

Evaluación gamagráfica de metástasis hepáticas por carcinoma de vías digestivas

J.J. Ahumada, H.H. Zamora

Se revisaron las historias clínicas de 100 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con carcinoma de vías digestivas, con el fin de evaluar la certeza diagnóstica de la gamagrafía hepática en la búsqueda de metástasis. Se compararon los hallazgos gamagráficos con los resultados del examen directo del hígado durante el acto operatorio. El estudio dio como resultado una especificidad de 76%, sensibilidad de 97% y certeza diagnóstica de 91%. Las principales fuentes de error consistieron en el tamaño de las metástasis y defectos técnicos. Los hallazgos comparten valores similares con los encontrados en el análisis de la literatura pertinente. La gamagrafía hepática continúa siendo un examen de primera elección en la búsqueda de lesiones focales en hígado, si consideramos que estudios de mayor sofisticación no muestran mejores índices de certeza en el diagnóstico.

INTRODUCCION

Desde la introducción de la gamagrafía hepática con sulfuro coloidal marcado con Tecnecio^{99m} (99mTc) (1) hasta el momento actual, este método continúa siendo el de más amplia aceptación en la evaluación de metástasis y otros procesos focalizados o difusos del hígado (1-6). A pesar del respaldo bibliográfico de numerosos trabajos con series sustentables (7-10), el estudio está sujeto

frecuentemente a críticas por las ocasionales discrepancias con los hallazgos quirúrgicos (11). Sin embargo, factores como bajo costo, viabilidad, calidad de información e inocuidad, conforman la base de su aprobación como método de selección antes de iniciar procedimientos más complejos o invasivos.

Los estudios comparativos con ultrasonido, tomografía computarizada y tomografía por emisión de fotón único (SPECT) (12-15), muestran las mismas limitaciones que la simple gamagrafía planar. Los índices de sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica, no difieren en esencia (15); sólo la combinación de dos o más exámenes, permite una mayor precisión diagnóstica (3, 15,16). Por otra parte la biopsia percutánea sin un estudio imagenológico previo, puede resultar errática y no ofrece positividad superior a 50% en enfermedad metastásica hepática (17,18).

La confirmación a través de la cirugía y la biopsia abierta son las formas diagnósticas con el mayor índice de certeza. En una serie de 150 autopsias, con metástasis obvias, el 10% no había mostrado lesiones visibles o palpables en la superficie hepática en el momento de la intervención quirúrgica (19).

El examen gamagráfico de hígado, con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre 50% y 97% (4,20-22) para las diferentes series en la literatura, continúa siendo un examen de primera elección en la evaluación de lesiones focalizadas.

Con estas apreciaciones consideramos útil para nuestro medio, y fue el objetivo del estudio, llevar a cabo un análisis que definiera la utilidad de la gamagrafía planar en la búsqueda de metástasis hepáticas secundarias a adenocarcinoma de vías digestivas.

Dr. Jaime J. Ahumada B : Jefe Sección de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, actualmente Director General Instituto de Asuntos Nucleares, Bogotá; Dr. Héctor Hernán Zamora C: Residente de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, actualmente Investigador Científico Area de Reactor, Instituto de Asuntos Nucleares, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Ahumada.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 100 historias clínicas de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, remitidos a la Sección de Medicina Nuclear para gammagrafía hepática dentro del estudio de adenocarcinoma de vías digestivas, en el lapso comprendido entre diciembre de 1984 y diciembre de 1986. Los criterios básicos para la selección fueron la coexistencia de gammagrafía hepática y exploración quirúrgica confirmatoria. Se obtuvieron datos de su diagnóstico clínico, estudios radiológicos, valores de fosfatasa alcalina, transaminasas y antígeno carcinoembrionario, gammagrafía hepática, comprobación histológica y evolución.

