



**Universidad de Viña del Mar,
Escuela de Ciencias de la Salud
Tecnología Médica.**

**ROL DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN LA
DETECCIÓN DEL CANCER HEPÁTICO**

Para optar al grado académico de Licenciado en Tecnología Médica

**NIKOLAS FLORES COLLAO
LUIS MANSILLA OYARZO
CAMILA OLIVARES ARANCIBIA
JAVIER RECABARREN GONZÁLEZ
DIEGO ZUÑIGA SILVA**

Profesor Guía: Cristóbal Karstulovic Madriaga

Abril 2021
Viña del Mar, Chile

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 2.MARCO TEÓRICO..... | 9 |
| 2.1. HÍGADO..... | 9 |
| 2.1.1 DEFINICIÓN DE HÍGADO..... | 9 |
| 2.2 CÁNCER..... | 11 |
| 2.2.1 DEFINICIÓN DEL CÁNCER | 11 |
| 2.2.2. FACTORES DE RIESGO | 13 |
| 2.2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER | 14 |
| 2.2.4 TIPOS DE CÁNCER..... | 14 |
| 2.2.5 METÁSTASIS..... | 16 |
| 2.2.6 SISTEMA SANGUÍNEO..... | 16 |
| 2.2.7 SISTEMA LINFÁTICO | 17 |
| 2.3. CÁNCER HEPÁTICO | 17 |
| 2.3.1 DEFINICIÓN CÁNCER HEPÁTICO. | 17 |
| 2.3.2 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER HEPÁTICO | 17 |
| 2.3.3 HISTOLOGÍA..... | 18 |
| 2.3.4 ETIOLOGÍA..... | 20 |
| 2.3.5 DIAGNÓSTICO | 22 |
| 2.3.6 TRATAMIENTO..... | 23 |
| 2.4 IMAGENOLOGÍA DEL CANCER HEPÁTICO | 26 |
| 2.4.1 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA..... | 26 |
| 2.4.2 RESONANCIA MAGNÉTICA | 27 |
| 2.4.3 ECOGRAFÍA..... | 29 |
| 2.4.4 PET-CT | 30 |
| 2.5 IMAGENOLOGÍA DEL CÁNCER HEPÁTICO PET-CT | 31 |
| 3. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN..... | 34 |
| 3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 34 |
| 3.2 RELEVANCIA..... | 34 |
| 4. OBJETIVOS. | 35 |
| 4.1 OBJETIVO GENERAL..... | 35 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 35 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 5. METODOLOGÍA. | 35 |
| 5.1 TIPO DE ESTUDIO. | 35 |
| 6. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD. | 35 |
| 6.1 TIPOS DE ESTUDIOS PERMITIDOS. | 35 |
| 6.2 PARTICIPANTES | 36 |
| 6.3 INTERVENCIONES | 36 |
| 6.4 VARIABLES DE RESULTADOS. | 36 |
| 7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. | 37 |
| 7.1 BASE DE DATOS BIBLIOGRÁFICOS | 37 |
| 7.2 PALABRAS CLAVES | 37 |
| 7.3 PERIODO DE BÚSQUEDA | 37 |
| 7.4 IDIOMAS PERMITIDOS EN LA BÚSQUEDA | 37 |
| 8. RESULTADOS. | 38 |
| 9. DISCUSIÓN. | 44 |
| 10. CONCLUSIÓN. | 46 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA. | 47 |

ÍNDICE DE IMÁGENES

| | |
|-----------|----|
| Imagen 1 | 20 |
| Imagen 2 | 20 |
| Imagen 3 | 20 |
| Imagen 4 | 27 |
| Imagen 5 | 28 |
| Imagen 6 | 30 |
| Imagen 7 | 32 |
| Imagen 8 | 32 |
| Imagen 9 | 33 |
| Imagen 10 | 33 |
| Imagen 11 | 34 |

RESUMEN

El carcinoma Hepatocelular (CHC) es uno de los cánceres de mayor prevalencia a nivel mundial, siendo el causante de millones de muertes al año, afectando principalmente a las ciudades industrializadas, siendo las personas que padecen de cirrosis o tienen patologías hepáticas crónicas relacionadas al alcoholismo son los pacientes de riesgo más alto, a estos factores también hay que añadirles otras complicaciones como lo es el virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC), los cuales al estar en complemento aumentan en gran medida las posibilidades de contraer este tipo de cáncer. Actualmente contamos con distintas modalidades en el área de imagen radiológica para la detección del cáncer hepático siendo la ecotomografía y la TC las primeras modalidades en detección de alguna anormalidad en la estructura hepática, permitiéndonos así lograr una detección en un estadio temprano de esta patología o bien para realizar un seguimiento sistemático de esta afección ya diagnosticada. Por otra parte, una vez diagnosticado el cáncer hepático una de las técnicas que nos facilita visualizar tanto el compromiso como el área afectada es la Tomografía por emisión de positrones, esta técnica nos permite evaluar algún tipo de metástasis provocada por este cáncer, siendo el cáncer de colon rectal uno de los hallazgos más relacionado a esta neoplasia.

El presente trabajo pretende realizar un análisis sobre el rol que cumple la tomografía por emisión de positrones pudiendo dar información para la futura realización de protocolos a realizar en pacientes ya diagnosticados con carcinoma hepatocelular, en la cual se realizó una revisión narrativa en las principales bases de datos científicas tales como Pubmed, Scielo, Scopus, Google scholar, Science direct y Lilacs entre las siguientes fechas 2000 al 2021.

