95 [65,6-85,8]	83,3 IC95 [66,4-92,7]	83,3 IC95 [66,4-92,7]	83,3 IC95 [66,4-92,7]

Tabla 4.21. Validez Diagnóstica de la intención de tratamiento de ambas modalidades de imagen, CEUS y FDG-PET

2.4. Impacto Clínico

Una vez descritos los resultados de la intención de tratamiento de ambas modalidades de forma individual y de forma conjunta, vamos a describir los potenciales cambios que las técnicas de imagen introducen en el algoritmo terapéutico de forma individual y finalmente de forma conjunta, en relación con los cambios en el tratamiento que introdujeron con sus resultados respecto a la sospecha previa por otras modalidades de imagen (TC y US fundamentalmente).

2.4.1. Impacto clínico de la CEUS.

La CEUS por sí sola modificaría el tratamiento en un total de 11 pacientes. En cinco de ellos el cambio sería a nivel intramodalidad, modificando la actitud quirúrgica hepática basado en el número de metástasis diagnosticadas, ya que detectó en estos cinco pacientes más lesiones que los métodos convencionales de imagen.

En tres pacientes el cambio de modalidad en el tratamiento sería intermodalidad, evitando una cirugía innecesaria en relación con presencia de diseminación metastásica, identificando dos pacientes con adenopatías en hilio hepático y otra a nivel retroperitoneal. En otros tres pacientes caracterizó las lesiones como lesiones benignas en función de su comportamiento dinámico.

Por tanto la CEUS modificaría el tratamiento en el 28,2% de los pacientes, en cinco de ellos a nivel intramodalidad influyendo en la planificación quirúrgica y en los restantes seis evitando la cirugía bien por caracterizar lesiones benignas o bien por detectar diseminación a distancia en las estructuras adyacentes al parénquima hepático.

Si tenemos en cuenta tan solo los pacientes con enfermedad hepática (n=30), la CEUS modificaría el tratamiento en un total de 9 pacientes (30% del total), siendo la modificación intramodalidad en 5 pacientes (5/30, 16,6%) en los que detectó mayor número de metástasis de las que inicialmente se sospechaban, siendo la modificación a nivel intermodalidad en 4 pacientes (4/30, 13,4%) por los motivos descritos.

2.4.2. Impacto clínico de la FDG-PET.

La FDG-PET modificaría la actitud terapéutica en un total de 12 pacientes. En tres de ellos a nivel intramodalidad, detectando mayor número de metástasis hepáticas que las pruebas convencionales de imagen habían realizado. En nueve pacientes la modificación sería a nivel intermodalidad contraindicando la resección

hepática por existir diseminación a distancia en ocho de ellos y en otro paciente que no diagnosticó enfermedad hepática correctamente (fibrosis focal).

Por tanto, la modificación fundamental de la FDG-PET sería a nivel intermodalidad, evitando cirugías innecesarias debido a la diseminación metastásica o bien determinando ausencia de enfermedad.

Para el total de la muestra, modificaría la actitud terapéutica en el 30,7% (12/39) de la serie, evitando 9 cirugías innecesarias (9/39, 23,1% de la serie), ocho de ellas por diseminación de la enfermedad (8/39, 20,5% de la población estudiada).

Si consideramos sólo los pacientes con enfermedad hepática (n=30), la FDG-PET modificaría el tratamiento en un total de 11 pacientes (11/30, 36,6%), siendo la modificación a nivel intramodalidad en 3 pacientes (3/30, 10%) e intermodalidad en 8 pacientes (8/30, 26,7%), por las causas referidas.

2.4.3. Impacto clínico de ambas pruebas de forma conjunta.

Puesto que las modificaciones en el tratamiento derivadas de los resultados de ambas pruebas diagnósticas no siempre vinieron de la coincidencia en los mismos pacientes, de forma conjunta, la interpretación aditiva de los hallazgos de ambas modalidades de imagen modificó la actitud terapéutica en 16 pacientes de la serie (16/39, 41%).

En 5 pacientes la modificación fue a nivel intramodalidad repercutiendo en la planificación quirúrgica. Recordemos que en total se intervinieron 19 de los 21 pacientes inicialmente resecables (dos no lo hicieron por uno por creencias religiosas y otro por empeoramiento clínico; el otro paciente que se resecó, para un total de 20, fue una lesión benigna), por lo que el impacto de dichos hallazgos sobre los pacientes intervenidos por enfermedad hepática fue en el 26,3% de los pacientes con enfermedad hepática resecados.

Por otro lado en 11 pacientes ambas técnicas de forma conjunta evitaron la realización de una cirugía que no estaba indicada. Dos pacientes con lesiones focales de naturaleza y comportamiento benigno y un total de 9 pacientes con diseminación metastásica.

Si consideramos sólo los pacientes con enfermedad hepática (n=30), la modificación que ambas modalidades de imagen realizaron de forma conjunta en el tratamiento de los pacientes repercutió en 13 pacientes, lo que supuso un cambio en el tratamiento en el 43,3% de los pacientes con enfermedad hepática.

V. DISCUSIÓN

1. Introducción

Tras la irrupción de los medios de contraste ecográfico en el diagnóstico y caracterización de las lesiones hepáticas allá por la mitad de los años 90 y el posterior desarrollo de un hardware y software más avanzados, especialmente diseñados para el uso del contraste ecográfico (ecógrafos de última generación y métodos de imagen como el bajo índice mecánico), han aparecido múltiples series y estudios en la literatura que muestran las mejoras en la Sensibilidad y Especificidad de la CEUS respecto a la ecografía convencional en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática en pacientes con CCR. Estos avances han permitido alcanzar valores diagnósticos similares, si no superiores, a los de otras modalidades de imagen radiológica dinámica (CT y RM con contraste intravenoso) [115, 123, 125, 218].

En este mismo sentido, la FDG-PET ha demostrado sobradamente el papel que desempeña en el estudio de dichos pacientes, mejorando los valores de Sensibilidad y Especificidad de los procedimientos empleados habitualmente, CT y MR [115, 219-220]). Esta mejora ha condicionado un impacto favorable en el tratamiento de estos pacientes, produciendo un cambio en el manejo terapéutico de hasta 31,6% de los casos, tal y como muestra la revisión sistemática y meta análisis de Wiering [114].

La progresiva aparición de trabajos que contemplaban las aportaciones de ambos procedimientos de modo independiente no hizo más que acentuar la necesidad de alcanzar un diagnóstico preciso y veraz respecto a la presencia o no de enfermedad metastásica hepática, mediante una adecuada caracterización de las lesiones. Del mismo modo se comenzaron a replantear las circunstancias o criterios bajo los que una intervención quirúrgica pudiera quedar contraindicada por la presencia de enfermedad diseminada. Estos hechos nos invitaron en su momento a revisar el protocolo diagnóstico y de seguimiento de pacientes diagnosticados y tratados de CCR, y someter a estudio las dos pruebas de imagen evaluadas en la presente Tesis Doctoral (CEUS y FDG-PET).

Hasta la fecha actual no hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que compare, evalúe y aúne en el mismo estudio ambas técnicas diagnósticas, por lo que nos pareció de gran interés sumar las ventajas de cada una de ellas por separado para incrementar el impacto clínico que ambas pruebas de forma conjunta puedan aportar en la toma de decisiones en la práctica habitual con pacientes afectos de CCR. En este sentido se planteó como un Proyecto de Investigación y ha sido financiado parcialmente por el Instituto Carlos III (FIS 06/1783).

2. Aspectos metodológicos

2.1. Diseño del estudio.

El diseño del estudio ha sido un estudio observacional como serie de casos prospectiva y estimación de validez de métodos diagnósticos. En este punto es importante resaltar que el objetivo principal del trabajo de investigación no ha sido tanto la comparación de la Validez Diagnóstica de ambas modalidades de imagen, como el impacto clínico que tendría su inclusión de forma secuencial en el algoritmo diagnóstico de pacientes en seguimiento por CCR tratado. Aún así, la estimación de los parámetros de Validez Diagnóstica, tanto para la enfermedad hepática como extrahepática, nos han servido para mostrar las ventajas que aportan la CEUS y la FDG-PET en la planificación quirúrgica y en la determinación de resecabilidad de las lesiones respectivamente, tal y como se expondrá posteriormente. Si bien este planteamiento inicial nos permitió el diseño metodológico más adecuado para el estudio de ambos procedimientos, en el transcurso de este trabajo hemos descubierto la dificultad que dicha comparación entraña, propia del fundamento de uso de cada prueba y la ubicación de las mismas en el algoritmo diagnóstico habitual.

Por otra parte, se ha pretendido que el diseño del estudio se asemeje en lo posible a lo que en la práctica diaria realizan los distintos especialistas que abordan de forma conjunta el diagnóstico y seguimiento de los pacientes tratados por carcinoma colorrectal, por lo que el presente trabajo de algún modo garantiza reproductibilidad y factibilidad, siendo por tanto el método empleado y los resultados obtenidos fiel reflejo de lo que nos encontramos en la práctica diaria.

La ausencia de una aleatorización previa para la adjudicación de cada paciente a uno u otro procedimiento (todos han sido estudiados con ambas pruebas), ha determinado que nuestro diseño esté limitado en su Validez Externa, con la imposibilidad de inferir estimadores de incidencia o prevalencia partiendo de sus resultados, ni de extrapolar de forma absoluta los parámetros de Validez Diagnóstica a la población general.

2.2. Población.

Los criterios de inclusión y el ámbito geográfico (pacientes adscritos a la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital “Virgen de las Nieves”, de Granada) han condicionado las características de la población objeto de nuestro estudio. Se ha partido de la sospecha clínica de la presencia de metástasis hepáticas, bien analítica o bien por otra modalidad de imagen, en pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma colorrectal. Se excluyeron pacientes que presentaron una segunda

neoplasia, así como las exploraciones de CEUS y FDG-PET en las que las circunstancias clínicas no estaban bien definidas.

Así pues, podemos considerar que nuestra población es relativamente restringida y homogénea. El hecho de que nuestro Hospital sea centro de referencia de tercer nivel para Andalucía Oriental ha propiciado que se incluyan pacientes de otros centros hospitalarios (Hospital Comarcal de Baza) y esto pudiera dar lugar a un aumento de la heterogeneidad de la serie. No obstante, este hecho no ha sido tal, ya que el protocolo diagnóstico para todos los pacientes ha sido el mismo, consensuado y dirigido por el Comité de tumores del tracto digestivo del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”, siendo por tanto los medios diagnósticos y pautas de seguimiento las mismas para todos los pacientes.

En base a los resultados obtenidos, la prevalencia de enfermedad hepática en nuestra serie ha sido del 76,9%, cifra que podríamos considerar relativamente alta. Esta elevada prevalencia podría obedecer a dos motivos fundamentales. El primero de ellos es que, *a priori* y derivada de los estrictos criterios de inclusión aplicados, nuestra población posee una elevada probabilidad de presentar diseminación hepática debido a que se trata de pacientes con sospecha de recurrencia tumoral hepática en base a criterios clínicos, analíticos o de imagen. El segundo motivo viene determinado por una elevada proporción de estadios IV al inicio del estudio (16/39). De cualquier forma, en dichos pacientes las lesiones metastásicas fueron tratadas inicialmente (en la mayoría de los casos con metastasectomía o bien con quimioterapia y respuesta terapéutica completa), por lo que las metástasis que desarrollaron fueron a lo largo del seguimiento, existiendo no obstante un riesgo mayor de recurrencia tumoral en dicha subpoblación.

Cabe indicar que esta prevalencia de enfermedad metastásica pudiera considerarse “variable” en el transcurso de nuestro estudio. De este modo al inicio del mismo sólo un 41% de los pacientes estudiados mostraron metástasis hepáticas. El seguimiento de la cohorte mostró diferencias en la proporción de lesiones de nueva aparición para el subgrupo de pacientes en estadio IV (en los que un 81,2% acabaron desarrollando metástasis) frente a los pacientes en estadios inferiores (en las que ocurrió en el 73,9%). Datos similares se encuentran en los trabajos publicados en la literatura [114, 221-223]. Consecuencia de todo lo anterior es que la muestra obtenida pudiera ser considerada relativamente restrictiva. Sin embargo, es un fiel reflejo de lo que los especialistas clínicos se encuentran en su quehacer habitual. Estas características muestrales plasman de una forma muy real las dificultades que en ocasiones la Unidad de Cirugía Colorrectal y el Comité de tumores del tracto digestivo viene encontrando en la práctica diaria para la toma de decisiones, evidenciando situaciones no concluyentes y en ocasiones contradictorias. Fue esta propia problemática asistencial la que en su día determinó el abordaje sistemático del estudio

de ambos procedimientos bajo la hipótesis de que aunar las ventajas diagnósticas que tienen de forma independiente la CEUS y la FDG-PET permitiría la elaboración de un protocolo diagnóstico que ayudara a tomar y mejorar la adecuada decisión clínica/terapéutica.

Con todo ello, la prevalencia en nuestra serie no difiere en modo significativo con lo descrito en otros trabajos con diseño similar al nuestro [189, 195, 202, 224-225]. En cierta medida, esta similitud aporta coherencia a los resultados y coincide con los hallazgos descritos en la literatura previa acerca del desarrollo de metástasis hepáticas en pacientes diagnosticados y tratados de CCR. Por tanto, podría considerarse que esta prevalencia sería la esperada en un subgrupo de población similar al estudiado.

Como se expondrá posteriormente, el hecho de tener una prevalencia tan alta determina una elevada probabilidad pre-test para ambos procedimientos y condiciona de modo determinante la estimación de los parámetros de Validez Diagnóstica calculados.

2.3. Intervalos temporales.

Los intervalos temporales pueden suponer una fuente de sesgo que condicionen los resultados obtenidos, como son el intervalo de tiempo entre ambas pruebas diagnósticas, el intervalo de tiempo entre las pruebas de imagen y la cirugía y el intervalo libre de enfermedad.

La imposibilidad de que ambas pruebas de imagen se hayan realizado en el mismo día ha dado lugar a un distanciamiento entre exploraciones que ha podido influir en cierto modo en los parámetros de Validez Diagnóstica de la CEUS y la FDG-PET. El intervalo medio de tiempo entre la CEUS y la FDG-PET fue de 19,1 días. Este intervalo temporal ha podido contribuir a que los valores de Sensibilidad de la CEUS sean mayores, puesto que en la mayoría de las ocasiones (30 de 39 pacientes), la FDG-PET se realizó con anterioridad a la CEUS. Si bien nuestra intención inicial fue la de realizar ambas pruebas con una diferencia temporal de una semana (5-7 días), el hecho de que se haya tratado de un estudio clínico no se ha visto exento de la problemática organizativa entre servicios y especialidades, existiendo otras dificultades causadas por diferentes motivos que afectan tanto al paciente como a la gestión de las agendas de los departamentos tanto diagnósticos como clínicos. Siendo cierto este dato, no le resta veracidad a los resultados puesto que estas circunstancias son las que habitualmente nos encontramos en la práctica diaria. Aún así, este intervalo medio es menor que la mayoría de los trabajos publicados en el metaanálisis

de Wiering [114] donde los tiempos medios inter-exploraciones de distinta modalidad oscilaban entre las cuatro y las ocho semanas.