El estudio isotópico fue practicado mediante el empleo de una dosis de 140 MBq (3.8 mCi) de ^{99m}Tc sulfuro coloidal, administrado i.v. Las imágenes se obtuvieron después de equilibrio, con una cámara de centelleo de gran campo y colimador de resolución media y baja energía, acumulando un total de 700.000 cuentas en cada una de las proyecciones (anterior, lateral derecha y posterior). En algunos casos se tomaron imágenes adicionales, generalmente oblicuas anteriores, para tratar de obtener mayor información.

Para el análisis de la gammagrafía se utilizaron los siguientes parámetros: hepatomegalia, distribución irregular del radiofármaco y morfología, pero únicamente se consideraron positivas las gammagrafías que mostraban defectos focales de concentración.

Además de la cirugía realizada a la totalidad de los pacientes estudiados, a seis de ellos se les practicó ultrasonido como medio complementario de comprobación diagnóstica.

Con los resultados se obtuvieron porcentajes de certeza y se practicó análisis de proporciones (prueba binomial), para establecer su significación estadística.

RESULTADOS

Entre diciembre de 1984 y diciembre de 1986, en la Sección de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología, se practicaron 4326 gammagrafías hepáticas, de las cuales se seleccionaron las correspondientes a pacientes con cáncer

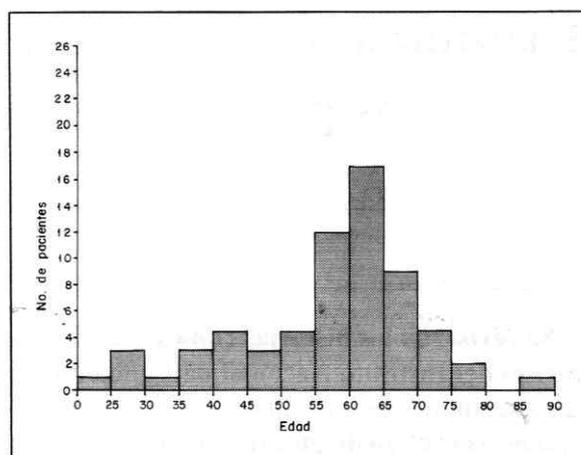


Figura 1. Clasificación de pacientes por edad.

de vías digestivas que habían sido realizadas para determinar, según el caso, la presencia de metástasis o la respuesta terapéutica por su evolución gammagráfica. De este grupo fueron seleccionadas 100 historias clínicas que cumplieron con los parámetros indispensables para el estudio.

De los pacientes estudiados 42 fueron mujeres y 58 hombres (0.8:1.1), con edad promedio de 57.9 años y desviación típica de 11.8. La distribución por edad aparece en la Figura 1. De las neoplasias primarias 51% se localizó en el estómago y 47% se distribuyó en recto y colon (Tabla 1).

En los 100 casos analizados se encontraron 69 diagnósticos gammagráficos considerados verdaderos negativos y 22 verdaderos positivos (Tabla 2). Sólo en dos pacientes se hallaron gammagrafías comprobadas como falsos positivos después de la observación directa en el acto operatorio, hecho que no excluye la presencia de metástasis, como hicimos notar anteriormente. Los falsos negativos

Tabla 1. Localización de la neoplasia primaria.

Lugar de la Neoplasia Primaria	%
Estómago	51
Recto	24
Colon	23
Yeyuno	1
Esófago	1
Total	100

Tabla 2. Evaluación de la gamagrafía hepática.

		Resultado del estudio gammagráfico		
		Sin lesión focal	Con lesión focal	Total
Resultado de la cirugía	(-)	69 (VN)	2 (FP)	71
	(+)	7 (FN)	22 (VP)	29
Total		76	24	100

VN: Verdadero negativo; FN: Falso negativo; FP: Falso positivo; VP: Verdadero positivo.

fueron siete y no presentaron a la revisión de la historia ninguna pista que hubiera contribuido a otro diagnóstico o inducido a examen complementario para el primer observador.