Palabras claves: cáncer hepático, tomografía por emisión de positrones, metástasis, imagenología, diagnóstico.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent cancers worldwide, causing millions of deaths a year, mainly affecting industrialized cities, with people suffering from cirrhosis or chronic liver diseases related to alcoholism are the highest risk patients, to these factors we must also add other complications such as hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), which, being in complement, greatly increases the chances of get this type of cancer. We currently have different modalities in the area of radiological imaging for the detection of liver cancer, with echotomography and CT being the first modalities in detecting any abnormality in the liver structure, thus allowing us to achieve an early stage detection of this pathology or to systematically follow up on this already diagnosed condition. On the other hand, once liver cancer has been diagnosed, one of the techniques that makes it easier for us to visualize both the compromise and the affected area is positron emission tomography, this technique allows us to evaluate some type of metastasis caused by this cancer, cancer being rectal colon one of the findings most related to this cancer.

The present work aims to carry out an analysis on the role played by positron emission tomography, being able to provide information for the future implementation of protocols to be carried out in patients already diagnosed with hepatocellular carcinoma, in which a narrative review was carried out on the main bases of scientific data such as Pubmed, Scielo, Scopus, Google scholar, Science direct and Lilacs between the following dates 2015 to 2021.

KEYWORDS: liver cancer, positron emission tomography, metastasis, imaging, diagnosis.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, en el mundo, el cáncer produce millones de muertes al año, generando altos costos económicos y sociales, tantos por los valores asignados al tratamiento, como por el compromiso que genera en la productividad laboral de las personas directamente afectadas y de su entorno familiar y/o cuidadores. El carcinoma hepatocelular (HCC o CHC) es el tumor maligno más frecuente originado en el hígado y es una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. El HCC es una patología grave y globalmente relevante. En diversos artículos se habla de que es la sexta causa de cáncer y la segunda en mortalidad. (1), estas cifras en aumento se ven principalmente en países industrializados en vías de desarrollo, esto es debido a los distintos factores de riesgo, donde las personas que padecen patologías crónicas al hígado tienen más probabilidades de desarrollar carcinoma hepatocelular, representando más de 700.000 muertes cada año (2).

La causa etiológica crucial de al menos 80 % de los casos de carcinoma hepatocelular en todo el mundo es la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) (3). Si bien es más probable que los hombres con infección crónica por el VHB o el VHC presenten CHC que las mujeres con la misma infección crónica, la diferencia no se explica por completo debido a la prevalencia de otros factores de riesgo.(4) La cirrosis, sin importar su causa, predispone a los pacientes al CHC y está presente en 70% de los pacientes con CHC al momento de ser diagnosticados. El consumo alto de bebidas alcohólicas es una causa etiológica determinante de CHC porque puede causar cirrosis; además, la presencia del VHB o el VHC aumenta aún más el riesgo. La esteatosis no alcohólica (EHNA) aumenta el riesgo de CHC en pacientes que también sufren de cirrosis (5). El consumo de cigarrillos también aumenta la probabilidad en un menor porcentaje. Lo cual lleva a la instauración de programas de vacunación contra el VHB, acompañado de campañas incentivando una vida saludable.

Lo más importante es el diagnóstico temprano del CHC para poder ofrecer un tratamiento poco invasivo que permita una mayor calidad de vida a los pacientes.

La detección del CHC puede realizarse por técnicas de imágenes, como lo es la tomografía computada (TC), ecografía, y en algunos casos resonancia magnética (RM). En caso de que el patrón de captación no sea característico debe efectuarse una biopsia de la lesión. Las lesiones residuales, recurrentes y metastásicas no se detectan bien con la radiografía tradicional, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC), porque estas modalidades detectan cambios morfológicos, que pueden ocurrir con bastante lentitud en el CHC (6). La ecografía con contraste (CEUS) es útil para el diagnóstico de CHC solo cuando los sitios del tumor se identifican mediante ecografía en modo B. La tomografía computarizada con contraste (CECT) o la resonancia magnética (MRI) también están disponibles para la detección de CHC, y cada una tiene sus propias ventajas, como características de realce multifásico y fácil adquisición, pero su precisión puede ser menor cuando las lesiones son menores de 2 cm. La angiografía digital es otro método de exploración que puede diagnosticar el CHC, pero es invasivo y, por lo general, solo se realiza cuando es necesario un tratamiento transarterial. Aunque estos exámenes son bien utilizados por los cirujanos para la estadificación preoperatoria, a menudo muestran solo una parte del cuerpo y detectan cambios morfológicos que pueden ocurrir con bastante lentitud en el CHC. Además, estas técnicas de exploración tradicionales no pueden detectar bien las lesiones recurrentes, residuales o metastásicas. (11). La Tomografía por emisión de positrones, también llamada diagnóstico por imágenes PET o exploración PET, constituye un tipo de diagnóstico por imágenes de medicina nuclear, siendo una modalidad eficaz y no invasiva para visualizar el carcinoma hepatocelular (7) la cual utiliza el agente de contraste exógeno 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) para la emisión de positrones, las cuales se une a las moléculas trazadoras de mecanismos fisiopatológicos como el flujo sanguíneo y metabolismo celular (8), de esta manera se puede explorar todo el cuerpo. El PET-TC se utiliza mayoritariamente en oncología que comprende prácticamente el 90% de los exámenes. Las otras aplicaciones abarcan en conjunto el 10% restante. En

tumores se ha demostrado un aumento en la utilización de la glucosa, lo cual además se encuentra en relación con su grado de malignidad. Este hecho permite localizar neoplasias primarias y sus metástasis con adecuada sensibilidad y especificidad (9).