Del mismo modo, el intervalo entre ambas modalidades de imagen y la cirugía ha podido influir en los valores de Validez Diagnóstica, infraestimando la Sensibilidad de los mismos. Para la CEUS fue de 45,4 días (DE: 23,4; IC₉₅: 35,7-55) y para la FDG-PET de 56 días (DE 22,174; IC₉₅: [46,8-65,1]).

2.4. Método de estudio y protocolo de estudio.

Las condiciones en las que se han realizado ambas modalidades diagnósticas, detalladas en el apartado de Material y Métodos, no difieren en modo significativo de las que habitualmente se emplean en la práctica diaria en los servicios de Radiodiagnóstico y de Medicina Nuclear, tanto para ecografía con contraste (CEUS) como para la FDG-PET, por lo que este hecho de nuevo aporta reproductibilidad, factibilidad y realidad a los resultados obtenidos en nuestra serie.

El hexafluoruro de azufre (SonoVue®) utilizado en la CEUS se ha empleado conforme a las indicaciones y modo de empleo dictados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siendo el estudio de las lesiones focales hepáticas una de sus principales indicaciones [226], habiendo quedado demostrada su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad metastásica hepática en pacientes con CCR [124-125].

En cuanto a la interpretación de los resultados, se ha realizado en base a lo descrito en la literatura acerca del comportamiento de las lesiones focales hepáticas, destacando la guía de práctica clínica de la EFSUMB (*European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*) [159, 227].

No obstante, y al ser la ecografía una técnica explorador dependiente, podría existir un sesgo en la interpretación de los resultados debido a la susceptibilidad inherente a que los hallazgos observados sean o no apreciados y correctamente interpretados por el explorador. Este hecho también nos llevó a decidir que las CEUS de los pacientes del estudio las realizara un solo ecografista, en el intento de disminuir la variabilidad atribuible a la subjetividad del factor humano, asumiendo que los resultados obtenidos pudieran perder cierto grado de reproductibilidad debido a que en la práctica diaria y en la práctica totalidad de los Servicios de Radiodiagnóstico son varios los Radiólogos que se dedican indistintamente al estudio de estos pacientes. Como consecuencia de todo lo anterior podríamos afirmar que el que todas las exploraciones ecográficas hayan sido realizadas por un solo explorador refuerza la Validez Interna, limitando en cierto modo la Validez Externa de los resultados.

Los estudios que utilizan la FDG-PET de igual forma se han realizado conforme a las condiciones técnicas y de preparación estándar para la realización del mismo, tanto para esta como para el resto de las indicaciones [138, 228-229].

La interpretación de los resultados de la FDG-PET, se realizó bajo dos criterios: uno visual y otro semicuantitativo. Dichos criterios no están exentos de imperfecciones, pero de igual forma creemos que son consistentes puesto que al haber sido realizada por un único Médico Nuclear, en caso de producirse un posible infra o supradiagnóstico, sería de forma aleatoria y en ambas direcciones. Creemos por tanto que el efecto en los resultados puede considerarse despreciable. Aún así, al igual que para la CEUS, las consecuencias de que las exploraciones hayan sido realizadas por un solo explorador serían aplicables aquí para la FDG-PET.

Las condiciones de doble ciego se han respetado en todos los pacientes, lo que minimiza el riesgo de que exista un sesgo de interpretación al conocer un explorador el resultado de la otra exploración (CEUS o FDG-PET).

2.5. Del método de análisis.

Las variables incluidas en el estudio fueron inicialmente muy numerosas, ya que el planteamiento inicial por nuestro equipo de trabajo fue muy ambicioso. Se incluyeron en la recogida de datos las variables necesarias para obtener los datos epidemiológicos de la población, características del tumor primario, fechas de realización de las exploraciones y variables resultado que condujeron a la estimación de los parámetros de Validez Diagnóstica. De igual forma, se obtuvieron las variables en relación con el tipo de intervención inicial, existencia y tipo de tratamientos concomitantes (quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, radioterapia), variable respuesta a tratamiento, pruebas convencionales de imagen y resultados durante el seguimiento, marcadores tumorales, etc. Si bien el abordaje inicial fue exhaustivo, tras el análisis de las distintas variables, no todas han mostrado tener la misma importancia en la interpretación de los resultados de Validez Diagnóstica de ambas modalidades de imagen.

Tras el análisis de los datos sí nos hemos planteado la falta de información referente a la existencia o no de tratamiento previo y su protocolo (ya sea cirugía, quimioterapia o radioterapia), dado que la existencia del mismo puede influir tanto en la actividad metabólica del hígado (con repercusiones sobre la imagen con ^{18}F -FDG) como en el patrón dinámico vascular de las lesiones (con repercusiones sobre el comportamiento sonográfico). Esta circunstancia pudiera derivar en una disminución de la Validez Interna de los resultados obtenidos. Si bien dichos aspectos no han sido contemplados en nuestro trabajo, su influencia ha sido previamente descrita por otros

autores y es sabido que ambas técnicas pueden verse influenciadas por la misma [156, 230].

Otro aspecto no abordado ha sido las distintas posibilidades que muestra la variable sospecha clínica y la posible influencia que pudiera tener en la probabilidad pre-test de presentar la enfermedad, parámetros que influyen en la Validez Externa (VPP y VPN). Acorde a la opinión de la mayoría de grupos, como el de Fong [81, 189, 231-232], nuestra población podría considerarse homogénea y perteneciente a la clasificación de pacientes de “alto riesgo” según scores propuestos entre otros por dicho grupo, en los que se tienen en cuenta factores clínicos, analíticos y de imagen que hacen que la probabilidad pre-test de presentar recurrencia sea elevada. Es decir, en los pacientes de nuestra serie partimos de la sospecha fundada de la existencia de metástasis hepáticas en pacientes con CCR, bien sea clínica, analítica o de imagen, supuestos en los que el uso tutelado de la FDG-PET tiene admitido su uso por la AETSA, con las posibles influencias de esta selección en la Validez Externa del estudio [183].

3. Resultados

3.1. Introducción.

En los pacientes con un diagnóstico *de novo* de CCR, entre el 20-25% de los casos tendrán enfermedad hepática detectable en el momento del diagnóstico y cerca del 40-50% desarrollarán metástasis hepáticas tras la resección del tumor primario, con más frecuencia en los tres primeros años de seguimiento [77-78].

La resección quirúrgica es el único tratamiento que puede curar y quizás el que mejore en mayor grado la supervivencia a largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas secundarias a CCR. Se han descrito períodos libres de enfermedad de hasta 20 años y las tasas de supervivencia a 5 años se sitúan en torno al 25-30% [233-236].

La detección precisa y precoz de las metástasis hepáticas, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, es muy importante y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. La evaluación precisa del número, tamaño, localización y relaciones anatómico vasculares de las metástasis es obligatoria para poder identificar aquellos pacientes que van a ser subsidiarios de seguir tratamiento quirúrgico, para su correcta planificación y para establecer el pronóstico de los casos irresecables que recibirán tratamiento médico. Por otro lado la detección de pacientes con enfermedad extrahepática, dependiendo de su extensión y localización, podrá evitar cirugías innecesarias y permitirá una mayor adecuación del tratamiento, disminuyendo la morbilidad y el gasto sanitario.

Las principales técnicas de imagen que disponemos en la actualidad para el diagnóstico de las metástasis hepáticas son la exploración convencional con ultrasonidos (US) o con contraste (CEUS), la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones con F-18 fluoro-deoxi-glucosa (FDG-PET) y la resonancia magnética (RM). En nuestra Comunidad Autónoma dichas pruebas se realizan de acuerdo al Proceso Asistencial Integrado Cáncer Colorrectal, elaborado por profesionales del SAS [67].

Si bien el objetivo fundamental del presente trabajo es determinar el impacto clínico que tendría el empleo secuencial de la CEUS y la FDG-PET en el algoritmo diagnóstico de pacientes tratados y en seguimiento por CCR, la determinación de los valores de Validez Diagnóstica para ambas pruebas de imagen ha sido paso previo para determinar el impacto clínico.

3.2. Prevalencia pre-test: incidencia sobre los resultados de VD.

Ya se ha comentado anteriormente el efecto que puede tener la existencia de una elevada prevalencia de enfermedad metastásica hepática elevada. Al respecto, un aspecto a resaltar es que no es posible determinar sin sesgos la Exactitud Diagnóstica de ambos métodos como consecuencia de la planificación y características del estudio, puesto que la selección de los pacientes está realizada con una elevada sospecha de presentar metástasis hepática (alta probabilidad pre-test), bien sea por la clínica, analítica o por pruebas de imagen. Esta selección de casos conduce a una sobrerrepresentación de los hallazgos positivos (tanto VP como FP) con la consecuente sobreestimación de la Sensibilidad e infraestimación de la Especificidad, influyendo en la Validez Externa de la prueba (VPP). Sin embargo, en una población “sesgada” como la nuestra consideramos que sí es apropiada dicha selección, ya que el propósito es determinar el Impacto que supone añadir estas modalidades de imagen de forma secuencial y conjunta al algoritmo diagnóstico/terapéutico de los pacientes en seguimiento por CCR, demostrando la adecuación de los test en el contexto clínico propiciado. Como ya se ha comentado, el hecho de haber obtenido una prevalencia elevada de enfermedad metastásica hepática (76,9%) es coherente con la descrita en la literatura y quiere ser fiel reflejo de lo que nuestros clínicos se encuentran habitualmente en la práctica diaria [114-115].

3.3. Estándar de referencia. Sesgo de verificación.

En el contexto de un diseño que permite la estimación de validez de procedimientos diagnósticos, el presente trabajo adolece de un sesgo adicional que consiste en la existencia por un lado de un doble criterio de referencia (“gold estándar”) y por otra, de la imperfección de uno de ellos.

Siempre que ha sido posible (20/39 pacientes) se ha considerado como criterio de referencia el resultado procedente de la muestra histopatológica, bien mediante el propio acto quirúrgico con pretendida intención curativa, o mediante procedimientos invasivos de diagnóstico (IOUS: 5/39). En el resto de los pacientes (14/39), considerados irresecables o con ausencia de enfermedad, el criterio de certeza lo ha constituido la propia evolución clínica e iconográfica del paciente. Si bien este criterio de certeza podría considerarse como válido, evidentemente es imperfecto tanto desde el punto de vista médico como científico, principalmente porque se rompe el principio de independencia toda vez que el resultado de cualquiera de los procedimientos testados forma parte a su vez del criterio de certeza final (véase más adelante en este apartado).

El diseño metodológico empleado nos ha permitido evaluar la aparición y desarrollo de recurrencia hepática y extrahepática al disponer de un período de seguimiento suficiente (27,9 meses de media en los pacientes en los que el seguimiento clínico fue el estándar de referencia) para valorar la evolución de la enfermedad y la posible aparición de lesiones hepáticas en la progresión natural de la enfermedad. Como se indicó previamente, entre el 40-50% de los pacientes desarrollarán diseminación hepática tras el tratamiento del tumor primario y la mayoría de ellos lo harán en los dos o tres primeros años tras el diagnóstico [77-78]. Por tanto, la amplitud de dicho intervalo de seguimiento nos ha permitido estudiar la evolución de la enfermedad que tiene un relativo largo período de latencia.

Continuando con los posibles sesgos en que hayamos podido incurrir con este diseño metodológico, nos hemos encontrado con un aspecto que podría resultar dificultoso y complejo en cuanto a la determinación de los valores de Sensibilidad y Especificidad en el análisis por lesión. Se podría plantear un sesgo con la verificación de los hallazgos de imagen o bien de la consistencia de los métodos de referencia [237]. Al respecto, no es ético desde el punto de vista práctico realizar cirugía a los pacientes negativos para comprobar la ausencia de enfermedad. En los pacientes positivos y resecables nadie duda de la indicación quirúrgica que conllevará la confirmación histológica. El problema reside en los pacientes positivos no resecables (en función de parámetros clínicos, analíticos o de imagen), en los cuales tampoco sería ético realizar intervenciones quirúrgicas para llevar a cabo la comprobación de los hallazgos de imagen. Esta circunstancia dará lugar a que los propios métodos diagnósticos (en este caso la FDG-PET y la CEUS) en ocasiones sean en parte “sus propios criterios de referencia”, cuando no existan alternativas más sensibles para detectar presencia de enfermedad, sobre todo en localizaciones asintomáticas o no detectables mediante otras técnicas de imagen, por lo que los valores de Sensibilidad obtenidos serán mayores. De igual forma, la Especificidad puede ser sobreestimada ya que no es posible verificar todas las localizaciones en pacientes con enfermedad diseminada.

Sería deseable que el criterio de referencia histopatológico fuera el único “gold estándar” en la evaluación de una modalidad diagnóstica, pero esto podría dar lugar a otro sesgo de verificación [238]. En el caso en el que los pacientes tuvieran evidencia clínica y por imagen de recurrencia tumoral es habitual, cuando la presentación es única, que sean comprobados histopatológicamente. Si excluimos del estudio las lesiones en localizaciones no verificables, entonces se reducen los valores de Sensibilidad. Tal y como aconsejan Begg y McNeill [238], para reducir este sesgo de verificación, se incluyen lesiones que tienen como “gold estándar” el seguimiento clínico. Por tanto, el hecho de disponer de tres “gold estándar” en nuestra serie (AP, IOUS y seguimiento clínico), no siendo ninguno de ellos perfecto, contribuye en cierta medida a compensar en sus diferentes tendencias este sesgo de verificación. No obstante, en caso de estar presente dicho sesgo de verificación, lo hace de forma sistemática afectando a ambas modalidades por igual (CEUS y FDG-PET) y en la misma dirección, por lo que el efecto sobre los resultados, a nuestro juicio, adquiere un valor marginal.

3.4. Validez Diagnóstica. CEUS.

La CEUS ha sido objeto de múltiples y recientes estudios que muestran su utilidad en la caracterización de lesiones focales hepáticas [156, 171, 239-243], así como en el estudio de la enfermedad metastásica hepática [162, 218, 244-247], y en particular, en pacientes con CCR [124-125, 248]. Aunque las técnicas y el medio de contraste puedan diferir en los diferentes estudios, los patrones de realce contrastado descritos según la naturaleza benigna o maligna de la lesión son similares [159, 171, 249-250]. La utilidad de la ecografía con contraste en la detección de lesiones hepáticas ha sido evaluada en estudios clínicos [244, 247, 250-253] y aprobada en las guías de práctica clínica de la EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) [159].