Con el ultrasonido, en ninguno de los seis casos estudiados se llegó a un diagnóstico diferente al de la gamagrafía.

La sensibilidad del estudio fue de 97%, mientras que la especificidad llegó a 76%. La certeza diagnóstica se situó en 91 % con $p < 0.04$ (Tabla 2).

El valor predictivo de la prueba positiva fue de 91.6% y el valor predictivo de la prueba negativa se encontró en 90.7%, datos confiables para cualquier examen imagenológico.

Los cambios gamagráficos de importancia clínica en los estudios positivos se pueden apreciar en las Tablas 3 a 6, en las que se destaca la frecuencia en el aumento de tamaño, presencia de defecto único y lesiones focalizadas que varían entre los dos y cuatro centímetros de diámetro, la mayoría con compromiso de la totalidad del hígado. La distribución irregular del radiofármaco acompañada de defectos focalizados fue el hallaz-

Tabla 3. Distribución del radiotrazador.

Cambios gamagráficos	Positivo (%)*	Negativo (%)*
Defecto focal, captación irregular	43.7	0
Defectos focales solamente	9.3	0
Concentración irregular	73.1	12.5
Normal	10.1	70.9

* % Positivo o negativo se refiere a la presencia o ausencia de metástasis comprobadas.

go más frecuente en presencia de metástasis hepáticas (Tabla 3). Los cambios en el tamaño y en la forma fueron signos gamagráficos significativos en presencia de metástasis; mientras que estos mismos signos fueron escasos en hígado no metastásico (Tabla 4). Los defectos focales en su mayoría fueron múltiples (62.1%), mientras que el defecto único alcanzó a 38.9% (Tabla 5). Por otra parte las metástasis localizadas en el lóbulo derecho junto con un compromiso diseminado, constituyeron la alteración más frecuente (Tabla 6).

Sobre el lóbulo izquierdo y la región interlobular recaen dos de los estudios considerados como falsos negativos, que ponen de relieve la dificultad diagnóstica en la interpretación del estudio gamagráfico en estas áreas; fenómeno ya descrito en estudios anteriores (23).

Los exámenes de laboratorio mostraron valores estadísticos significativos (Tabla 7), que sugieren la importancia de correlacionar los resultados de laboratorio con la gamagrafía para intentar un diagnóstico integral del paciente con los hallazgos clínicos.

Tabla 4. Cambios gamagráficos en tamaño y forma.

Cambios gamagráficos	Positivo %	Negativo %
Aumento de tamaño	40.6	8.9
Cambios en la forma	21.8	0

Tabla 5. Número de defectos focales.

Defectos focales	%
Defecto único	38.9
Defectos múltiples	61.1

Tabla 6. Localización de los defectos focales.

Localización	%
Diseminados	44.9
Lóbulo derecho	37.1
Lóbulo izquierdo	9.0
Región interlobar	4.0

Tabla 7. Exámenes de laboratorio

Examen	Valor normal mU/mL* (μ Kat/L)*	Sin metástasis mU/mL* (μ Kat/L)*	Con metástasis mU/mL* (μ Kat/L)*
Fosfatasa alcalina	30-90 (0.5-2)	105.8 (1.76)	250.3 (4.17)
GOT (AST)	30-35 (0-0.58)	21.5 (0.35)	42.9 (0.71)
GPT (ALT)	35-40 (0-0.58)	17.8 (0.29)	31.6 (0.52)
ACE	0-2.5 ng/mL (0-2.5 μ g/L)	28.8 ng/mL (28.8 μ g/L)	157 ng/mL (157 μ g/L)

GOT: Transaminasa glutámico oxaloacética; AST: Aspartatoaminotransferasa; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; ALT: Alaninoaminotransferasa; ACE: Antígeno carcinoembrionario.
* Excepto ACE

La información suministrada por el examen de fosfatasa alcalina tal vez es la más importante en cuanto a correlación gamagráfica se refiere. Sus valores promedio en los casos positivos alcanzaron las 250 mU/mL (4.16 μ Kat/L) para un valor normal de 30-90 mU/mL (0.5-2 μ Kat/L), mientras que en ausencia de metástasis el promedio cae dentro del rango de normalidad (Tabla 7).