La introducción de la PET/TC en el diagnóstico oncológico supuso una revolución, por la posibilidad de obtener información metabólica, proporcionada por la PET, e información morfológica, aportada por la TC, mediante una sola exploración (9), ayudando así en la estadificación y en la valoración del tratamiento de múltiples neoplasias, ya que el radiofármaco predilecto para los estudios dedicados al área oncológica es el F18-FDG, el cual entre sus características se destaca que la vida media del F18 es una media de 110 min, siendo este un óptimo tiempo para la evaluación del hígado, además este radiofármaco presenta una alta afinidad a las células cancerígenas debido a que este se acopla a las proteínas que forman La resistencia a múltiples fármacos (MDR) (10).

Por otro lado el PET tiene una alta sensibilidad para detectar metástasis extrahepáticas, pero una baja sensibilidad para el CHC primario, sin embargo el PET-CT tiene la ventaja de poder trabajar con dos trazadores que son el 11 C-ACT y 18 F-FDG estas son sondas bioquímicas, la primera es la captación de C-ACT que está relacionada con un CHC bien diferenciado y un cáncer menos agresivo o con un pronóstico justo, en cambio los nódulos regenerativos están propenso de cualquiera de los dos trazadores y pueden distinguirse del CHC.

También existe la combinación de 11 C-CHOL y 18 F-FDG en PET-CT esta puede ser una opción valiosa para detectar HCC en el contexto de una enfermedad hepática crónica, la combinación de dos trazadores puede aumentar la sensibilidad de la PET-TC hasta aproximadamente el 93%, mejorando su capacidad para identificar lesiones y beneficiando el tratamiento de los pacientes con CHC.

Con esta investigación queremos proporcionar un aporte en la comunidad científica sobre el rol que tiene la tomografía por emisión de positrones, respecto a la detección del CHC, lo cual se lograra mediante el análisis de los diferentes

radios trazadores, agentes de contraste, captación de estos, vida media y sus mezclas todo esto con el objetivo de llegar a un mejor diagnóstico, ya que con esta modalidad se cuentan con múltiples tipos de diagnóstico y diversos estadios de la enfermedad.

2.MARCO TEÓRICO.

2.1. HÍGADO

2.1.1 DEFINICIÓN DE HÍGADO

El hígado es una de las vísceras más grande dentro del organismo humano, siendo a la vez la glándula de mayor tamaño. Este se localiza tanto en el hipocondrio derecho como también en el epigastrio de la cavidad abdominal. Este órgano está compuesto por 2 lóbulos derecho e izquierdo, los cuales están divididos en 8 segmentos.

La irrigación principal de este órgano es proporcionada por la vena porta hepática luego le sigue la arteria hepática, el contenido principal de la sangre de la vena porta hepática son secreciones endocrinas del páncreas, eritrocitos originados del bazo, sustancias nutritivas y materiales tóxicos provenientes del intestino. Debido a este acceso directo con el intestino el hígado es el primer órgano que se compromete a las distintas toxinas y fármacos que se absorben.

Por otro lado, la arteria hepática se encarga de proporcionar la sangre oxigenada, pero debido a que tanto la sangre proveniente de la vena porta hepática como la sangre arterial son revueltas en un conducto hepático denominado sinusoides hepáticos, el cual tiene como objetivo proporcionar irrigación al hepatocito. Debido a esta combinación de sangre el hepatocito nunca recibe un 100% de sangre oxigenada. Cabe destacar que en la sinusoides hepáticas se localiza un macrófago particular denominado célula de Kupffer, las cuales eliminan de la circulación sanguínea todo tipo de partículas extrañas, innecesarias o alteradas mediante el

proceso de fagocitosis. También participan en el metabolismo de las lipoproteínas y desempeñan un papel clave en el proceso de captación y de detoxificación de la endotoxina que llega del flujo venoso portal.

A nivel celular el hígado presenta múltiples estructuras siendo el parénquima principal el hepatocito, el cual tiene la cualidad de organizarse en cordones anastomosados correspondiendo así en esta forma casi al 80% del tejido hepático, además son las células con mayor vida dentro del sistema digestivo teniendo una vida media de hasta 5 meses, encontrándose entre 200 a 300 peroxisomas por células, esto debido a que este organelo se encarga de los distintos procesos de desintoxicación como también de la degradación de ácidos grasos, mediante la secreción de peróxido de hidrógeno.

El intercambio de sustancias entre la sangre y los hepatocitos es realizado en el espacio peri sinusoidal o denominado espacio de Disse. Este espacio se encuentra entre la región basal de los hepatocitos y la superficie basal de las sinusoides hepático, en esta región los hepatocitos extienden sus microvellosidades, para aumentar el área de intercambio, además en este espacio se localiza tanto las células de Ito, como también de la vía linfática.

La vía linfática tiene como objetivo drenar cualquier sustancia de plasma residual que persista en el espacio peri sinusoidal desembocando el contenido en el conducto torácico.