En pacientes con enfermedad maligna conocida, la correcta detección y caracterización de las lesiones metastásicas hepáticas tiene consecuencias terapéuticas y pronósticas importantes. La ecografía convencional es la modalidad de imagen comúnmente utilizada en estos pacientes. Sin embargo tiene una baja Sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas si la comparamos con la TC con contraste intravenoso y la RM [134, 167]. La mayoría de las metástasis hepáticas son hipocogénicas y bien definidas en el estudio basal ecográfico, mientras que la detección de las lesiones menores de 1 cm o isoecogénicas plantean dificultades y la diferenciación entre lesión benigna y maligna puede llegar a ser imposible con la ecografía convencional. El uso de contrastes basados en microburbujas en ecografía y las técnicas de imagen específicas ha aumentado la exactitud diagnóstica de la

ecografía en el estudio hepático. Los contrastes para ecografía aprobados para el diagnóstico por imagen en el hígado son el *Levovist*[®] y el *SonoVue*[®], siendo éste último el utilizado en nuestra serie. La clave diagnóstica del procedimiento será el comportamiento de la lesión en las fases portal y tardía o de equilibrio, en las que las metástasis experimentan un lavado vascular y son detectadas como lesiones hipoecogénicas en un parénquima hepático homogéneo [156, 239, 241, 254]. La detección de metástasis hepáticas se mejora sustancialmente por la CEUS comparada con la ecografía convencional [218, 254] obteniendo en la serie de Quiaia [123] valores de Sensibilidad y Especificidad del 83% y 84% respectivamente, siendo la Sensibilidad para la ecografía convencional del 40% y la Especificidad del 63%. En dicha serie no se apreciaron diferencias significativas respecto a la TC con contraste intravenoso (Sensibilidad y Especificidad del 89%). Dicha mejora en la Sensibilidad y Especificidad es algo menor en estudios como el de Chami [243], alcanzando la CEUS el 68,7% y 67% respectivamente, atribuidos por el autor al estándar de referencia utilizado, que en su caso fue la histología, mientras que en la mayoría de los estudios fueron las pruebas de imagen (CT y MR).

Los parámetros de Validez Diagnóstica obtenidos en nuestra serie son similares a los descritos en la literatura, tanto en el análisis por lesión (S=88,2%; E= 83,3%) como en el análisis por paciente (S= 100%; E= 88,9%) [124-125, 248].

Los Falsos Negativos obtenidos en el análisis por lesión (FN=8/68) fueron todos en lesiones menores de 1 cm. Es conocido el factor limitante que supone el tamaño de las lesiones en el diagnóstico ecográfico, si bien el uso de contraste intravenoso mejora su detección. Muestra de ello es que el valor obtenido para la Sensibilidad en lesiones con un tamaño mayor a 5 mm alcanzó el 89,2%, siendo detectadas todas las lesiones mayores de 1 cm (S= 100%). Este aspecto queda plasmado también en que existe una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño medio de las lesiones no detectadas (FN) que fue de 6,5 mm y las lesiones detectadas (VP) que fue de 22,7 mm.

Cabría plantear que los parámetros de Validez Diagnóstica obtenidos pudieran carecer de cierta consistencia al no disponer en todas las lesiones de un estándar de referencia consistente y perfecto como es el análisis histopatológico, que se obtuvo en 43 de las 68 lesiones. Pues bien, si tenemos en cuenta tan sólo ese grupo de lesiones (n=43), la Sensibilidad obtenida para la CEUS fue del 90,2%, resultado similar al descrito para el conjunto de las lesiones, hecho que refuerza la Validez Interna de la exploración y su aplicabilidad clínica (Validez Externa).

Asimismo, la detección ecográfica de las lesiones hepáticas se verá influenciada por condicionantes dependientes del operador [255] y del paciente. La profundidad en la localización de las lesiones y la apariencia de las mismas en el modo convencional (*B-Mode*) influyen sobremanera en la detección de las mismas. El infradiagnóstico

puede estar relacionado de igual forma con la ecoestructura de la lesión. Las lesiones que se comporten como hiperecogénicas en el estudio basal, como algunas metástasis del carcinoma colorrectal, puede ocurrir que no aparezcan como áreas hipoeecogénicas tras la administración del contraste debido a que el brillo ecogénico pueda producir artefactos de alta señal en el modo de imagen de bajo índice mecánico previo a la inyección [243].

Aún así, la no detección de estas metástasis no tuvo influencia alguna en el análisis por paciente, puesto que se trataron de pacientes que además de esas lesiones no detectadas presentaron otras que sí lo fueron.

En cuanto a los dos Falsos Positivos, ambos estuvieron en relación con zonas de fibrosis focal en pacientes con esteatosis hepática. Si bien el comportamiento hipovascular en las fases portal y tardía es muy sugerente de que se trate de una lesión maligna, existen otras lesiones que se comportan como hipoeecogénicas: lesiones benignas, como los hemangiomas atípicos y las zonas de esteatosis focal; áreas de hígado normal en el contexto de una esteatosis; tejido fibroso resultado del tratamiento quimioterápico de las metástasis preexistentes. Los cambios en la microvasculatura y el cambio en la impedancia entre las áreas hipoeecogénicas y el parénquima adyacente pueden justificar que dichas lesiones aparezcan como hipoeecogénicas en la fase portal tras la administración del contraste [243], induciendo su errónea consideración como lesiones tumorales.

No obstante, esta situación sólo tuvo repercusión en uno de los casos al realizar el análisis por paciente, siendo intervenido cuando no presentaba enfermedad hepática. De todas formas, en el contexto clínico en el que estamos, con una alta probabilidad pre-test de presentar diseminación hepática, pensamos que es preferible asumir las consecuencias derivadas de un diagnóstico Falso Positivo que de un Falso Negativo.

En cuanto al diagnóstico de las lesiones benignas y la Especificidad obtenida (83,3%), creemos que nuestro estudio presenta una clara limitación que hace que este dato no sea del todo veraz. Viene dado por el planteamiento inicial y la metodología empleada en la descripción de los hallazgos en el informe radiológico, así como en la recogida de los datos, centrados ambos en la presencia o no de enfermedad metastásica hepática, no tanto en la exhaustiva descripción de todos los hallazgos radiológicos, por lo que pensamos que puede existir un infradiagnóstico de lesiones benignas, al no haber sido descritas o recogidas en la elaboración del registro todas las lesiones hepáticas.

Otro aspecto en el que la CEUS añade una información muy valiosa para una adecuada planificación quirúrgica es el grado de concordancia entre la localización de

las metástasis descrita en la exploración ecográfica y la localización real de la lesión, atribuida finalmente en el acto quirúrgico por el cirujano. En nuestra serie, un 92,6% de las lesiones fueron correctamente localizadas.

La correlación de los hallazgos ecográficos con el espécimen patológico depende fundamentalmente del análisis del cirujano. El riesgo de error en la localización existe en cualquier estudio que pretenda comparar una modalidad de imagen con los hallazgos quirúrgicos y en particular puede ser más elevado en la ecografía debido a su operador dependencia y que su reproductibilidad puede ser limitada. Este riesgo es mayor aún cuando coexisten múltiples lesiones metastásicas en el mismo paciente. De hecho, de las seis lesiones no correctamente localizadas en el presente estudio, en cinco casos los pacientes presentaban tres o más metástasis, con la dificultad añadida de adjudicar y hacer coincidir cada lesión descrita por el radiólogo y la encontrada por el cirujano. Aún así, en cinco casos el error vino por situar la lesión en un segmento adyacente al que finalmente estuvo localizada, siendo por tanto un error “explicable” dada la ausencia de un límite ecográfico claro entre segmentos hepáticos, existiendo zonas de parénquima que puedan ser atribuidas tanto a un segmento como a otro contiguo. No obstante este riesgo de falta de correlación en la localización se puede minimizar utilizando diversos descriptores. El esquema utilizado en la localización de las lesiones en el parénquima hepático está basado en la anatomía segmentaria de Couinaud [145, 212]. Otro descriptor radiológico que disminuye de igual forma la posibilidad de error en la localización de las metástasis en el hígado es la relación que tiene la lesión con los grandes vasos.

En el análisis por paciente, la CEUS ha mostrado, al igual que en otros estudios de la literatura, una Sensibilidad elevada en la clasificación de un paciente como enfermo (presenta enfermedad hepática) o sano (libre de metástasis hepáticas). Detectó a todos los pacientes que presentaron lesiones hepáticas ($S=100\%$), clasificando tan sólo a un paciente como enfermo cuando en realidad no lo fue ($FP=1$), al interpretar como metastásica una lesión que finalmente fue una zona de fibrosis focal, ya comentada. Este valor de Sensibilidad es mayor que los descritos en los tres estudios recogidos en la literatura que estiman la Validez Diagnóstica de la CEUS mediante análisis por paciente. A nuestro juicio, en el estudio de Larsen [125] la Sensibilidad obtenida ($S=79,6\%$) está fuertemente condicionada por la población estudiada, al incluir pacientes en seguimiento rutinario sin sospecha de presentar enfermedad hepática, y por tanto con una probabilidad pre-test de presentar enfermedad hepática inferior a nuestro estudio o a las series de Konopke [252] y Dietrich [256] en donde existía una elevada sospecha de que los pacientes presentarían lesiones hepáticas antes de realizar la exploración ecográfica. Aún así, la Sensibilidad estimada en nuestra población es discretamente superior a dichas series: Konopke ($S=86\%$) y Dietrich ($S=91,2\%$), lo cual se podría atribuir a que nuestro tamaño muestral

es considerablemente inferior a las mismas (100 y 131 pacientes respectivamente frente a los 39 pacientes reclutados en nuestra serie).

Si bien no puede ser documentado metodológicamente, nuestra impresión es que la Sensibilidad ofrecida por la CEUS en nuestro trabajo también ha estado condicionada por la “operador dependencia” de la técnica, ya que en el caso de nuestro estudio ha sido realizado por un solo ecografista con 25 años de experiencia y de elevado nivel científico técnico. Este hecho se ve avalado por un muy reciente estudio publicado por Quaiá et al (enero 2010) donde ponen de manifiesto que la capacidad diagnóstica de la CEUS es dependiente de la experiencia del explorador [255]

3.5. Validez Diagnóstica. Tomografía por emisión de positrones con FDG (FDG-PET).

La aparición de la imagen metabólica ha supuesto un gran avance en el diagnóstico clínico y oncológico. Es bien sabido que las alteraciones metabólicas presentes en los procesos tumorales se presentan de forma más temprana que las alteraciones anatómicas o estructurales que necesitan cierto transcurso de tiempo para que la alteración morfológica sea apreciable. Clásicamente, el diagnóstico oncológico se ha basado en técnicas de imagen convencionales basadas en dicha caracterización morfológica. Disponer de procedimientos fundamentados en la actividad metabólica permite hoy en día realizar un diagnóstico más precoz que con las técnicas de imagen convencionales. El hecho de que la mayoría de dichas técnicas son de las denominadas “de cuerpo completo”, añade además la ventaja de un rastreo corporal completo, permitiendo el diagnóstico de enfermedad a distancia.

Así pues, en la era de la medicina basada en la biología molecular, las técnicas de diagnóstico pueden dar un paso adelante en la incorporación de información basada en las alteraciones metabólicas. La FDG-PET es capaz de diagnosticar la presencia de malignidad detectando el incremento de actividad metabólica que se produce en las células tumorales [174, 257]. Es una técnica no invasiva que puede proporcionar dicha información metabólica representando un notable avance con respecto a las técnicas de diagnóstico convencionales, ya que el diagnóstico por imagen dedicado al estudio “in vivo” de los procesos metabólicos aporta una dimensión nueva en la caracterización de la enfermedad y añade información clínica de gran utilidad [258].

La FDG-PET es una técnica de imagen diagnóstica altamente precisa que en pacientes con neoplasias de otros orígenes ha demostrado ser capaz de detectar enfermedad neoplásica subclínica [259]. El empleo de criterios metabólicos supone

una ventaja clínica frente a las técnicas de diagnóstico por imagen radiológica, cuyos criterios son morfológicos [115, 134].

El objetivo de la estadificación preoperatoria de pacientes con CCR candidatos a resección de la enfermedad metastásica hepática es obtener una adecuada selección de pacientes subsidiarios de realizar una resección con intención curativa, evitando cirugías innecesarias. El candidato ideal para intervención quirúrgica debiera tener lesiones hepáticas anatómicamente resecables y no presentar diseminación de la enfermedad. La enfermedad extrahepática ha sido tradicionalmente evaluada mediante las técnicas de imagen estructural (CT de tórax y abdomen). La resecabilidad de las lesiones hepáticas se ha evaluado mediante US o estudios dinámicos mediante CT y MR. Sin embargo, estos métodos convencionales no acaban de evitar laparotomías innecesarias que se llegan a realizar hasta en una tercera parte de los pacientes que presentan enfermedad extrahepática o lesiones irresecables y que son descubiertas de forma inesperada en el acto quirúrgico [78, 260-262].

La tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes con metástasis hepáticas de CCR aparentemente aisladas que son resecadas con intención curativa oscila entre el 25-35% [78, 260-261, 263]. Las tasas de recurrencia descritas en el primer año tras la resección curativa ascienden hasta el 40% de los casos. Este aspecto, junto con los datos de supervivencia descritos, implica la presencia de metástasis inesperadas que no fueron detectadas en la cirugía o mediante los métodos diagnósticos empleados en la estadificación prequirúrgica [78, 260-262].

En el caso del carcinoma colorrectal (CCR) la FDG-PET ha mostrado su utilidad en diversos escenarios clínicos, como son la detección de lesiones premalignas [264], en el screening de dicha enfermedad [265], en el diagnóstico del CCR primario [186, 209, 266-267], como método diagnóstico funcional utilizado de forma habitual en la estadificación de CCR [209, 268-271], pero sobre todo son la recurrencia tumoral y el estudio de enfermedad metastásica los que abarcan más estudios realizados [195, 210, 219, 224-225, 269, 272-273].

El primer estudio disponible en la literatura que abordó la detección de metástasis hepáticas de CCR fue llevado a cabo por Yonekura [274], poniendo de manifiesto el marcado aumento focal de actividad metabólica en tres pacientes diagnosticados previamente de metástasis hepáticas. Desde entonces ha existido una creciente difusión en la literatura científica del papel de la FDG-PET en este contexto, lo que ha facilitado la síntesis de dicha información en forma de metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura, incluyendo el desarrollo de estudios aleatorizados que de algún modo han consolidado en forma de consenso las mejoras en los parámetros de Validez Diagnóstica de la FDG-PET respecto a las modalidades de imagen tradicionales [114-115, 134].