Similar observación puede hacerse con relación al antígeno carcinoembrionario (ACE), marcador tumoral considerado de gran utilidad en el seguimiento del cáncer de vías digestivas.

DISCUSION

Las metástasis hepáticas ocasionadas por adenocarcinoma de vías digestivas modifican en forma sustancial el manejo terapéutico y la sobrevivencia de los pacientes con esta enfermedad (24,25); por esto, un adecuado diagnóstico temprano facilitará la elaboración de un plan de manejo racional del paciente. La gamagrafía hepática se ha constituido en un examen de rutina en los pacientes con este tipo de cáncer, con el fin de obtener una evaluación prequirúrgica adecuada y un seguimiento posterior satisfactorio, apoyándose en exámenes más complejos cuando las circunstancias lo ameritan.

Hasta el momento los criterios gamagráficos de metástasis hepática implican la visualización definida de defectos focalizados en el parénquima hepático (1, 26). A este criterio se ha intentando

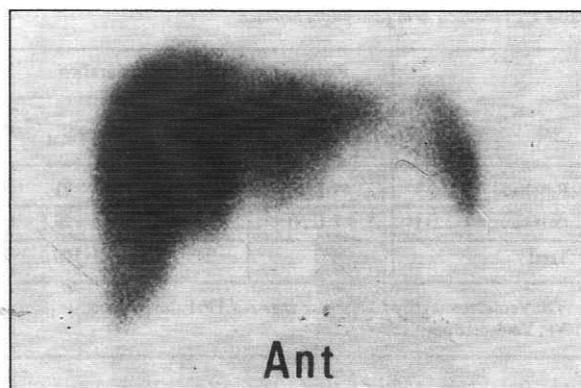


Figura 2. Hígado con tamaño y morfología normal; la distribución del radiofármaco es satisfactoria.

agregar otros como cambios morfológicos, cambios de tamaño, irregularidad en la concentración del radiofármaco y exámenes de laboratorio, buscando ampliar la sensibilidad de la prueba, pero sólo se ha conseguido disminuir proporcionalmente la especificidad, como lo demuestra el estudio de Drum y Beard (27). Estos autores confirman además que, dadas las características de franca focalización de las metástasis provenientes de cáncer del tubo digestivo en comparación con el aspecto difuso del compromiso provocado por el de seno, la gamagrafía hepática ofrece una certeza diagnóstica mayor en aquellas: 90 y 80% respectivamente (28). En casos seleccionados, sin embargo, es de gran valor el apoyo brindado por los hallazgos de elevación de la fosfatasa alcalina, del antígeno carcinoembrionario, o de ambos, especialmente en la evaluación del curso de la enfermedad después de las medidas terapéuticas indicadas (16).

En nuestra investigación se tuvo como único criterio gamagráfico de metástasis la presencia de lesiones focales (Figura 3), lo cual incide significativamente en la elevada especificidad y en la sensibilidad discretamente menor. Los resultados estadísticos (Tabla 8) no difieren de los estudios realizados en otros centros.

En 1977 se practicó una revisión de 100 casos en el Instituto Nacional de Cancerología en los cuales se diagnosticó el compromiso hepático mediante biopsia, cirugía o autopsia y se comparó con los hallazgos de gamagrafías lineares utilizando oro coloidal radiactivo (Au-198) o In-113-Po-

Tabla 8. Comparación con estudios previos.