A pesar de que el hígado es un órgano glandular este presenta múltiples funciones de captación, almacenamiento, distribución de sustancias, vitaminas, control de la concentración de glucosa y VLDL en el torrente sanguíneo, entre las cuales se destaca:

- Hígado como reserva de sangre
- Regeneración del tejido hepático
- Metabolismo de los hidratos de carbono
- Metabolismo de los lípidos
- Metabolismo de hierro
- Metabolismo de las proteínas
- Metabolismo de las vitaminas
- Degradación de fármacos y toxinas
- Medición de la bilirrubina en la bilis

2.2 CÁNCER

2.2.1 DEFINICIÓN DEL CÁNCER

El cáncer es un conjunto de enfermedades que pueden aparecer casi en cualquier parte del cuerpo. Estas enfermedades son originadas por el crecimiento anormal de células de manera descontrolada, Estas células pueden formar una masa llamada tumor. Un tumor puede ser canceroso o benigno. Un tumor canceroso es maligno, lo que significa que puede crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo. Un tumor benigno significa que el tumor puede crecer, pero no se diseminará. (12).

El cáncer es ocasionado por cambios (mutaciones) en el ADN dentro de las células. El ADN dentro de una célula viene en un gran número de genes individuales, cada uno contiene un grupo de instrucciones que indica a la célula qué funciones realizar, y cómo crecer y dividirse. Los errores en las instrucciones pueden hacer que la célula detenga su función normal y se convierta en una célula cancerosa. Una mutación genética puede indicarle a una célula sana que:

Permita un crecimiento acelerado. Una mutación genética puede indicarle a una célula que crezca y se divida con mayor rapidez. Esta crea muchas células nuevas que tienen la misma mutación.

No detenga el crecimiento descontrolado de células. Las células normales saben cuándo detener el crecimiento para que tengas la cantidad adecuada de cada tipo de célula. Las células cancerosas pierden los controles (genes supresores de tumores) que les indican cuándo detener el crecimiento. Una mutación en un gen supresor de tumor permite que las células cancerosas continúen creciendo y acumulándose.

Comete errores al reparar errores en el ADN. Los genes de reparación del ADN buscan errores en el ADN de las células y hacen correcciones. Una mutación en un gen de reparación del ADN puede significar que no se corrigen otros errores, lo que provoca que las células se conviertan en cancerosas.

Estas mutaciones son las más frecuentes que se encuentran en el cáncer. Pero muchas otras mutaciones genéticas pueden contribuir a causar cáncer.

Las mutaciones genéticas pueden ocurrir por diversas razones:

Mutaciones genéticas de nacimiento. Es posible que nazcas con una mutación genética que heredas de tus padres. Este tipo de mutación representa un pequeño porcentaje de casos de cáncer.

Mutaciones de genes que ocurren después del nacimiento. La mayoría de las mutaciones genéticas ocurren después del nacimiento y no son hereditarias. Diversos factores pueden ocasionar las mutaciones genéticas, entre ellos, tabaquismo, radiación, virus, químicos que producen cáncer (agentes cancerígenos), obesidad, hormonas, inflamación crónica y falta de ejercicio

Las mutaciones genéticas ocurren con frecuencia durante el crecimiento normal de células. Sin embargo, las células contienen un mecanismo que reconoce

cuando ocurre un error y lo repara. Ocasionalmente, se pasa por alto un error. Esto podría ocasionar que una célula se convierta en cancerosa.

2.2.2. FACTORES DE RIESGO

-Edad: El cáncer puede tardar décadas en manifestarse. Es por eso por lo que la mayoría de las personas con diagnóstico de cáncer tienen 65 años o más. Aunque es frecuente en los adultos mayores, el cáncer no es una enfermedad exclusivamente de adultos, y puede diagnosticarse a cualquier edad.

-Hábitos: Algunos estilos de vida aumentan el riesgo de cáncer. Fumar, beber Alcohol, (para mujeres de todas las edades y para los hombres mayores de 65) dos copas por día (para los hombres menores de 65 años), la exposición excesiva al sol o las quemaduras de sol frecuentes con ampollas, estar obeso y tener sexo sin protección pueden contribuir a causar cáncer.

Puedes cambiar estos hábitos para disminuir el riesgo de padecer cáncer, aunque algunos hábitos son más fáciles de cambiar que otros.

-Antecedentes familiares: Solo una pequeña parte de los casos de cáncer se deben a un trastorno hereditario. Si el cáncer es frecuente en tu familia, es posible que haya mutaciones que pasen de una generación a la siguiente. Puedes ser un candidato para análisis genéticos a fin de determinar si tienes mutaciones hereditarias que pueden aumentar el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer. Ten presente que una mutación genética hereditaria no necesariamente significa que tendrás cáncer.

-Trastornos de salud: Algunos trastornos crónicos, como la colitis ulcerosa, pueden aumentar notablemente el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer.

-Entorno: El entorno puede contener sustancias químicas perjudiciales que pueden aumentar el riesgo de cáncer. Aunque el afectado no fume, puede inhalar humo ambiental si está en un lugar donde la gente fuma o si vive con un fumador. Las sustancias químicas del hogar o el lugar de trabajo, como asbesto y bencina, también se asocian con mayor riesgo de cáncer.

2.2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina **carcinogénesis**. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevivida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente. Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado **inmunovigilancia tumoral**. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia (14).

2.2.4 TIPOS DE CÁNCER

Se clasifican en tipos más generales como carcinoma, sarcoma, linfoma y leucemia.