Dado que la estimación de la Validez Diagnóstica de la FDG-PET en el contexto clínico que nos atañe es uno de los objetivos de este trabajo, nos permitimos ciertas reflexiones antes de proseguir con la discusión de nuestros resultados en este menester.

Al igual que todos los trabajos de investigación basados en la clínica, el nuestro no se ha visto privado de periodos de entusiasmo y de decepción. Acaso el más severo de los mismos acaeció en el “paso del Ecuador” de su desarrollo en el año 2008, con la elaboración de nuestros resultados preliminares [275-280]. Era esa fase en la que sólo cabe la pregunta “¿... *lo estaremos haciendo bien?*”. Paradójicamente una de las más severas revisiones sistemáticas mencionadas, la desarrollada por el grupo de Wiering [114], fue la que nos ayudó a salir de la crisis. Con independencia del contenido de la misma (que se comentará posteriormente), la herramienta de análisis desarrollada por este grupo sí realizaba de un modo exhaustivo el escrutinio en términos de calidad metodológica de los trabajos que iban a ser incluidos o no en su revisión, con intención de un posterior metaanálisis. Fruto de esta disección metodológica los autores proponen unos criterios de clasificación cuantitativa en función de los ítems desarrollados en cada trabajo analizado. La puntuación máxima otorgada de modo teórico es de 34 y la adjudicada al mejor trabajo analizado fue de 28,7 [224]. Nos sorprendió gratamente computar que el planteamiento de nuestro estudio alcanzaba 27,5 puntos. Acaso esta cifra (entonces y ahora) pueda ser cuestionada en términos absolutos o relativos. En aquel momento supuso un espaldarazo considerable a la prosecución de nuestro estudio. Tal vez (y a modo de “agradecimiento”) la discusión de nuestros resultados se vea facilitada con lo expuesto en dicho metaanálisis [114].

En el análisis por lesión y para los 32 estudios incluidos en el metaanálisis, los valores globales de Sensibilidad, Especificidad para la enfermedad hepática fueron, respectivamente de 88% y 96,1%, siendo para la enfermedad extrahepática de 91,5% y 95,4%. Para los 6 artículos que obtuvieron un mayor score en el metaanálisis se obtuvieron los valores que se detallan en la tabla adjunta (*Tabla 5.1*).

Nuestros parámetros de Validez Diagnóstica de la FDG-PET son similares a los obtenidos por investigadores como Lai, Fong, Valk, etc., incluidos en el metaanálisis referido de Wiering. En base a los criterios expuestos por este grupo, los inconvenientes metodológicos más importantes que pudieran atribuirse a nuestra serie serían los siguientes: a) no se trata de un estudio aleatorizado, b) pese a la alta prevalencia, el tamaño muestral ha propiciado que el número absoluto de pacientes con enfermedad hepática estudiados sea inferior al de otras series (30/39) [208, 224], c) el tiempo entre las pruebas diagnósticas y la cirugía fue mayor de cuatro semanas, así como d) el número de revisores en ambas modalidades de imagen que fue sólo uno en cada una de ellas.

Estudio	Nºpacientes con enfermedad hepática/nº total de pacientes del estudio	Score	Metástasis hepáticas		Enfermedad extrahepática	
			Sensibilidad %	Especificidad %	Sensibilidad %	Especificidad %
Lai <i>et al</i> 1996 [195]	34/34	10,3	93	44	92	95
Fong <i>et al</i> 1999 [189]	40/40	11	71	93	85	91
Valk <i>et al</i> 1999 [224]	57/115	28,7	95	100	92	99
Imdahl <i>et al</i> 2000 [208]	28/71	14,1	84	86		
Ruers <i>et al</i> 2002 [225]	51/51	20,1	65		95	97
Langenhoff <i>et al</i> 2002 [202]	23/23	13,7	100	98		
6 Estudios combinados	233/334		80	92	91	98
Todos los estudios (n=32)			88	96	91	95
Guzmán (2010)	30/39	27,5	75	91,7	73	

Tabla 5.1. Sensibilidad y Especificidad de la FDG-PET en los seis estudios con mayor Score del metaanálisis de Wiering [114], estudios combinados y nuestra serie.

a) Como se expuso al inicio de esta Discusión, el diseño de este trabajo no tiene la finalidad de comparar (aún menos en términos de sustitución) dos procedimientos diagnósticos, principalmente porque de alguna manera estudian aspectos distintos de la misma enfermedad. La FDG-PET explora la existencia de diseminación de un CCR (en el hígado y en el resto del organismo) mientras que la CEUS explora exclusivamente el hígado. Si bien una muy importante proporción de la enfermedad metastásica del CCR va a tener como órgano diana el hígado, no puede despreciarse el estudio de la posible enfermedad sistémica (como se expondrá posteriormente). Ambos procedimientos “no son comparables” porque responden a cuestiones diferentes de la enfermedad

diseminada, es decir, ni el algoritmo de nuestro quehacer diario ni el diseño de este trabajo permite la aleatorización de pacientes hacia uno u otro procedimiento.

b) Nuestro trabajo, como cualquier otro, está condicionado por el tamaño muestral definitivo. El planteamiento original para el cálculo del tamaño muestral fue asumir que se consideraban clínicamente relevantes mejoras en la capacidad diagnóstica de la CEUS con respecto a la ecografía convencional, iguales o mayores al 15%. Así, el cálculo del tamaño muestral se realizó para identificar el número mínimo de pacientes a incluir, a fin de detectar la significación estadística para esta diferencia (con una $p < 0,05$). Los resultados preliminares de nuestra serie [275-280] ya sugerían la consecución de este incremento teniendo en cuenta los parámetros de Validez Diagnóstica para la ecografía convencional descritos en la literatura [123, 134, 248]. El análisis parcial realizado a los 10 pacientes [279], a los 19 pacientes [278], a los 23 pacientes [277] y a los 29 pacientes [280] consolidaron esta tendencia inicial, con valores de Sensibilidad para la CEUS acordes a la literatura y superiores en más de un 15% a los descritos para la ecografía convencional. En este sentido, nuestra opinión fue que el hecho de prolongar el reclutamiento de pacientes e incrementar el tamaño muestral, no modificaría significativamente la tendencia ya observada, sino que únicamente aumentaría la potencia del estudio, razón por la cual se desestimó su continuación en los términos del diseño empleados.

c) Una circunstancia quizás mejorable y no exenta de críticas es el tiempo transcurrido entre la CEUS y la FDG-PET y la cirugía (45,4 días y 56 días respectivamente), que ha sido excesivo y ha podido interferir en los parámetros de Validez Diagnóstica. Si bien dicho intervalo temporal es similar a los descritos por Lai, Valk y otros autores [189, 195, 224], esto no justifica que sea mayor de lo deseable. El hecho de que el presente estudio se haya realizado en condiciones clínicas “reales” pone de manifiesto las dificultades que en muchas ocasiones plantea la coordinación interdepartamental hospitalaria, lo que provoca que no siempre la secuencia diagnóstico terapéutica se realice en tiempos óptimos.

d) Ambos procedimientos de imagen, CEUS y FDG-PET, han sido valorados tan sólo por un operador, cuando lo óptimo hubiera sido un mínimo de dos exploradores por modalidad, con revisiones retrospectivas para dar consistencia a los hallazgos. En nuestro diseño metodológico preferimos el abordaje mediante un único explorador con el fin de minimizar el factor operador dependiente que ambas pruebas pudieran tener, de todos sabido mayor en la ecografía. Tanto la CEUS como la FDG-PET son modalidades de imagen en las que el resultado final, en términos de acierto diagnóstico, está relacionado con la experiencia, habilidad y conocimiento de la técnica. De ahí que necesiten ambas una curva de aprendizaje prolongada y con dedicación preferente en el tiempo. Por este motivo nos decidimos finalmente a que fuera sólo un explorador el que interpretara los hallazgos tanto en la CEUS como en la

FDG-PET, asumiendo las posibles repercusiones que esta decisión pueda conllevar tanto en la Validez Interna como en la Validez Externa de las exploraciones. Aún así, con esta decisión hemos reproducido lo que suele ocurrir en los Departamentos de Radiología y Medicina Nuclear, en particular en los nuestros, donde suele ser una persona la que realice la exploración e interpretación de los hallazgos en este tipo de pacientes.

En resumen, el diseño metodológico empleado es bastante similar al realizado en las series que obtuvieron mayor puntuación en el citado metaanálisis, destacando como diferencia principal que la serie de Valk [224] tuvo una muestra considerablemente mayor (n=115), si bien ésta analizó no sólo las lesiones hepáticas sino también otras localizaciones. En la mayoría de los estudios se realizó, al igual que en el nuestro, un análisis de la Validez Diagnóstica por lesión y por paciente, así como las consecuencias en cuanto a la modificación terapéutica que los resultados de la FDG-PET indujeron.

Una muy reciente revisión sobre este tema (enero 2010) puede obtenerse del metaanálisis realizado por el grupo de Floriani [281], aunque este trabajo tiene un abordaje metodológico diferente al propuesto por Wiering [114]. Llamativamente, pese a los buenos resultados procedentes de la FDG-PET en dicho metaanálisis, tanto las consideraciones particulares y las conclusiones se exponen exclusivamente para los procedimientos de imagen estructural, específicamente TAC y RM y no incluye a la ecografía con contraste intravenoso (CEUS).

En términos generales, y en lo referente a la FDG-PET, los resultados expuestos en ambos trabajos de revisión (115, 283) así como los procedentes del nuestro, no difieren significativamente. En lo concerniente a nuestros propios resultados, podemos afirmar que la FDG-PET no sólo es válida en el diagnóstico y estadificación de la recurrencia de CCR, sino que de igual forma muestra un papel fundamental en la selección de los pacientes para la cirugía, mejorando la proporción de pacientes realmente resecables, basado en su capacidad de detectar recurrencia local y a distancia. Este aspecto será desarrollado posteriormente en el análisis del impacto clínico.

3.6. Enfermedad extrahepática.

Se han descrito elevadas tasas de recurrencia tras la resección de metástasis hepáticas en pacientes con CCR, lo que indica que las estrategias de diagnóstico quirúrgico convencionales no son lo suficientemente sensibles en el diagnóstico de la diseminación tumoral. Si bien la FDG-PET no alcanza la resolución anatómica de otras técnicas de imagen, su uso es particularmente útil en la identificación de la

enfermedad extrahepática. Puede mostrar focos metastásicos a distancia que no sean evidenciables, así como ayudar a caracterizar lesiones de comportamiento indeterminado con las modalidades de imagen anatómicas. Con todo ello, los hallazgos de la FDG-PET deben de ser correlacionados con la CT o RM para evitar Falsos Positivos. Existen numerosos estudios que muestran el papel de la FDG-PET en el diagnóstico de la enfermedad extrahepática, así como en la estadificación prequirúrgica del CCR y en la recurrencia del mismo [209, 219, 270-271, 282-283]. Con estas ventajas añadidas la FDG-PET puede mejorar la selección de pacientes candidatos a resección hepática y así reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a una cirugía innecesaria.

En nuestro estudio fueron detectados mediante FDG-PET el 72,7% de los pacientes que presentaron enfermedad extrahepática. Las lesiones no detectadas fueron una en la pared abdominal de 1 cm adyacente a un asa intestinal, una adenopatía de 9 mm localizada en el hilio hepático y una recidiva del tumor primario. Sin embargo, creemos que este valor de Sensibilidad, considerablemente inferior al descrito en la literatura, no es consistente y probablemente tampoco veraz, debido al escaso número de pacientes que desarrollaron enfermedad diseminada (11 pacientes) y a la ausencia de un estándar de referencia válido para su confirmación. En este sentido volvemos a incidir en que el diseño estuvo dirigido al diagnóstico de enfermedad hepática metastásica, estando los estándares de referencia encaminados a confirmar la existencia o no de la misma, no así en las lesiones extrahepáticas (no se realizaron confirmaciones histológicas de las lesiones a distancia). El metaanálisis realizado por Huebner [133] calculó para la FDG-PET unos parámetros de Sensibilidad y Especificidad del 95% y 77% respectivamente en la detección de lesiones metastásicas a distancia en pacientes con CCR. Existen en la literatura otros estudios que muestran estos parámetros referidos a localizaciones específicas con Sensibilidades del 91% para las recurrencias de tumor primario y 44% para la diseminación peritoneal [224, 273, 284].

Con todo ello y comparado con las técnicas imagen convencional, la FDG-PET ha mostrado ser útil en la identificación de lesiones a distancia inesperadas en hasta un 20% de los casos, con las consecuentes repercusiones en el manejo terapéutico [189, 195, 224, 273].

Por otro lado, en nuestro estudio, la CEUS ha sido una exploración focalizada en el estudio del parénquima hepático, por lo que no son valorables en términos absolutos los parámetros de Validez Diagnóstica respecto a la enfermedad extrahepática. Aún así, la información que en ocasiones aporta es fundamental, en particular cuando existe extensión adenopática retroperitoneal o al hilio hepático, tal y como ha mostrado en nuestra serie, donde detectó 3 adenopatías metastásicas, 2 de ellas en el hilio hepático y una a nivel retroperitoneal.

Concluyendo, se consigue detectar al 81,8% de los pacientes con enfermedad extrahepática sumando las ventajas de ambas exploraciones y podemos afirmar que la exactitud diagnóstica en cuanto a la enfermedad extrahepática se refiere aumenta cuando se usa de forma conjunta la FDG-PET y la CEUS.

4. Intención de tratamiento e impacto clínico

Teniendo en cuenta la elevada incidencia de CCR y que hasta un 30% de los pacientes desarrollará metástasis hepáticas [285], si no se tratan dichas metástasis la supervivencia estimada a los 5 años alcanza cifras muy pobres de apenas el 3% y los resultados del tratamiento mediante quimioterapia o radioterapia son pobres [286]. Sin embargo, algunos de estos pacientes presentarán lesiones resecables y el tratamiento quirúrgico mediante la resección parcial ofrece mejoras en la supervivencia y posibilidades de cura. Aproximadamente el 25% de los pacientes con CCR que desarrollen metástasis hepáticas son potenciales candidatos a cirugía hepática [287-288]. En los últimos años el planteamiento quirúrgico ha pasado a ser más agresivo y diferentes estudios muestran unas tasas de supervivencia de entre el 25-44% en estos pacientes [289-290]. No obstante se trata de una cirugía mayor no exenta de riesgos y con una mortalidad operatoria que se sitúa en torno al 2%, aunque tiende a ser cada vez menor [291-292].