Autor (referencia)	Número de casos	Estudio confirmatorio	Porcentaje autopsia	Sensibilidad %	Especificidad %	Certeza %
Covington (9)	387	BAC	49	79	68	72
Ludbrook (30)	39	BAC	27	92	69	80
Davieri (8)	46	C	–	69	87	95
Castagna (7)	109	BC	45	78	71	74
Lunia (1)	581	BAC	–	83	75	77
Ruiter (11)	59	A	100	85	82	83
Presente estudio	100	C	–	97	76	91

B: Biopsia abierta. A: Autopsia. C: Cirugía

livinilpirrolidona. En esa ocasión y con base en la positividad sugerida no sólo por defectos focales sino también por irregularidades de concentración y alteraciones del tamaño, la sensibilidad fue de 93.8%, pero la especificidad sólo llegó a 76.6% (31).

En lo referente a la certeza diagnóstica, la media de los otros estudios fue de 83.3%, mientras que para la especificidad, ésta se situó en 76.1%, cifras que al compararlas con nuestra investigación no presentan diferencias significativas. Las desviaciones típicas de los otros estudios citados en la Tabla 8 fueron de 7.0 y 8.4 para la certeza y la especificidad respectivamente, lo cual indica la gran concentración de datos en torno a la media; situación que le da una mayor confiabilidad a la medida de tendencia central. En cuanto a la sensibilidad, la revisión no muestra diferencias signifi-

cativas con los otros estudios cuya media alcanzó la cifra de 82.9% y en éste llega a 97%.

Es importante considerar que, en cuanto a nuestros resultados falsos negativos, en dos de ellos se encontraron defectos técnicos que produjeron imágenes de baja calidad, los cuales posiblemente impidieron una evaluación adecuada: en otros dos se presentaron sutiles defectos que escaparon al observador inicial (Figura 4), y en los tres restantes se observaba aumento de tamaño o distribución irregular del radiofármaco o ambos pero sin la presencia de defectos focales (Figura 5). En estos últimos, ni la clínica ni el laboratorio favorecieron el criterio de un examen complementario.

Los hallazgos del presente estudio apoyan la necesidad de que la gamagrafía hepática continúe siendo un examen de elección en la evaluación de metástasis hepáticas mientras no dispongamos de

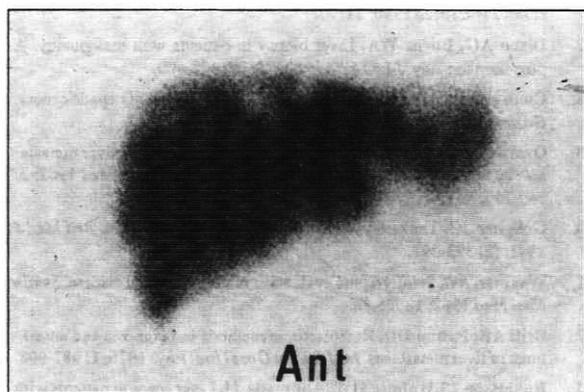


Figura 3. Hígado aumentado de tamaño con múltiples defectos de captación por metástasis.

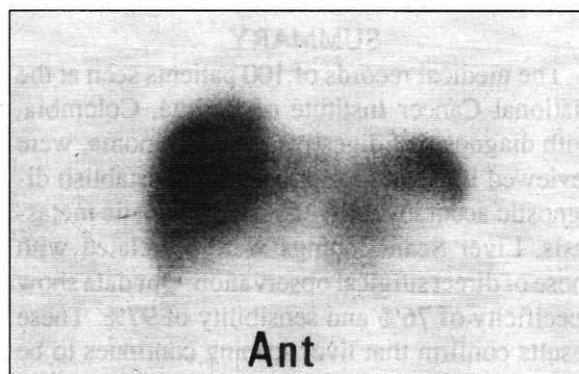


Figura 4. Distribución homogénea del radiofármaco; se observa prominencia del lóbulo izquierdo. A la exploración quirúrgica se hallaron metástasis en dicho lóbulo