Carcinoma: Carcinoma de células basales (no melanoma): Es la forma más común de cáncer de la piel, diagnosticándose más de un millón de casos nuevos cada año. Este cáncer empieza en las capas internas de la piel usualmente

expuestas al sol y puede aparecer como un bulto blanco o de color carne, pequeño. Crece lentamente y puede sangrar.

Carcinoma broncogénico: Este cáncer se origina en las células que cubren las vías respiratorias de los pulmones. Hay dos tipos: el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Adenocarcinoma de células renales (riñón): Afecta las células que revisten los túbulos renales, los cuales filtran la sangre y producen la orina.

Sarcoma: Osteosarcoma: "osteo" significa 'hueso. El osteosarcoma afecta mayormente a los huesos largos del brazo o de la pierna. Es más común en personas jóvenes y es más frecuente en los hombres que en las mujeres.

Linfoma: Linfoma no-Hodgkin: este es un grupo grande y diverso que incluye varios tipos de células inmunitarias, como las células B y las células T. Este tipo de cáncer se divide en otros grupos: los de crecimiento lento y los de crecimiento rápido. Como su nombre lo indica, estos tipos se comportan diferente y ameritan tratamientos diferentes.

Linfoma Hodgkin: éste se caracteriza por la presencia de un tipo de célula llamada de Reed-Sternberg. Este linfoma afecta las células inmunitarias tipo B. Los síntomas incluyen inflamación de los ganglios, fiebre y fatiga.

Leucemia: Leucemia es el cáncer de los tejidos que forman la sangre en el organismo, incluso la médula ósea y el sistema linfático. La leucemia, por lo general, involucra a los glóbulos blancos. Los glóbulos blancos son poderosos combatientes de infecciones; por lo general, crecen y se dividen de manera organizada, a medida que el cuerpo los necesita. Pero en las personas que tienen leucemia, la médula ósea produce una cantidad excesiva de glóbulos blancos anormales que no funcionan correctamente (13)

2.2.5 METÁSTASIS

Las metástasis es la propagación de estas células cancerosas a otros órganos o tejidos completamente diferentes al donde comenzó este aumento anormal de células que llamamos tumor maligno o canceroso. Existen diferentes maneras de cómo puede hacer metástasis un tumor, las formas más comunes de extenderse a otras áreas del cuerpo son utilizando diferentes vías de transmisión como el sistema sanguíneo y sistemas linfático.

Las metástasis también pueden desarrollarse cuando las células cancerosas del tumor principal, habitualmente en el estómago o la cavidad abdominal, se desprenden y crecen en áreas cercanas, como el hígado, los pulmones o los huesos. Cualquier tipo de cáncer puede diseminarse. El hecho de que esto suceda o no depende de varios factores.

El tipo de cáncer. Algunos tipos de cáncer son más propensos a diseminarse que otros. La velocidad con la que crece el cáncer.

El cáncer puede diseminarse a casi todas las partes del cuerpo. Algunos tipos de cáncer tienden a diseminarse a determinadas partes del cuerpo.

El cáncer de mama tiende a diseminarse a los huesos, el hígado, los pulmones, la pared torácica y el cerebro. El cáncer de pulmón tiende a diseminarse al cerebro, los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales. El cáncer de próstata tiende a diseminarse a los huesos. El cáncer rectal y de colon tiende a diseminarse al hígado y los pulmones.

2.2.6 SISTEMA SANGUÍNEO

El sistema sanguíneo o circulatorio se encarga de bombear, transportar y distribuir la sangre por todo el cuerpo. Se integra con el corazón y los vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. El corazón es una bomba muscular y se considera el centro del sistema circulatorio. Las arterias transportan sangre oxigenada y con nutrientes desde el corazón hasta los tejidos, mientras que las venas llevan sangre

poco oxigenada en dirección del corazón (las arterias y venas pulmonares son la única excepción a esta regla). Los capilares son el sitio donde tiene lugar el intercambio de nutrientes y gases entre la sangre y los tejidos.

2.2.7 SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático está compuesto por los ganglios y vasos linfáticos, distribuidos por todo el organismo. Los vasos linfáticos son similares a los sanguíneos, salvo que, en lugar de sangre, transportan linfa, un líquido compuesto por desechos de tejido y de células inmunológicas, que constituyen los restos de la lucha que el organismo ha mantenido contra una infección. Los ganglios linfáticos son pequeños grupos de células, que conectan los vasos linfáticos; los ganglios resultan esenciales para combatir las infecciones.

2.3. CÁNCER HEPÁTICO

2.3.1 DEFINICIÓN CÁNCER HEPÁTICO.

El cáncer de hígado es un tipo de cáncer que se origina en ese órgano. El cáncer se origina cuando las células en el cuerpo comienzan a crecer en forma descontrolada. Para entender el cáncer de hígado, resulta útil conocer sobre la estructura normal y la función del hígado. (15)