El principio básico que rige la resección quirúrgica es la resección de todas las lesiones metastásicas presentes dejando un parénquima hepático remanente suficiente que garantice la funcionalidad hepática. Los candidatos resecables, por tanto, deben tener lesiones anatómicamente resecables y estar libres de enfermedad extrahepática, si bien existen casos en los que ante metástasis únicas en otras localizaciones, como el pulmón, no son contraindicación para la resección. El papel del diagnóstico preoperatorio es seleccionar e identificar este pequeño grupo de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico y así prevenir cirugías innecesarias [285]. Aún así, se han descrito altas tasas de recurrencia hepática en relación con lesiones no detectadas o la existencia de enfermedad extrahepática [78, 292-293]. La realización de una laparotomía innecesaria en estos pacientes contribuye significativamente a la morbilidad. Ha quedado demostrado que un correcto diagnóstico prequirúrgico ofrece mejoras en la selección de pacientes candidatos a cirugía [56].

4.1. Intención de tratamiento.

El principal potencial diagnóstico de la CEUS es la detección de lesiones y su adecuada capacidad de localización en el parénquima hepático con visos a una

adecuada y óptima planificación quirúrgica. Nuestros resultados apoyan estos datos, alcanzando elevadas cifras de Sensibilidad y un adecuado grado de concordancia respecto a la localización intrahepática.

Como es obvio, la CEUS hepática no tiene capacidad diagnóstica en la detección de enfermedad diseminada extrahepática, salvo en la valoración de adenopatías o implantes en hilio hepático y retroperitoneales locales. Con todo ello, los resultados obtenidos referidos a la resecabilidad o no de las lesiones dictada por la CEUS nos parecen interesantes, pudiendo afirmar que la CEUS posee un gran valor en la correcta indicación de cirugía en el grupo de pacientes con enfermedad hepática y potencialmente candidatos a cirugía: indicó cirugía en todos los pacientes que finalmente fueron resecables. De los pacientes irresecables detectó a tres, en relación con implantes metastásicos en hilio hepático o en retroperitoneo, uno de ellos no detectado por la FDG-PET. Por otro lado estableció resecabilidad en 7 pacientes que finalmente no eran subsidiarios de cirugía, siendo el motivo fundamental la presencia de enfermedad extrahepática, si bien en dos pacientes existió enfermedad hepática extendida y bilobar probablemente por el intervalo entre la realización de la CEUS y la cirugía, así como por la coexistencia de tratamientos concomitantes.

En cuanto a la población libre de enfermedad, la CEUS tan sólo erró en un paciente indicándole cirugía en relación al Falso Positivo ya descrito causado por una zona de fibrosis/cirrosis focal. Este hecho se podría haber obviado con una biopsia prequirúrgica para obtener un diagnóstico definitivo previo a la cirugía. Aún así las repercusiones de intervenir a un Falso Positivo son menores que las de no intervenir a un Falso Negativo. Por tanto, y en términos de intención de tratamiento e indicación de cirugía, en la población con enfermedad hepática no ha sido nada desdeñable la tasa de aciertos de un 80%, acertando en todos los pacientes resecables, pero obteniendo tan sólo una correcta contraindicación de cirugía en sólo un 33% de los pacientes irresecables. En el total de la muestra realizó una adecuada indicación terapéutica en el 82% de los casos. A favor de la propia CEUS hay que decir que el factor fundamental que determinará la resecabilidad o no de las lesiones será la presencia de enfermedad extrahepática diseminada y la CEUS no es una exploración indicada al respecto.

En este sentido, los resultados obtenidos apoyan los datos de la literatura acerca del papel de la FDG-PET en determinar la resecabilidad o no de las lesiones [189, 195, 224, 273]. En nuestra serie la FDG-PET estableció una correcta indicación terapéutica en el 82% de la población muestral, destacando que contraindicó cirugía en cinco pacientes que de otra forma hubieran sido intervenidos en base a los hallazgos de las pruebas convencionales de imagen, disminuyendo la tasa de cirugías innecesarias de un 30% (9 de los 30 pacientes con enfermedad hepática) a un 12,5%.

Pero lo que nos parece más interesante acerca de los datos arrojados por nuestros resultados es que utilizados de forma conjunta, la CEUS y la FDG-PET realizaron una correcta indicación terapéutica en el 84,6% de los casos. De los resultados obtenidos se desprende que la CEUS acierta en mayor proporción en los pacientes resecables, así como la FDG-PET añade su potencial diagnóstico en los pacientes con presencia de enfermedad hepática pero que son irresecables por presencia de enfermedad extrahepática, así como en determinar los Verdaderos Negativos, puesto que la CEUS no puede ser utilizada con tal fin al limitarse tan sólo al estudio hepático. De la conjunción de ambas pruebas diagnósticas se potencian las ventajas de cada una de ellas por separado, obteniendo tasas de acierto muy elevadas en cuanto a la correcta indicación de tratamiento.

Acorde a los resultados de nuestro trabajo, y siguiendo el criterio de decisión terapéutica basado en que ambas pruebas indiquen una misma actitud o intención de tratamiento, queremos sugerir que en los casos en que haya discordancia entre ambas pruebas de imagen en el diagnóstico de la enfermedad hepática prevalecerá el criterio de la CEUS, por las consabidas limitaciones de la FDG-PET en el diagnóstico de lesiones menores de 1 cm. De esta forma, todos los pacientes operables quedarían operados y se operaría tan sólo a un paciente libre de enfermedad. Se operaron a cuatro pacientes con presencia de enfermedad pero que resultaron ser irresecables en el acto quirúrgico. De estos pacientes, tal y como se ha explicado en la descripción de los resultados de ambas modalidades por separado, dos de ellos presentaron extensa diseminación hepática que los hacían irresecables y en los otros dos pacientes los hallazgos intraoperatorios detectaron en uno una adenopatía que infiltraba la arteria hepática y en el otro una metástasis en la pared abdominal.

Estos resultados pueden considerarse óptimos a la hora de la toma de decisión terapéutica puesto que ningún enfermo potencialmente resecable quedaría sin operar y por otra parte es importante en el impacto clínico no intervenir pacientes que están libres de enfermedad, que en nuestra serie se podría haber evitado realizando una biopsia previa. Desde el punto de vista de la relevancia clínica, es obvio y más óptimo que la fuente de errores venga de la sobre-indicación quirúrgica (operar pacientes enfermos), que no infra-indicar cirugía en pacientes enfermos (no operar a pacientes potencialmente curables) y en menor grado indicar cirugía en pacientes libres de enfermedad. El verdadero valor de la conjunción de ambas modalidades de imagen es que quedan operados todos los pacientes verdaderamente resecables y no se opera a ninguno libre de enfermedad.

En este punto cabe preguntarse qué decisión tomar cuando los procedimientos diagnósticos se contradicen, quién prevalecerá sobre quién. Tal y como muestran los valores obtenidos en nuestros resultados, en la toma de decisiones referidas a la resecabilidad o no de las lesiones en pacientes con enfermedad metastásica hepática,

se obtiene una mayor tasa de aciertos cuando el criterio de resecabilidad se basa en que ambas modalidades de imagen coincidan en la indicación y clasifiquen al paciente como resecable. De esta forma se incurriría en una sobreestimación de la cirugía del 12,5% de la población con enfermedad hepática, cifra que está muy por debajo de la que habitualmente se encuentran los clínicos en la práctica diaria (tasas de pacientes irresecables en el acto quirúrgico de hasta el 40%). De otra forma, si el criterio de resecabilidad se basase en que cualquiera de los métodos de imagen indicara la intervención quirúrgica como consecuencia de sus resultados, sin atender a los hallazgos de la otra modalidad, la tasa de errores en la que incurriríamos sería mayor del doble de la anterior, un 27,6%, sobre-indicando la cirugía por tanto en mayor número de pacientes. Es decir, se operarían de esta forma más pacientes de los que realmente se debieran intervenir, con las consiguientes consecuencias en morbimortalidad y coste sanitario.

Como puede observarse en las *Tablas 4.19 y 4.20* del apartado Resultados, esta estimación está artefactada por la ausencia de pacientes considerados como irresecables por los resultados de ambos procedimientos y que hubieran debido ser intervenidos, la inexistencia de dichos casos condiciona una sobre-estimación principalmente de la Sensibilidad y VPN.

Por todo ello, nuestros resultados aconsejan que en la toma de decisiones para indicar resecabilidad de las lesiones en los pacientes con metástasis hepáticas de CCR, se realice un estudio secuencial mediante CEUS y FDG-PET, y que la decisión de intervenir esté basada en que ambos métodos indiquen tratamiento quirúrgico. En cuanto a las discrepancias entre ambas pruebas, nuestro grupo de trabajo aconseja, en base a los resultados obtenidos, tratarlas de forma individualizada, teniendo en cuenta en cada paciente los hallazgos de cada prueba por separado y teniendo siempre presente, tal y como hemos reflejado, que la FDG-PET tiene un mayor potencial diagnóstico en determinar los pacientes irresecables, mientras que la CEUS lo tiene en los pacientes resecables, así como en la planificación quirúrgica (mayor tasa de cambios en la intención de tratamiento intramodalidad al tener valores de Sensibilidad mayores en la detección de metástasis hepáticas de pequeño tamaño y una buena correlación topográfica de las lesiones).

4.2. Impacto clínico

El impacto clínico que tiene el uso de la CEUS en la caracterización de lesiones focales hepáticas ha sido previamente descrito [294-295], aunque la mayoría de los estudios al respecto muestran las mejoras en los parámetros de Validez Diagnóstica que ofrece la CEUS respecto a la ecografía basal y otras técnicas de imagen convencionales [124, 248, 256]. No se han encontrado estudios acerca de las modificaciones en el tratamiento que la CEUS produce en pacientes con CCR y

sospecha de metástasis hepáticas. Por otro lado, la literatura muestra ampliamente el impacto clínico de la FDG-PET en estos pacientes, modificando la actitud terapéutica en aproximadamente un 30% de los casos [114, 296-297].

De acuerdo a las tres categorías de impacto definidas en el apartado Material y Métodos, propuestas por el grupo de Chao *et al* [217], la CEUS produjo un cambio en el manejo clínico de 11 pacientes (28,2%), en cinco de ellos a nivel intramodalidad detectando mayor número de metástasis, en tres a nivel intermodalidad contraindicando la cirugía por las características de la extensión metastásica y en otros tres caracterizando adecuadamente lesiones benignas que fueron sospechosas de malignidad por otras técnicas de imagen. De otro lado, los valores de impacto clínico para la FDG-PET no difieren a los descritos previamente. Modificó el tratamiento en un 30,7% de los pacientes (12/39), haciéndolo a nivel intramodalidad en 3 pacientes (número de metástasis hepáticas), siendo 9 pacientes a los que realizó un cambio a nivel intermodalidad, evitando cirugías innecesarias en 8 pacientes y diagnosticando correctamente un paciente como Verdadero Negativo con ausencia de enfermedad maligna. Estos valores mejoran discretamente si se tienen en cuenta tan solo los pacientes con enfermedad hepática (n=30), alcanzando la CEUS y la FDG-PET un impacto clínico del 30 y 36,6% respectivamente.

Pero al igual que en el análisis por intención de tratamiento, será la valoración de ambas pruebas de forma conjunta la que aporte mejoras considerables en el impacto clínico. Tal y como muestran los resultados, la interpretación aditiva de los hallazgos de ambas modalidades de imagen modificó la actitud terapéutica en un 41% de los pacientes de la serie (16/39). Este hecho viene dado al aunar las ventajas que cada una de las pruebas tiene por separado: los elevados valores de Sensibilidad de la CEUS en la detección de lesiones hepáticas, así como en la correcta caracterización de las mismas, influyendo ambos hechos en una adecuada planificación quirúrgica; de otro lado el potencial diagnóstico de la FDG-PET en el diagnóstico de enfermedad extrahepática evitando cirugías innecesarias.

5. Propuesta de algoritmo diagnóstico

Los resultados obtenidos en nuestro estudio creemos que nos permiten sugerir una modificación en el protocolo de seguimiento de pacientes con CCR y sospecha de metástasis hepáticas, trasladándolos a la actividad clínica diaria por las ventajas descritas que añade la incorporación del uso secuencial de la ecografía con contraste intravenoso (CEUS) y de la FDG-PET.

La revisión de la literatura realizada también nos anima a tal empresa puesto que está sobradamente demostrado el uso de la FDG-PET en este tipo de pacientes,

siendo conocidas las mejoras en los parámetros de Validez Diagnóstica de la CEUS respecto a la ecografía convencional. Lo que no hemos encontrado en los estudios publicados ha sido la valoración conjunta de dichas exploraciones para emitir una única decisión terapéutica y este aspecto ha sido el que hemos puesto de manifiesto en el presente trabajo con el fin de dar un paso más y sugerir una modificación en el algoritmo diagnóstico ya establecido en el Proceso Asistencial Cáncer Colorrectal [67].

En este momento, desde el punto de vista del Cirujano General o del Oncólogo Médico, cabría realizarse la pregunta de por qué realizar una ecografía con contraste si existen otras modalidades de imagen convencional que detectan con una elevada Sensibilidad las lesiones metastásicas, dígame por ejemplo el TCMC. Pues bien, la respuesta nos parece clara y sobradamente justificada. En primer lugar, ha quedado demostrada la capacidad diagnóstica de la técnica, con valores de Sensibilidad y Especificidad elevados, particularmente en lesiones de pequeño tamaño, donde incluso la TCMC puede tener dificultades. Por otro lado existe concordancia entre los hallazgos del informe radiológico y lo que el cirujano se encuentra durante la intervención, lo que conduce a una buena planificación quirúrgica permitiendo al cirujano acudir al quirófano con una idea bastante real de lo que finalmente encontrará. Por último, se trata de una prueba que no utiliza radiación ionizante con las consiguientes ventajas para el paciente.

En el momento actual dicho algoritmo de seguimiento para pacientes intervenidos de CCR varía algo en función de si el origen del tumor primario es el recto o el colon, así como de la estadificación inicial, pero comparten aspectos generales cuando existe sospecha de recidiva. Lo que nuestro equipo de trabajo sugiere es una modificación tanto en el aspecto diagnóstico como en el terapéutico de dicho protocolo. Por un lado pensamos que desde el momento que existe una sospecha fundada de presencia de metástasis hepáticas, bien sea clínica, analítica o por imagen, se debe realizar de forma secuencial la CEUS y la FDG-PET. De otra parte, la decisión de resear quirúrgicamente o no las lesiones hepáticas existentes vendrá dada por la valoración conjunta del informe emitido por cada una de las pruebas. Si ambas contraindican la intervención, el paciente tendrá un tratamiento paliativo. Se intervendrán los pacientes en caso de que tanto la CEUS como la FDG-PET indiquen resecabilidad. En los casos intermedios en que ambas pruebas se contradigan habrá que realizar una evaluación individualizada de cada caso y pensamos que el Comité de tumores del tracto digestivo es el mejor ámbito para una toma de decisiones optimizada (Figura 5.1).