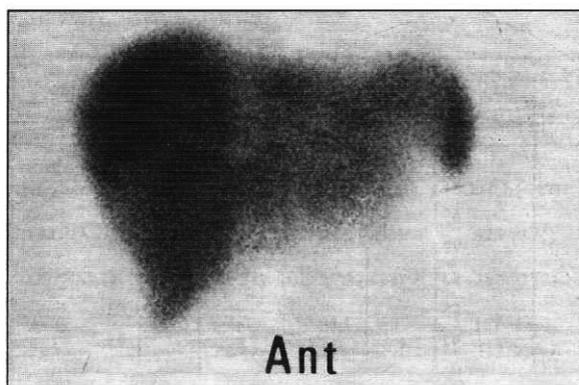


Figura 5. Distribución irregular del radiotrazador y prominencia del lóbulo izquierdo. Al examen quirúrgico se encontraron múltiples metástasis en la región interlobar, de tamaño inferior a los dos cm.

un procedimiento que ofrezca mayor índice de información sin aumentar el costo ni los riesgos ni introducir invasividad.

Reconociendo las limitaciones propias de todo examen imagenológico, la práctica más correcta sigue siendo el examen integral del paciente, incorporando los hallazgos clínicos, los exámenes de la función hepática, los marcadores tumorales y los parámetros descritos en este trabajo, que induzcan al diagnóstico final o a un examen complementario cuando las circunstancias lo exijan. Por otra parte, tal y como lo revisa magistralmente Patton (28), la interpretación de la imagen gammagráfica debe hacerse siguiendo todos los parámetros del flujo de información que se origina desde la lesión hepática hasta el observador, con el objeto de extraer la mayor cantidad de datos del procedimiento diagnóstico.

SUMMARY

The medical records of 100 patients seen at the National Cancer Institute of Bogotá, Colombia, with diagnosis of digestive tube carcinoma, were reviewed in order to retrospectively establish diagnostic accuracy of liver scan for hepatic metastasis. Liver Scan findings were correlated with those of direct surgical observation. Our data show specificity of 76% and sensibility of 97%. These results confirm that liver scanning continues to be the first choice test when focal lesion are being investigated in the liver.