2.3.2 FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER HEPÁTICO

A nivel molecular, la fusión DNAJB1-PRKCA (genes somáticos), debida a una lesión focal en el cromosoma 19, se identifica en casi todas las CLL y se considera altamente específica pero no patognomónica. La misma fusión se identificó en las neoplasias papilares oncocíticas intraductales del páncreas y el conducto biliar. Se ha demostrado que un subconjunto de CHC con características fibrolamelares se presenta en hígados no cirróticos, pero en pacientes mayores, y se caracteriza por alteraciones de BAP1 y una activación aberrante de la vía de la

proteína quinasa A debido a una ganancia cromosómica de PRKACA combinado con una pérdida de PRKAR2A (la subunidad reguladora inhibidora de la proteína quinasa A). Estos tumores también expresaron marcadores neuroendocrinos y pancreáticos que apuntaban a un potencial progenitor hepatopancreático. Por último, se observaron mutaciones de GNAS que conducen a la activación de la proteína quinasa A en un subconjunto de adenomas hepatocelulares con estroma fibroso. Todos estos datos sugirieron que la activación de la proteína quinasa A en el hígado se asoció con características "similares a las fibrolaminares" y subrayaron un vínculo entre la activación de la proteína quinasa A y un linaje progenitor hepatopancreático. Finalmente, los casos raros de CLL que surgen en pacientes con complejo de Carney se relacionaron con mutaciones que inactivan la línea germinal en PRKAR1A. PRKCA de la fusión DNAJB1-PRKCA tiene un dominio tirosina quinasa conservado y una actividad de proteína quinasa A estimulada por CAMP mejorada. Conduce a una activación constitutiva de la vía de la proteína quinasa A y promueve la transformación maligna de los hepatocitos en un modelo de ratón. Dado que la fusión DNAJB1-PRKACA es una huella genética de FLC, podría utilizarse para confirmar el diagnóstico de FLC mediante hibridación in situ de fluorescencia (FISH) o PCR de transcripción inversa (RT-PCR) en la práctica clínica (17).

2.3.3 HISTOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular (CHC), es una neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular. En una de sus diferenciaciones histológicas está el CHC pequeño o precoz, histológicamente estos tumores muestran características morfológicas (densidad celular aumentada, trabeculación doble o triple, acinos, eosinofilia aumentada) de muy buena diferenciación indicativas de su estadio inicial. Además del nominado como precoz, para los CHC avanzados se reconocen algunos subtipos microscópicos, estos son para el reconocimiento histológico, estos son: diferenciarlos por su arquitectura (trabecular, acinar y sólido), como también por su citología, teniendo el hepatocito-

similar (clásico o convencional), células pleomórficas, cambio graso, con glóbulos intracitoplásmicos, con cuerpos pálidos, con hepatocitos esmerilados (imagen 3) y los subtipos microscópicos con interés clínico patológico (indiferenciado, sarcomatoso, esclerosante, con infiltración linfocitaria y células claras).

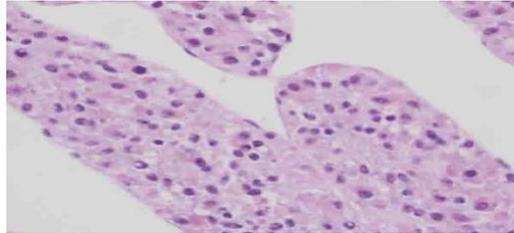


Imagen 1: carcinoma hepatocelular convencional bien diferenciado. Trabéculas multicelulares con atípica nuclear y endotelización. Extraída de <http://www.patologia.es/volumen40/vol40-num3/40-3n03.htm>

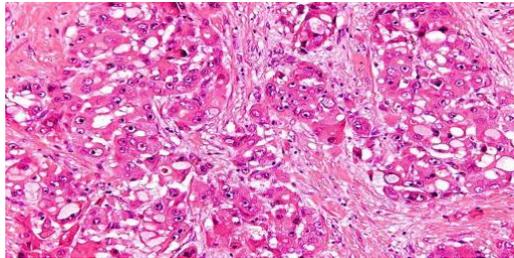


Imagen 2: CHC fibrolamelar, se ven grandes células tumorales poligonales con citoplasma eosinofílico granular. Extraída de https://mobile.labmedica.es/?option=com_mobile_article&Itemid=294780246

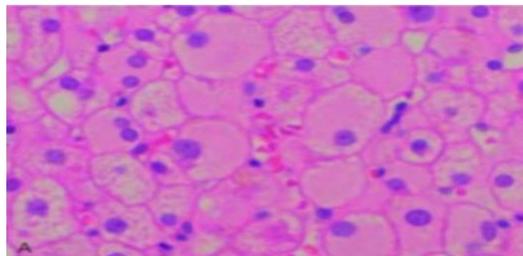


Imagen 3: Muestra el citoplasma granular difuso, los denominados hepatocitos esmerilado. Extraída de <https://www.slideshare.net/doctorcitagea/patologia-del-higado-dra-fernanda-pineda-gea>

2.3.4 ETIOLOGÍA

Varios factores pueden aumentar las probabilidades de que una persona padezca un carcinoma hepatocelular (HCC). Entre las causas más destacadas se encuentran:

Incidencia según el sexo: El carcinoma hepatocelular es mucho más común en los hombres que en las mujeres.

Hepatitis viral crónica: A escala mundial, el factor de riesgo más común del cáncer de hígado es la infección crónica (a largo plazo) con el virus de la hepatitis B (HBV) o el virus de la hepatitis C (HCV). Estas infecciones causan cirrosis del hígado y son las responsables de que el cáncer de hígado sea el tipo de cáncer más común en muchas partes del mundo, las infecciones con hepatitis C es la causa más común de cáncer hepatocelular, mientras que en Asia y en los países en desarrollo, la hepatitis B es más común. Las personas infectadas con ambos virus tienen un alto riesgo de padecer hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado. El riesgo es aún mayor si consumen bebidas alcohólicas en exceso (por lo menos seis bebidas alcohólicas al día). Otros virus también pueden causar hepatitis, como el virus de la hepatitis A y el de la hepatitis E. Sin embargo, las personas infectadas con estos virus no contraen hepatitis crónica, ni cirrosis; tampoco tienen un mayor riesgo de cáncer de hígado.