PROPUESTA DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO

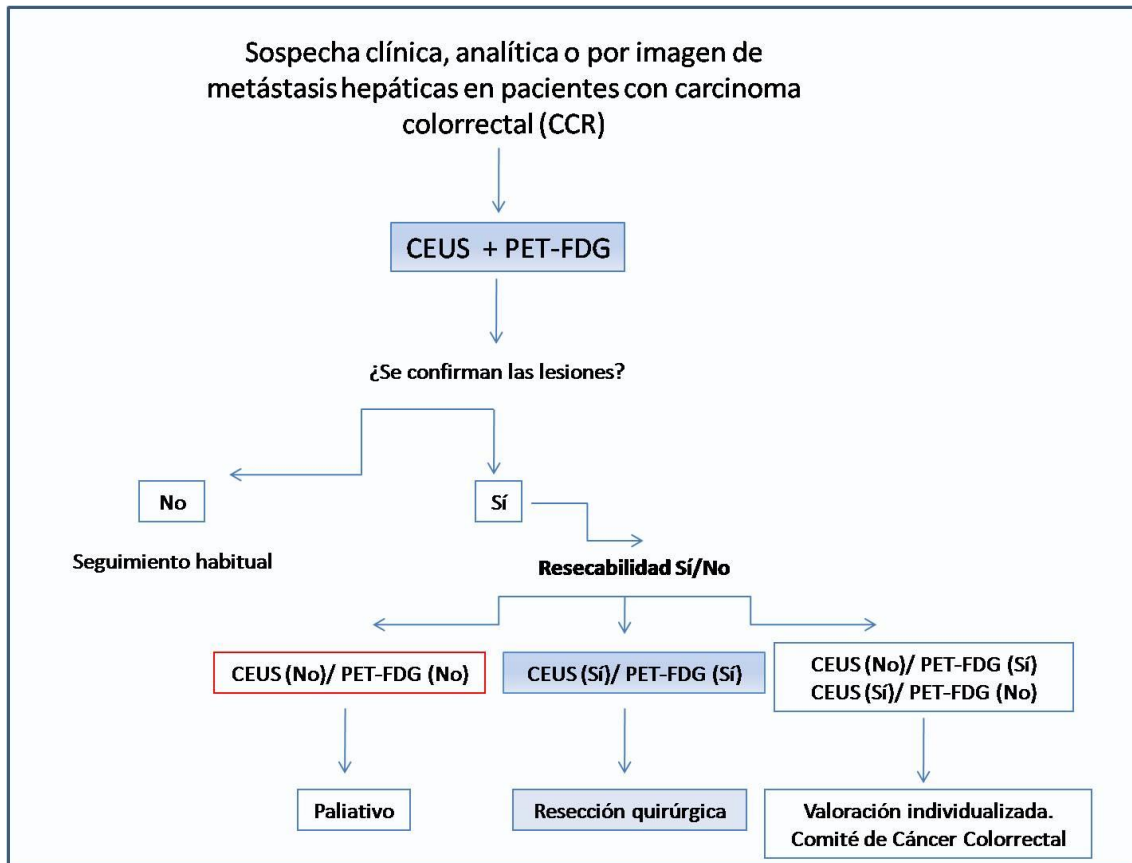


Figura 5.1. Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con CCR y sospecha de metástasis hepáticas durante el seguimiento. CEUS y FDG-PET

6. PET/TAC en el seguimiento de pacientes con CCR.

Un aspecto a tener en cuenta en el algoritmo diagnóstico/terapéutico propuesto en los pacientes con CCR y sospecha de metástasis hepáticas es la llegada de los nuevos equipos híbridos PET-TAC, que aúnan los beneficios de la imagen funcional con la descripción y caracterización anatómica de las técnicas convencionales. Por otro lado, existen ventajas técnicas en la obtención de la imagen PET, con la corrección de atenuación, que hacen el procedimiento más corto en el tiempo, pudiendo realizar el estudio completo en aproximadamente 30 minutos.

Acaso una reflexión en este sentido pueda realizarse en base a lo desarrollado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) en el año 2004 [176]. En dicha fecha los estudios recogidos en este informe adolecían de una doble problemática: su escasez y su baja calidad metodológica. De cualquier modo sus comentarios y conclusiones pueden ser ilustrativos en este punto. Los estudios que comparan la PET/TAC con la PET y/o la TC muestran que la principal ventaja de PET/TAC radica en la mejor localización de las lesiones. Así, la PET/TAC detecta algunas lesiones no identificadas con TC o PET, discrimina entre tejido maligno y tejido inflamado o con captación fisiológica de FDG, favorece la planificación quirúrgica y disminuye los resultados equívocos o no concluyentes. Los resultados de los estudios apuntan a una mayor exactitud diagnóstica de la PET/TAC en comparación con la PET y/o la TC, lo cual modifica el diagnóstico y el tratamiento en algunos casos. La PET es una tecnología que está ofreciendo buenos resultados y cuyo coste es menor que la PET/TAC; para determinar las indicaciones de la PET/TAC habrá que identificar aquellas en las que esta nueva tecnología aporte beneficios sobre la PET. En este sentido, no hay muchos estudios que evalúen la PET/TAC en comparación con otras tecnologías diagnósticas por imagen en indicaciones concretas. Sólo hay cierta evidencia sobre su mayor efectividad en la estadificación del cáncer no microcítico de pulmón, pero esos resultados deberían ser corroborados con estudios de mayor rigor metodológico [298].

No obstante, en los últimos años posteriores a la revisión y recomendaciones referidas y dictadas por la AETS, han aparecido estudios en la literatura científica que muestran los beneficios del uso de la PET/TAC en este tipo de pacientes. Ya en el año 2003 Cohade *et al* [267] concluyen que la imagen mediante PET/TAC aumenta la exactitud diagnóstica y mejora la capacidad en la localización de las lesiones en pacientes con CCR. La estadificación y re-estadificación mejoró de un 78% a un 89%. Series como la de Selzner [135] comparan el TC con contraste intravenoso (civ) y la PET/TAC y muestran las ventajas de este último en casos de recurrencia hepática tras hepatectomía previa, recurrencias locales del primario y enfermedad extrahepática. De igual forma, ya están disponibles series en las que se comparan la PET/TAC con la FDG-PET, la TC con civ y la RM [136, 180, 299], que plasman las indudables ventajas de la PET/TAC respecto a la TC en la detección de enfermedad extrahepática y las mejoras

en la Sensibilidad y Especificidad en la detección de lesiones metastásicas al incluir contraste intravenoso en la exploración PET/TAC, pero siendo todavía la RM la técnica que mejores parámetros de Validez Diagnóstica presenta en todos estos estudios en la detección de metástasis hepáticas, sobre todo de pequeño tamaño.

Con todo ello, y en el contexto del uso racional de los recursos, nuestro grupo de trabajo piensa que la propuesta del uso secuencial de la CEUS y la FDG-PET sigue siendo válida en el algoritmo diagnóstico, debido a las ventajas ya comentadas. En cuanto al uso de FDG-PET o PET/TAC, obviamente vendrá determinado por la disponibilidad de un equipo u otro. En los centros como el nuestro en el que a día de hoy ya se dispone de equipo híbrido PET/TAC será necesaria la elaboración de protocolos consensuados que optimicen el uso de la técnica, valorando por ejemplo en qué pacientes existe la necesidad o no de administrar contraste yodado intravenoso.

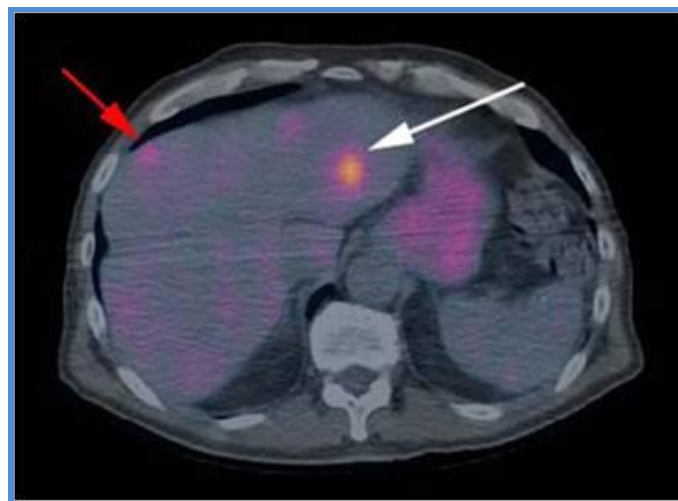


Figura 5.2. Metástasis hepáticas visualizadas mediante PET/TAC

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados de este estudio y su comparación con los datos de la literatura científica consultada permite, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. Los parámetros de Validez Diagnóstica obtenidos de forma independiente para las técnicas de imagen CEUS y la FDG-PET, utilizadas en el diagnóstico durante el seguimiento de pacientes con carcinoma colorrectal (CCR) y sospecha de presentar metástasis hepáticas, corroboran los datos obtenidos por otros autores y, a nuestro juicio, ambas exploraciones deben estar integradas en los algoritmos diagnósticos de la práctica clínica.

2. La CEUS tiene su principal potencial en la caracterización y localización de las lesiones intrahepáticas, en especial las de pequeño tamaño, siendo capaz de realizar una descripción topográfica fiable para que el cirujano realice una óptima planificación quirúrgica.

3. La FDG-PET muestra su valor fundamental en la detección de enfermedad extrahepática y en la diferenciación benignidad/malignidad de las lesiones, permitiendo realizar una adecuada selección de pacientes irresecables.

4. La CEUS tiene un valor pronóstico mayor que la FDG en relación a la detección de pacientes con lesiones hepáticas resecables. La FDG-PET añade su potencial diagnóstico en los pacientes con enfermedad hepática irresecables y en los casos verdaderamente negativos, esto es, sin enfermedad metastásica.

5. Ambas técnicas, CEUS y FDG-PET, utilizadas de forma conjunta disminuyen las tasas de error descritas en la literatura para la clasificación del paciente en resecable o irresecable, del 40% al 12,5%. El verdadero valor del empleo de ambas modalidades, según los datos de nuestra serie, es que se intervienen quirúrgicamente todos los pacientes verdaderamente resecables y no se interviene a ninguno libre de enfermedad.

6. La realización de ambas pruebas, CEUS y FDG-PET, potencian las ventajas de cada una de ellas por separado elevando las tasas de adecuación terapéutica hasta el 84,6%. La toma de decisiones en base a un informe de consenso elaborado según los hallazgos de la CEUS y la FDG-PET tiene un elevado impacto clínico, llegando a modificar el manejo del paciente hasta en el 41% de los casos.

7. Nuestra propuesta de algoritmo diagnóstico en el seguimiento de pacientes con CCR incluye el empleo de ambas modalidades de imagen de forma complementaria. Esta situación, a nuestro juicio, contribuiría a optimizar la decisión terapéutica en el paciente con CCR y sospecha de metástasis hepáticas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.Hill LB, O'Connell JB, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology and health services research. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006 Jan;15(1):21-37.
- 2.Lieberman D. Race, gender, and colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2756-8.
- 3.Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005 Aug;18(3):133-40.
- 4.Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581-92.
- 5.Defunciones según causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística [INTERNET] Madrid, 2007. [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
- 6.Incidencia de Cáncer en la Provincia de Granada 2001-2005. [INTERNET]. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: http://www.easp.es/web/otrosproyectos/Documentos/Cancer_Granada_2001_2005.pdf?idCab=421&idSub=380&idSec=421&idCabExp=304&idSubExp=546.
- 7.Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to VIII. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., and Storm, H. IARC CancerBase No. 7, Lyon, 2005.
- 8.European Cancer Observatory (ECO). Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer [INTERNET]. Lyon, 2009. [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: <http://eu-cancer.iarc.fr>.
- 9.Axon AT. The pathogenesis of colorectal cancer. Foreword. *Gastrointest Endosc*. 2008 Oct;68(4 Suppl):S2.
- 10.Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Oct;82(5):891-904.
- 11.Tomlinson IP, Dunlop M, Campbell H, Zanke B, Gallinger S, Hudson T, et al. COGENT (COlorectal cancer GENEtics): an international consortium to study the role of polymorphic variation on the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer*. Jan 19;102(2):447-54.
- 12.Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 4;93(7):525-33.
- 13.Kesse E, Boutron-Ruault MC, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. *Int J Cancer*. 2005 Oct 20;117(1):137-44.
- 14.Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. *Sports Med*. 2004;34(4):239-52.
- 15.Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
- 16.Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;7(6):682-8 e1-5.
- 17.Toriola AT, Kurl S, Laukanen JA, Mazengo C, Kauhanen J. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer: the Findrink study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(6):395-401.
- 18.Larsson SC, Bergkvist L, Giovannucci E, Wolk A. Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am J Epidemiol*. 2006 Apr 1;163(7):638-44.

19. Clevers H. Colon cancer--understanding how NSAIDs work. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):761-3.
20. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control.* 1997 Mar;8(2):146-58.
21. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res.* 2009 Jul;29(7):2727-37.
22. Leong RW, Koo JH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;24(4):503-5.
23. Vagefi PA, Longo WE. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Jan;4(5):313-9.
24. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1679-87.
25. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
26. Newman LA, Lee CT, Parekh LP, Stewart AK, Thomas CR, Jr., Beltran RA, et al. Use of the National Cancer Data Base to develop clinical trials accrual targets that are appropriate for minority ethnicity patients: a report from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Special Population Committee. *Cancer.* 2006 Jan 1;106(1):188-95.
27. Greene FL. Current TNM staging of colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):572-3.
28. Oh HS, Chung HJ, Kim HK, Choi JS. Differences in Overall Survival When Colorectal Cancer Patients are Stratified into New TNM Staging Strategy. *Cancer Res Treat.* 2007 Jun;39(2):61-4.
29. Arnold MW, Hitchcock CL, Young DC, Burak WE, Jr., Bertsch DJ, Martin EW, Jr. Intra-abdominal patterns of disease dissemination in colorectal cancer identified using radioimmunoguided surgery. *Dis Colon Rectum.* 1996 May;39(5):509-13.
30. Casado E, Sánchez B, Seremo M, Castelo B. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. En González Barón M, Espinosa E, Felín J, Ordóñez A, Casado E, de Castro J, et al. Factores pronósticos en Oncología. 2ª Edición. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2005; p 109-20.
31. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis.* 2009 Feb;11(2):157-61.
32. Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, Fante R, Rossi G, Losi L, et al. Staging and survival of colorectal cancer: are we making progress? The 14-year experience of a Specialized cancer Registry. *Dig Liver Dis.* 2000 May;32(4):312-7.
33. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009 Oct;96(10):1101-13.
34. Sloan JA, Loprinzi CL, Laurine JA, Novotny PJ, Vargas-Chanes D, Krook JE, et al. A simple stratification factor prognostic for survival in advanced cancer: the good/bad/uncertain index. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 1;19(15):3539-46.
35. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2004 Dec;47(12):2064-9.