REFERENCIAS

1. **Lunia S, Parthasarathy KL, Bakshi S, Bender MA.** An evolution of ^{99m}Tc sulfur colloid liver scintiscans and their usefulness in metastatic workup: a review of 1424 studies. *J Nucl Med* 1975; **16**: 62-65.
2. **Drum DE.** Current status of radiocolloid hepatic scintiphography for space-occupying disease. *Semin Nucl Med* 1982; **12**: 64-74.
3. **Burdine JA, Murphy PH, DePuey EG.** Radionuclide computed tomography of the body using routine radiopharmaceuticals II. Clinical applications. *J Nucl Med* 1979; **20**:108-114.
4. **Kalff V, Satterlee W.** Liver-spleen studies with the rotating gamma camera. *Radiology* 1984; **153**: 533-36.
5. **Harper PV, Lathrop KA, Jimenez F, et al.** Technetium-99m as a scanning agent. *Radiology* 1965; **85**:101-108.
6. **Larson SM, Nelp WB.** Radiopharmacology of a simplified technetium-99m colloid preparation for photoscanning. *J Nucl Med* 1966; **7**: 817-821.
7. **Castagna J, Benfield JR, Yamada H.** The reliability of liver scans and function tests in detecting metastases. *Surg Gyn Obs* 1972; **134**:463-466.
8. **Davieri RJ, Vernan M, Craft DN.** Liver scans and the detecting of clinically unsuspected liver metastases. *Lancet* 1974; **1**: 279-280.
9. **Covington EE.** The accuracy of liver photoscans. *Amer J Roentgenol* 1970; **109**:742-744.
10. **Ariel IM, Molander D, Galey D.** Hepatic gamma scanning. An aid in determining treatment policies for cancer involving the liver. *Amer J Surg* 1969; **118**: 5-14.
11. **Ruiter DJ, Bick W, Pawels EK, Taconis W, Staander PJ.** Correlation of scintigraphy with short interval autopsy in malignant focal liver disease. *Cancer* 1977; **39**:172-177.
12. **Brendel AJ, Leccia F, McNeil BJ, et al.** Single photon emission computed tomography and transmission computed tomography. A comparison of accuracy in diagnosing focal hepatic disease. *Radiology* 1984; **153**:527-32.
13. **Snow JH Jr, Goldstein HM, Walice S.** Comparison of scintigraphy, sonography and computed tomography in the evaluation of hepatic neoplasms. *Amer J Roentgenol* 1979; **132**: 915-918.
14. **Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, et al.** Computed tomography, ultrasound and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 1983; **149**: 225-230.
15. **Temple DF, Parthasarathy KL.** A comparison of isotopic and computerized tomographic scanning in the diagnosis of metastases to the liver in patients with adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gyn Obs* 1983; **156**:205-208.
16. **Aburano T, Kuwajima K, Tada A, et al.** Combined study of radionuclide liver imaging, ultrasound and radioimmunoassays for alfa-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the detection of focal hepatic lesions. *J Nucl Med* 1980; **21**: 27.
17. **Dixon AG, Burns WA.** Liver biopsy in patients with malignancy. A post-mortem study. *J Lab Clin Inv* 1973; **28**:405-409.
18. **Conn HD.** Rational use of liver biopsy in the diagnosis of hepatic cancer. *Gastroenterology* 1972; **62**: 142-146.
19. **Ozarda A, Pickern J.** The topographical distributions of liver metastases: its relation to surgical and isotopic diagnosis. *J Nucl Med* 1962; **3**: 149-152.
20. **Goligher JC.** The operability of carcinoma of the rectum. *Brit Med J* 1941; (2) 393-397.
21. **Waxman AD.** Scintigraphic evaluation of diffuse hepatic disease. *Semin Nucl Med* 1982; **12**:75-88.
22. **Brill AB, Patton DD.** Radioisotopic methods in diagnosis and assessment of liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; **1**:981-998.
23. **Robertson JS, Wahner HW, Ahumada JJ.** Liver scans in patients with cancer (Abstract). *Internat J Nucl Med Biol* 1978; **5**: 203.

24. **Artther PL, Slater G, Gelerant I, Aufses AH Jr.** Screening for liver metastases from colo-rectal cancer with carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase. *Ann Surg* 1981; **139**:357-360.
25. **Jaffe BM, Danegan WL, Watson F, Spratt JS.** Factors influencing survival of patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gyn Obs* 1968; **127**:1-11.
26. **Drum DE, Christopoulos JS.** Hepatic scintigraphy in clinical decision making. *J Nucl Med* 1972; **13**:908-915.
27. **Drum DE, Beard JM.** Scintigraphic criteria for hepatic metastases from cancer of the colon and breast. *J Nucl Med* 1976; **17**: 677-680.
28. **Patton DD.** Current status of liver scintigraphy for space-occupying disease. En: Freeman LM, Weissmann HS, eds. *Nuclear Medicine Annual*. New York: *Reaven Press*, 1982: 35-79.
29. **Covington EE.** Pitfalls in liver photoscan. *Amer J Roentgenol* 1970; **109**:745-748.
30. **Ludbrook J, Slavotinek AH, Psonai PM.** Observer error in reporting on liver scans for space occupying lesions. *Gastroenterology* 1972; **62**: 1013-1019.
31. **Ahumada JJ, Otero-Ruiz E.** Diagnóstico gamagráfico del hígado tumoral. It Congreso Colombiano de Medicina Interna - Trabajos inscritos. Bogotá: Offset Parrado, 1972: 129.