Cirrosis: La cirrosis es una enfermedad en la que las células del hígado se han dañado y reemplazado por tejido cicatrizado. Las personas con cirrosis tienen un mayor riesgo de cáncer de hígado. La mayoría de las personas que padece cáncer de hígado ya tienen cierta evidencia de cirrosis. Existen varias posibles causas para la cirrosis, la mayoría de los casos ocurre en personas que consumen mucho alcohol o que tienen infecciones crónicas con HBV o HCV.

Hígado graso que no se debe al consumo de alcohol: La enfermedad de hígado graso que no se debe al consumo de alcohol, es una afección común en las personas obesas. Las personas con un subtipo de esta enfermedad conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH) podrían desarrollar cirrosis.

Cirrosis biliar primaria: Algunos tipos de enfermedades autoinmunes que afectan el hígado también pueden causar cirrosis. Por ejemplo, en la cirrosis biliar primaria (PBC), los conductos biliares en el hígado están afectados e incluso destruidos, lo que puede ocasionar cirrosis. Las personas con PBC avanzada tienen un alto riesgo de cáncer de hígado.

Enfermedades metabólicas hereditarias: Las personas con hemocromatosis hereditaria absorben demasiado hierro del alimento que consumen. El hierro se asienta en tejidos por todo el cuerpo, incluyendo el hígado. Si se acumula suficiente hierro en el hígado, esto puede causar cirrosis y cáncer de hígado.

Consumo excesivo de alcohol: El consumo excesivo de alcohol es una causa principal de cirrosis en los Estados Unidos, lo que se asocia con un riesgo aumentado de cáncer de hígado.

Tabaco: Fumar aumenta el riesgo de padecer cáncer de hígado. Las personas que han dejado de fumar tienen un menor riesgo que los fumadores actuales, aunque ambos grupos tienen un mayor riesgo que las personas que nunca han fumado.

Obesidad: La obesidad aumenta el riesgo de padecer cáncer de hígado. Esto probablemente se deba a que puede causar enfermedad del hígado graso y cirrosis.

Diabetes tipo 2: La diabetes tipo 2 ha sido asociada a un mayor riesgo de cáncer de hígado, generalmente en los pacientes que también tienen otros factores de riesgo, tales como consumo exagerado de alcohol, hepatitis crónica viral, o ambos. Este riesgo puede también ser mayor debido a que las personas con diabetes tipo 2 suelen tener sobrepeso o estar obesas, lo que a su vez puede causar problemas hepáticos. (18).

2.3.5 DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico los médicos cuentan con múltiples modalidades radiológicas para detectar, diagnosticar el o indagar si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo

En la mayor parte de los tipos de cáncer, una biopsia es la única manera segura para que el médico determine si un área determinada del cuerpo tiene cáncer. Durante la biopsia, el médico toma una pequeña muestra de tejido para hacerle pruebas en un laboratorio. Si no se puede realizar una biopsia, el médico puede sugerir que se lleven a cabo otras pruebas que ayuden a establecer un diagnóstico.

Se pueden utilizar las siguientes pruebas para diagnosticar el HCC.

Examen físico: Si una persona tiene síntomas de HCC, el médico palpará el abdomen para detectar la presencia de nódulos, hinchazón u otros cambios en el hígado, el bazo y otros órganos cercanos. El médico también buscará una acumulación irregular de líquido en el abdomen y signos de ictericia, lo que incluye color amarillento en la piel y en las membranas blanquecinas de los ojos.

Análisis de sangre: Se realizará un análisis de sangre para buscar una sustancia denominada AFP (alfafetoproteína). En los Estados Unidos, la AFP se encuentra en niveles elevados en la sangre de aproximadamente el 50 % al 70 % de las personas con HCC. El médico también analizará la sangre del paciente para determinar si tiene hepatitis B o C. (20)

Modalidades radiológicas: Las modalidades recomendadas para este tipo de cáncer son el ultrasonido, exploración por tomografía computarizada y resonancia magnética, en las cuales se destaca la buena visualización del nódulo o masa a explorar.

2.3.6 TRATAMIENTO

Hoy en día existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer hepático, donde las mejores opciones para tratar a los pacientes son la quimioterapia y la inmunoterapia ya que son las más eficientes contra el carcinoma hepatocelular (CHC). Para muchas personas es importante realizar tratamientos con menor grado de toxicidad posible, en este ámbito tratamientos con compuestos naturales y nanotecnología pueden otorgarles a los pacientes unas terapias con menos riesgo de toxicidad sistémica y/o efectos secundarios. De esta forma los pacientes podrán elegir un tratamiento siempre y cuando la estadificación del cáncer lo permita, con el cual puedan sentirse más cómodo.