36. McMillan DC, McArdle CS. The impact of young age on cancer-specific and non-cancer-related survival after surgery for colorectal cancer: 10-year follow-up. *Br J Cancer*. 2009 Aug 18;101(4):557-60.
37. Pescatori M, Maria G, Beltrani B, Mattana C. Site, emergency, and duration of symptoms in the prognosis of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1982 Jan-Feb;25(1):33-40.
38. Halvorsen TB, Seim E. Tumour site: a prognostic factor in colorectal cancer? A multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Jan;22(1):124-8.
39. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ*. 1991 Jun 22;302(6791):1501-5.
40. Herszenyi L, Farinati F, Cardin R, Istvan G, Molnar LD, Hritz I, et al. Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:194.
41. Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. Prognostic values of tumor endothelial markers in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 7;11(9):1283-6.
42. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, Veroux P, Cavallaro A, Lo Menzo E, et al. Biological and clinical markers in colorectal cancer: state of the art. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2:422-31.
43. Tan BR, McLeod HL. Pharmacogenetic influences on treatment response and toxicity in colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2005 Feb;32(1):113-9.
44. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Aug 4;101(3):465-72.
45. Bhushan S, McLeod H, Walko CM. Role of pharmacogenetics as predictive biomarkers of response and/or toxicity in the treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Jan;8(1):15-21.
46. Pasche B, Mulcahy M, Benson AB, 3rd. Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002 Apr;16(2):331-45.
47. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2007 May-Jun;57(3):168-85.
48. Carrato A. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2008 Jul;2(4 Suppl):S42-6.
49. de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Larsen AK, Louvet C. Adjuvant therapy for stage II and III colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2007 Apr;34(2 Suppl 1):S37-40.
50. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
51. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut*. 2007 Oct;56(10):1419-25.
52. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7125-34.

53. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer*. 2009 Oct 6;101(7):1033-8.
54. Chun YS, Vauthey JN. Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S52-8.
55. Abad A, Massuti B, Anton A, Vega ME, Yuste AL, Marcuello E, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol*. 2008;47(2):286-92.
56. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg*. 2003;20(6):481-96.
57. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 57-8.
58. Aprile G, Zanon E, Tuniz F, Iaiza E, De Pauli F, Pella N, et al. Neurosurgical management and postoperative whole-brain radiotherapy for colorectal cancer patients with symptomatic brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Mar;135(3):451-7.
59. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD002200.
60. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov;50(11):1783-99.
61. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg*. 1994 Feb;219(2):174-82.
62. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr., Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 1998 Sep;41(9):1116-26.
63. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2002 Apr 6;324(7341):813.
64. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol*. 2004 Aug-Nov;13(2-3):119-24.
65. COLOFOL. Evaluation of the frequency of a surveillance program. "A pragmatic study to assess the frequency of surveillance tests after curative resection in patients with stage II and III colorectal cancer, a randomized study" [INTERNET]. Copenhagen: Bispebjerg Hospital; 2010 [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: www.colofol.com.
66. Smithuis R. The radiology assistant. [INTERNET]. Leiderdorp: Radiology Department of the Rijnland Hospital 2010 [consultado el 16-3-10]. Disponible en www.radiologyassistant.nl.
67. *Cáncer Colorrectal. Proceso Asistencial Integrado de la Junta de Andalucía.* [INTERNET]. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2004. [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/procesos/documentos.asp?idp=118>.
68. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:49-50.

- 69.Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8512-9.
- 70.Benson AB, 3rd, Choti MA, Cohen AM, Doroshow JH, Fuchs C, Kiel K, et al. NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2000 Nov;14(11A):203-12.
- 71.Romanus D, Weiser MR, Skibber JM, Ter Veer A, Niland JC, Wilson JL, et al. Concordance with NCCN Colorectal Cancer Guidelines and ASCO/NCCN Quality Measures: an NCCN institutional analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):895-904.
- 72.Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer*. 1993 Jun 15;71(12 Suppl):4187-92.
- 73.Wichmann MW, Muller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW. Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg*. 2002 Jun;26(6):732-6.
- 74.Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(4):338-51.
- 75.Park JY, Lee KH. Carcinoembryonic antigen and patterns of recurrence after curative resection of the colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007 Oct-Nov;54(79):1966-9.
- 76.Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2009 Mar;18(1):15-24.
- 77.Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*. 1969 Jan;23(1):198-202.
- 78.Steele G, Jr., Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989 Aug;210(2):127-38.
- 79.Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):476-87.
- 80.Keen W. Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm with a table of seventy six cases of resection of the liver for hepatic tumours. *Ann Surg* 1889;30:267-83.
- 81.Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):938-46.
- 82.Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):9-18.
- 83.Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982-99.
- 84.Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986 Nov;150(3):195-203.

85. Yan TD, Sim J, Black D, Niu R, Morris DL. Systematic review on safety and efficacy of repeat hepatectomy for recurrent liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jul;14(7):2069-77.
86. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):84-91.
87. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*. 2008 Jan;13(1):51-64.
88. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000 Apr;231(4):487-99.
89. *Managing colorectal cancer : the resectable and potentially resectable patient, a multidisciplinary approach*. 1st ed. Manhasset, NY: Oncology Pub. Group of CMPMedica; 2008.
90. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1261-8.
91. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery*. 2004 Apr;135(4):404-10.
92. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*. 2001 Feb;88(2):165-75.
93. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S118-22.
94. Marin Hernandez C, Robles Campos R, Perez Flores D, Lopez Conesa A, Parrilla Paricio P. [Prognostic factors after resection of colorectal cancer liver metastases]. *Cir Esp*. 2009 Jan;85(1):32-9.
95. Simons JP, Ng SC, Hill JS, Shah SA, Bodnari A, Zhou Z, et al. In-hospital mortality for liver resection for metastases: a simple risk score. *J Surg Res*. 2009 Sep;156(1):21-5.
96. Lupinacci R, Penna C, Nordlinger B. Hepatectomy for resectable colorectal cancer metastases--indicators of prognosis, definition of resectability, techniques and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Jul;16(3):493-506, vii-viii.
97. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 18-21.
98. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int*. 2009 Jan;29(1):89-102.
99. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995 Jan-Feb;19(1):59-71.
100. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):759-66.
101. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined

resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):818-25; discussion 25-7.

102. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):438-47; discussion 47-50.

103. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005 May;241(5):715-22, discussion 22-4.

104. Murata S, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Sugihara K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1998 Sep 15;83(6):1086-93.

105. Avital I, DeMatteo R. Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer. *Thorac Surg Clin.* 2006 May;16(2):145-55, vi.

106. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2003 Nov;10(9):1007-11.

107. de Haas RJ, Wicherts DA, Adam R. Resection of colorectal liver metastases with extrahepatic disease. *Dig Surg.* 2008;25(6):461-6.

108. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2009 Sep;16(9):2411-21.

109. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: a declining entity? *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(17):2555-72.

110. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8490-9.

111. Edmondson HA, Craig JR. *Neoplasms of the liver.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987.

112. Kreft B, Pauleit D, Bachmann R, Conrad R, Kramer A, Schild HH. [Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI]. *Rofo.* 2001 May;173(5):424-9.

113. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology.* 1999 Jan;210(1):71-4.

114. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer.* 2005 Dec 15;104(12):2658-70.

115. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):123-31.

116. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991 Oct;157(4):731-9.

117. Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum.* 2002 Apr;45(4):476-84.

118. Clarke MP, Kane RA, Steele G, Jr., Hamilton ES, Ravikumar TS, Onik G, et al. Prospective comparison of preoperative imaging and intraoperative ultrasonography in the detection of liver tumors. *Surgery*. 1989 Nov;106(5):849-55.
119. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, Ward J, Atchley J, Wilson D, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intra-operative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Radiol*. 2001 Mar;56(3):235-42.
120. Bruneton JN, Raffaelli C, Balu-Maestro C, Padovani B, Chevallier P, Mourou MY. Sonographic diagnosis of solitary solid liver nodules in cancer patients. *Eur Radiol*. 1996;6(4):439-42.
121. Esteban JM, Molla MA, Tomas C, Maldonado L. Improved detection of liver metastases with contrast-enhanced wideband harmonic imaging: comparison with CT findings. *Eur J Ultrasound*. 2002 Oct;15(3):119-26.
122. Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, Schettler S, Overberg A, Germer CT, et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 May;176(5):1191-8.
123. Quaiá E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol*. 2006 Jul;16(7):1599-609.
124. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol*. 2007 May;62(2):302-7.
125. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol*. 2009 Feb;69(2):308-13.
126. Mazzone G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, et al. Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int*. 2008 Jan;28(1):88-94.
127. Agrawal N, Fowler AL, Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal Dis*. 2006 Mar;8(3):192-4.
128. Wildi SM, Gubler C, Hany T, Petrowsky H, Clavien PA, Jochum W, et al. Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound*. 2008 Jan;36(1):20-6.
129. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg*. 2000 Jan;24(1):43-7; discussion 8.
130. Kamel IR, Liapi E, Fishman EK. *Liver and biliary system: evaluation by multidetector CT*. *Radiol Clin North Am*. 2005 Nov;43(6):977-97, vii.
131. Rappeport ED, Loft A. Liver metastases from colorectal cancer: imaging with superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MR imaging, computed tomography and positron emission tomography. *Abdom Imaging*. 2007 Sep-Oct;32(5):624-34.

132. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):818-26.
133. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2000 Jul;41(7):1177-89.
134. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002 Sep;224(3):748-56.
135. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):1027-34; discussion 35-6.
136. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol*. 2007 May;48(4):369-78.
137. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg*. 2007 Apr;11(4):472-8.
138. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008 Mar;49(3):480-508.
139. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1151-60.
140. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205-16.
141. Jaeck D, Pessaux P. Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008 Jul;17(3):553-68, ix.
142. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg*. 1998 Jul;66(1):214-8; discussion 8-9.
143. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):632-6.
144. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004 May;30(4):391-8.
145. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*. 1999;16(6):459-67.

146. Couinaud C. [Segmental and lobar left hepatectomies; studies on anatomical conditions.]. *J Chir (Paris)*. 1952 Nov;68(11):697-715.
147. Catalano OA, Singh AH, Uppot RN, Hahn PF, Ferrone CR, Sahani DV. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery. *Radiographics*. 2008 Mar-Apr;28(2):359-78.
148. Sahani D, Saini S, Pena C, Nichols S, Prasad SR, Hahn PF, et al. Using multidetector CT for preoperative vascular evaluation of liver neoplasms: technique and results. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jul;179(1):53-9.
149. Robinson PJ. Imaging liver metastases: current limitations and future prospects. *Br J Radiol*. 2000 Mar;73(867):234-41.
150. Wilson SR, Jang HJ, Kim TK, Burns PN. Diagnosis of focal liver masses on ultrasonography: comparison of unenhanced and contrast-enhanced scans. *J Ultrasound Med*. 2007 Jun;26(6):775-87; quiz 88-90.
151. Krestan C. [Ultrasound contrast agents: substance classes, pharmacokinetics, clinical applications, safety aspects]. *Radiologe*. 2005 Jun;45(6):513-9.
152. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol*. 1968 Sep-Oct;3(5):356-66.
153. Carroll BA, Turner RJ, Tickner EG, Boyle DB, Young SW. Gelatin encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents. *Invest Radiol*. 1980 May-Jun;15(3):260-6.
154. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang BL, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1984 Sep;4(3):595-600.
155. Chomas JE, Dayton P, Allen J, Morgan K, Ferrara KW. Mechanisms of contrast agent destruction. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2001 Jan;48(1):232-48.
156. Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S, Bongartz G, Blomley M, Del Maschio A, et al. Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions. *Eur J Radiol*. 2002 Mar;41(3):200-6.
157. Blomley M, Cosgrove D. Microbubble echo-enhancers: a new direction for ultrasound? *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1855-6.
158. Goldberg BB, Liu JB, Forsberg F. Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20(4):319-33.
159. Ripolles T, Puig J. [Update on the use of contrast agents in ultrasonography: a review of the clinical guidelines of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)]. *Radiologia*. 2009 Jul-Aug;51(4):362-75.
160. Basilico R, Blomley MJ, Harvey CJ, Filippone A, Heckemann RA, Eckersley RJ, et al. Which continuous US scanning mode is optimal for the detection of vascularity in liver lesions when enhanced with a second generation contrast agent? *Eur J Radiol*. 2002 Mar;41(3):184-91.
161. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol*. 2002 Jan;12(1):151-65.
162. Hohmann J, Albrecht T, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Liver metastases in cancer: detection with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2004 Nov-Dec;29(6):669-81.
163. de Jong N, Hoff L, Skotland T, Bom N. Absorption and scatter of encapsulated gas filled microspheres: theoretical considerations and some measurements. *Ultrasonics*. 1992 Mar;30(2):95-103.

164. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006 Sep;32(9):1369-75.
165. SonoVue. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [INTERNET]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/sonoVue_pros.pdf.
166. von Herbay A, Vogt C, Haussinger D. Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist. *J Ultrasound Med*. 2004 Feb;23(2):207-15.
167. Passamonti M, Vercelli A, Azzaretti A, Rodolico G, Calliada F. Characterization of focal liver lesions with a new ultrasound contrast agent using continuous low acoustic power imaging: comparison with contrast enhanced spiral CT. *Radiol Med*. 2005 Apr;109(4):358-69.
168. Dietrich CF. Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2004 Jun;51 Suppl:S9-17.
169. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jul;189(1):W7-W12.
170. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology*. 2007 Jan;242(1):162-74.
171. Quaiá E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):420-30.
172. Aoki J, Endo K, Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Ahmed AR, et al. FDG-PET for evaluating musculoskeletal tumors: a review. *J Orthop Sci*. 2003;8(3):435-41.
173. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med*. 1991 Aug;32(8):1485-90.
174. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, Schiepers C, Rosenqvist G, Hawkins RA, et al. Whole-body positron emission tomography: Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med*. 1992 Jun;33(6):1191-9.
175. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in oncology. *Nucl Med Biol*. 1994 Jul;21(5):739-47.
176. Mercedes Reza. *"Efectividad, seguridad e indicaciones del sistema híbrido pet/tac"*. Comunidad de Madrid Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Área de Investigación y Estudios Sanitarios. Agencia Laín Entralgo. Octubre 2004. IT01/2004.
177. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 1;22(21):4357-68.
178. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003 Aug;44(8):1200-9.
179. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology*. 2002 Nov;225(2):575-81.

180. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul;35(7):1323-9.
181. Liu YN, Huang MX, An Q, Wei JM. The impact of PET/CT on therapeutic strategy of patients with colorectal cancer metastasis. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jul-Aug;56(93):968-70.
182. Strunk H, Bucarius J, Jaeger U, Joe A, Flacke S, Reinhardt M, et al. [Combined FDG PET/CT imaging for restaging of colorectal cancer patients: impact of image fusion on staging accuracy]. *Rofo*. 2005 Sep;177(9):1235-41.
183. Rodríguez Garrido M, «Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG», Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid, 2005.
184. Eglinton T, Luck A, Bartholomeusz D, Varghese R, Lawrence M. Positron-Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in the Initial Staging of Primary Rectal Cancer. *Colorectal Dis*. 2009 Apr 10.
185. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*. 2007 Feb;17(2):379-89.
186. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*. 1998 Mar;206(3):755-60.
187. Goldberg MA, Lee MJ, Fischman AJ, Mueller PR, Alpert NM, Thrall JH. Fluorodeoxyglucose PET of abdominal and pelvic neoplasms: potential role in oncologic imaging. *Radiographics*. 1993 Sep;13(5):1047-62.
188. Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T, et al. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology*. 1992 Feb;182(2):549-52.
189. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg*. 1999 Oct;178(4):282-7.
190. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):1906-14.
191. Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Arnaud JP. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2006 Jan 1;93(1):1-7.
192. Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG, Nabi HA. The economic impact of 18FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005 Aug;20(4):450-6.
193. Kim SC, Machac J, Krynyckyi BR, Knesaurek K, Krellenstein D, Schultz B, et al. Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography for evaluation of indeterminate lung nodules: assigning a probability of malignancy may be preferable to binary readings. *Ann Nucl Med*. 2008 Apr;22(3):165-70.
194. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):1075-84.

- 195.Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg.* 1996 Jul;131(7):703-7.
- 196.Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol.* 1995 Oct;21(5):517-22.
- 197.Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):2038-48.
- 198.Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg.* 2003 Aug;90(8):963-9.
- 199.Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):700-8.
- 200.Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* 1999 Dec;35(13):1773-82.
- 201.Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
- 202.Langenhoff BS, Oyen WJ, Jager GJ, Strijk SP, Wobbes T, Corstens FH, et al. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 15;20(22):4453-8.
- 203.Arslan C, Kilickap S. FDG-PET: for early prediction of response to the first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer? *Ann Oncol.* 2009 Jun;20(6):1149-50; author reply 50.
- 204.de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT, Oyen WJ. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:43S-54S.
- 205.Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 1998 Mar;227(3):319-23.
- 206.Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer.* 2001 May;37(7):862-9.
- 207.Maldonado A, Sancho F, Cerdan J, Lozano A, Mohedano N, Jimenez J, et al. 16. FDG-PET in the Detection of Recurrence in Colorectal Cancer Based on Rising CEA Level. Experience in 72 Patients. *Clin Positron Imaging.* 2000 Jul;3(4):170.

208. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A, et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg.* 2000 Mar;385(2):129-34.
209. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003 Nov;44(11):1784-8.
210. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. *J Nucl Med.* 2002 Apr;43(4):492-9.
211. Couinaud C. [The anatomy of the liver]. *Ann Ital Chir.* 1992 Nov-Dec;63(6):693-7.
212. Couinaud C. [Surgical anatomy of the liver. Several new aspects]. *Chirurgie.* 1986;112(5):337-42.
213. Bismuth H. Surgical anatomy of the liver. *Recent Results Cancer Res.* 1986;100:179-84.
214. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982 Jan;6(1):3-9.
215. Schneider M. SonoVue, a new ultrasound contrast agent. *Eur Radiol.* 1999;9 Suppl 3:S347-8.
216. Quaia E, Bertolotto M, Calderan L, Mosconi E, Mucelli RP. US characterization of focal hepatic lesions with intermittent high-acoustic-power mode and contrast material. *Acad Radiol.* 2003 Jul;10(7):739-50.
217. Chao A, Chang TC, Ng KK, Hsueh S, Huang HJ, Chou HH, et al. 18F-FDG PET in the management of endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 Jan;33(1):36-44.
218. Albrecht T, Oldenburg A, Hohmann J, Skrok J, Hoffmann CW, Schettler S, et al. Imaging of liver metastases with contrast-specific low-MI real-time ultrasound and SonoVue. *Eur Radiol.* 2003 Nov;13 Suppl 3:N79-86.
219. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK, Jr., et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med.* 1997 Aug;38(8):1196-201.
220. Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA, et al. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl Med.* 2002 Aug;27(8):550-5.
221. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4976-82.
222. Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4954-5.
223. Peschard F, Benoist S, Penna C, Nordlinger B. Anatomical basis for clamping of the right hepatic vein outside the liver during right hepatectomy. *Surg Radiol Anat.* 2006 Dec;28(6):625-30.
224. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg.* 1999 May;134(5):503-11; discussion 11-3.

225. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes T, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):388-95.
226. *Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre hexafluoruro sulfúrico*. [INTERNET]. Madrid: *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España* [consultado el 16 de Marzo de 2010]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/sonoVue.htm>.
227. Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E, Bertolotto M, Galia M, Cademartiri F, et al. Benign focal liver lesions: spectrum of findings on SonoVue-enhanced pulse-inversion ultrasonography. *Eur Radiol*. 2005 Aug;15(8):1643-9.
228. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:11S-20S.
229. de Geus-Oei LF, Ruers TJ, Punt CJ, Leer JW, Corstens FH, Oyen WJ. FDG-PET in colorectal cancer. *Cancer Imaging*. 2006;6:S71-81.
230. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*. 1996 Oct;23(10):1409-15.
231. Fong Y. Hepatic colorectal metastasis: current surgical therapy, selection criteria for hepatectomy, and role for adjuvant therapy. *Adv Surg*. 2000;34:351-81.
232. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5):514-23.
233. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg*. 1998 Mar;22(3):268-76; discussion 76-7.
234. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg*. 2007 Aug;11(8):1057-77.
235. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet*. 2000 Jan 29;355(9201):395-9.
236. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2007 Mar;31(3):511-21.
237. Valk PE. Sense and sensitivity: issues in technology assessment. *J Nucl Med*. 1996 Sep;37(9):1436-7.
238. Begg CB, McNeil BJ. Assessment of radiologic tests: control of bias and other design considerations. *Radiology*. 1988 May;167(2):565-9.
239. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. *Eur Radiol*. 2004 Oct;14 Suppl 8:P25-33.
240. Leen E, Moug SJ, Horgan P. Potential impact and utilization of ultrasound contrast media. *Eur Radiol*. 2004 Oct;14 Suppl 8:P16-24.
241. Ding H, Wang WP, Huang BJ, Wei RX, He NA, Qi Q, et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med*. 2005 Mar;24(3):285-97.
242. Brannigan M, Burns PN, Wilson SR. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. *Radiographics*. 2004 Jul-Aug;24(4):921-35.

243. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreux M, Bidault S, Roche A, et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):683-90.
244. Oldenburg A, Hohmann J, Foert E, Skrok J, Hoffmann CW, Frericks B, et al. Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. *Ultraschall Med*. 2005 Aug;26(4):277-84.
245. Tranquart F. [Detection of liver metastases using contrast enhanced sonography]. *J Radiol*. 2001 Jul;82(7):819.
246. Oldenburg A, Albrecht T. [Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]. *Ultraschall Med*. 2008 Oct;29(5):488-98.
247. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology*. 2003 May;227(2):361-70.
248. Yarmenitis SD, Karantanas A, Bakantaki A, Papantoniou Y, Gourtsoyiannis N. Detection of colorectal cancer hepatic metastases with contrast-enhanced ultrasound: comparison with conventional B-mode ultrasound. *Dig Dis*. 2007;25(1):86-93.
249. Bolondi L, Correas JM, Lencioni R, Weskott HP, Piscaglia F. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2007 Feb;39(2):187-95.
250. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med*. 2008 Feb;29(1):28-44.
251. Heckemann RA, Cosgrove DO, Blomley MJ, Eckersley RJ, Harvey CJ, Mine Y. Liver lesions: intermittent second-harmonic gray-scale US can increase conspicuity with microbubble contrast material-early experience. *Radiology*. 2000 Aug;216(2):592-6.
252. Konopke R, Kersting S, Saeger HD, Bunk A. [Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound -- comparison to intraoperative findings]. *Ultraschall Med*. 2005 Apr;26(2):107-13.
253. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med*. 2004 Aug;25(4):249-56.
254. Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, Sidhu PS, Leen EL, Basilico R, et al. Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):799-809.
255. Quaiá E, Alaimo V, Baratella E, Pizzolato R, Cester G, Medeot A, et al. Effect of observer experience in the differentiation between benign and malignant liver tumors after ultrasound contrast agent injection. *J Ultrasound Med*. 2010 Jan;29(1):25-36.
256. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 21;12(11):1699-705.
257. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol*. 1927 Mar 7;8(6):519-30.
258. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med*. 1991 Apr;32(4):623-48; discussion 49-50.

259. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*. 1996 Dec;23(12):1641-74.
260. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg*. 1984 Mar;199(3):306-16.
261. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, Gianola FJ, Schneider PD. Hepatic resection of colorectal metastases. Influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. *Ann Surg*. 1985 Feb;201(2):210-8.
262. Elias D, Sideris L, Pocard M, de Baere T, Dromain C, Lassau N, et al. Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Ann Surg Oncol*. 2005 Apr;12(4):298-302.
263. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*. 1988 Jan;31(1):1-4.
264. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, Nishiumi N, Takahashi W, Ide M, et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):989-92.
265. Yasuda S, Ide M, Fujii H, Nakahara T, Mochizuki Y, Takahashi W, et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(12):1607-11.
266. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, et al. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2000 Jan-Feb;7(1):85-7.
267. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2003 Nov;44(11):1797-803.
268. Gupta NC, Falk PM, Frank AL, Thorson AM, Frick MP, Bowman B. Pre-operative staging of colorectal carcinoma using positron emission tomography. *Nebr Med J*. 1993 Feb;78(2):30-5.
269. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhart R, et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology*. 1989 Feb;170(2):329-32.
270. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jun;34(6):859-67.
271. Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Jul;29(7):915-21.
272. Beets G, Penninckx F, Schiepers C, Filez L, Mortelmans L, Kerremans R, et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg*. 1994 Nov;81(11):1666-70.
273. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N, et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):894-901.

274. Yonekura Y, Benua RS, Brill AB, Som P, Yeh SD, Kemeny NE, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-[18F]Fluoro-D-glucose in liver metastases from colon carcinoma. *J Nucl Med*. 1982 Dec;23(12):1133-7.
275. Guzman L, Cabello D, Culiáñez M, Sánchez C, Medina A, Rodríguez A, et al. Sequential use of contrast enhanced US and FDG-PET in the assessment of hepatic metastasis resectability in patients with treated colorectal carcinoma. *ESGAR 2008 - Book of Abstracts. European Radiology Supplements*. [10.1007/s10406-008-0008-8]. 2008;18(0):641-766.
276. González Flores E, Sánchez Toro C, Guzmán Álvarez L, Rodríguez A, Medina A, Cabello D, et al. FDG ET and contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastasis resectability in patients with treated colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2008 June 1, 2008;19(suppl_6):vi70.
277. Cabello García D, Guzmán Álvarez L, Gallego Peinado M, González Flores E, Medina Benítez A, Rodríguez Fernández A, et al. Assessment of hepatic metastases in patients with treated colorectal carcinoma with sequentially use of contrast enhanced ultrasonography and FDG-PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. [10.1007/s00259-007-0540-0]. 2007;34(0):184.
278. Cabello García D, Guzmán Álvarez L, Rodríguez Fernández A, Medina Benítez A, González Flores E, Gallego Peinado M, et al. Comparación de la ultrasonografía con potenciador de señal y la tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática en el carcinoma colorrectal tratado. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2007;26(Supl 1):7.
279. Bellón M, Guzmán L, Rodríguez A, Culiáñez M, Lacasa N, Cabello D, et al. Empleo de la PET-FDG y de los US con contraste en el diagnóstico de afectación hepática metastásica. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2006;25(Supl 1):40.
280. Guzmán Álvarez L, Cabello García D, Culiáñez Casas M, Rodríguez Fernández A, Garrote Lara D, Medina Benítez A. Diagnóstico de la enfermedad metastásica hepática en pacientes en seguimiento por carcinoma colorrectal tratado, mediante el uso secuencial de ecografía con contraste de segunda generación (CEUS) y la FDG-PET. *Radiología*. 2008;50(Supl 2):370.
281. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Jan;31(1):19-31.
282. Rosa F, Meimarakis G, Stahl A, Bumm R, Hahn K, Tatsch K, et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases. Impact of (18)F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nuklearmedizin*. 2004 Aug;43(4):135-40.
283. Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J, Coates G, Nahmias C, Somers S. Selection of patients for resection of hepatic metastases: improved detection of extrahepatic disease with FDG pet. *Radiographics*. 2001 Oct;21 Spec No:S55-69.
284. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol*. 1997 Dec;4(8):613-20.
285. Paley MR, Ros PR. Hepatic metastases. *Radiol Clin North Am*. 1998 Mar;36(2):349-63.
286. Vauthey JN, Rousseau DL, Jr. Liver imaging. A surgeon's perspective. *Clin Liver Dis*. 2002 Feb;6(1):271-95.
287. Sugarbaker PH. Surgical management of metastatic cancer in the liver. *Ann Ital Chir*. 1996 Nov-Dec;67(6):773-82.

- 288.Sugarbaker PH. Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver. *Radiology*. 1990 Mar;174(3 Pt 1):621-6.
- 289.Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg*. 1997 Jul;63(7):605-10.
- 290.Fuhrman GM, Curley SA, Hohn DC, Roh MS. Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 1995 Nov;2(6):537-41.
- 291.Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F, et al. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 1995 Mar;82(3):377-81.
- 292.Holm A, Bradley E, Aldrete JS. Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg*. 1989 Apr;209(4):428-34.
- 293.Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg*. 1987 Aug;11(4):541-7.
- 294.Lencioni R. Impact of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) guidelines on the use of contrast agents in liver ultrasound. *Eur Radiol*. 2006 Jul;16(7):1610-3.
- 295.Chaparro M, Gonzalez-Moreno L, Moreno-Otero R. [Potential impact of contrast-enhanced ultrasonography in the study of focal liver lesions]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Jun 14;131(2):73-7.
- 296.Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med*. 2001 Dec;28(12):1758-65.
- 297.Borrego Dorado I, Gomez Camarero P, Ruiz Franco-Baux J, Vazquez Albertino R. [Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET in patients with suspicion of recurrent colorectal cancer]. *Rev Esp Med Nucl*. 2004 Sep-Oct;23(5):313-23.
- 298.Wiering B, Vogel WV, Ruers TJ, Oyen WJ. Controversies in the management of colorectal liver metastases: role of PET and PET/CT. *Dig Surg*. 2008;25(6):413-20.
- 299.Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2008 Sep-Oct;32(5):738-44.