Quimioterapia: La administración oral del inhibidor de múltiples quinasas, sorafenib, se recomienda en todo el mundo como la terapia de primera línea para los estadios avanzados del CHC, respaldada por los resultados de varios ensayos. Este fármaco clínicamente aprobado suprime la angiogénesis tumoral, la división celular y la proliferación mediante la inhibición de la cascada de la MAP quinasa e induce la apoptosis de las células cancerosas. Las proteínas inhibidas por sorafenib incluyen serina-treonina quinasa Raf-1, receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas, c-KIT, FLT-3, receptor 2 y 3 de VEGF y RET. En 2007, la FDA aprobó el sorafenib como agente para el tratamiento del CHC, aunque el tiempo medio de supervivencia de los pacientes aumentó sólo de 3 a 5 meses en comparación con el grupo de placebo, un resultado muy por debajo del ideal. Con la administración prolongada de sorafenib, las células cancerosas se vuelven resistentes al fármaco, lo que lo hace ineficaz. Además, el sorafenib, administrado a pacientes con cáncer, produce efectos secundarios adversos: aumento de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa, hipertensión, hemorragia, neuropatía, leucopenia, linfopenia, diarrea, náuseas, vómitos y disnea. Además, el 10% de los pacientes tratados con sorafenib pueden desarrollar carcinomas cutáneos de células escamosas. (16)

La quimioembolización transarterial más sorafenib, es superior a sorafenib solo. Debido a la mejora marginal en el pronóstico de CHC por sorafenib, los ensayos clínicos actuales incluyen combinaciones de este inhibidor de múltiples quinasas con otros fármacos para producir resultados más favorables para los pacientes, incluida la eficacia del tratamiento y menos efectos secundarios. La combinación de sorafenib y doxorrubicina, que es bien tolerada por los pacientes con CHC, muestra un efecto sinérgico en el control de la enfermedad. Los estudios con células cultivadas indican una probabilidad reducida de desarrollo de resistencia, parcialmente por inhibición de Raf-1 por sorafenib. Con la combinación, la supervivencia global y sin progresión aumentó en comparación con los tratamientos individuales de los dos agentes. (16)

Inmunoterapia: Los cánceres se pueden tratar modificando el sistema inmunológico de los pacientes para que reconozcan antígenos específicos en las células cancerosas, mejorando la actividad inmunitaria mediante el bloqueo de los puntos de control inmunitarios responsables de la señalización inmunosupresora, mediante vacunas contra el cáncer para prevenir infecciones o respuestas inflamatorias, y mediante inmunoterapias no específicas contra el cáncer que proporcionan un refuerzo general del sistema inmunológico. Un beneficio de esta área de estudio es que la inmunoterapia puede combinarse con los fármacos que se utilizan actualmente para tratar el cáncer de hígado para producir un efecto combinado / sinérgico. Se están realizando ensayos clínicos para los anticuerpos monoclonales (mAb), ramucirumab, que se dirige al receptor 2 de VEGF, y bevacizumab, que inhibe la unión del receptor de VEGF, en terapia de combinación con agentes quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos u otros utilizados en el tratamiento del cáncer. (16)

Tratamiento con compuestos naturales: La piperina, un alcaloide extraído de los pimientos negros y largos, tiene actividades antitumorales, antimutagénicas, antioxidantes y antiproliferativas. Reduce la peroxidación de lípidos e inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, como la arilhidrocarburo hidroxilasa y la UDP-glucuronil transferasa, que aumentan la biodisponibilidad de fármacos y fitoquímicos. También mejora la absorción intestinal al interactuar con el entorno lipídico del intestino. La resistencia a los fármacos es un problema para una variedad de fármacos que de otro modo podrían ser más eficaces en el tratamiento del cáncer. Las concentraciones de piperina que eran tóxicas para las células de cáncer de hígado no lo eran para los hepatocitos normales, mostrando selectividad. Además, en las células, el alcaloide aumentó la actividad de la caspasa-3 y la caspasa-9 e inhibió la catalasa, lo que provocó la estimulación de la apoptosis mediada por mitocondrias impulsada por peróxido. Además, la piperina inhibió la tirosina receptorkinasa y la progresión del HCC humano; en ratas con células de CHC inducidas por dietilnitrosamina, la terapia con piperina provocó un aumento de la muerte celular apoptótica. (16)

El oleocantal es un compuesto fenólico presente en el aceite de oliva extra virgen que mata las células cancerosas y estimula la apoptosis. Además, la inflamación crónica puede conducir al desarrollo de fibrosis, cirrosis y CHC, debido a su correlación con la lesión hepática persistente y la regeneración. La inflamación, asociada con el CHC, empeora el cáncer de hígado. En comparación con las células normales, la COX-2 se regula al alza en las células de CHC, y las concentraciones más altas son evidentes a medida que las células cancerosas se diferencian. Oleocantal tiene efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de COX-1 y COX-2. (16)

Tratamiento con nanotecnología: La nanotecnología ha permitido a los científicos mejorar la eficacia de los fármacos en el tratamiento de los cánceres de hígado. Esto se logra mediante la utilización de varios sistemas de administración de fármacos basados en nanotransportadores que, a su vez, permiten disminuir las cantidades de fármaco necesarias para elevar el índice terapéutico, reducir la aparición de toxicidad sistemática, prolongar la liberación del fármaco durante días después de una sola administración y mejorar la selectividad. Un estudio in vitro utilizó nanopartículas de núcleo-capa luminiscentes, dopadas con colorantes orgánicos, que se lixivian mínimamente y son fotoestables para unirse covalentemente con mAbs anticáncer de hígado humano. Las nanopartículas de silicano fluorescentes buscan de forma eficaz y selectiva células de cáncer de hígado HepG2. Este enfoque es útil para los fármacos quimioterapéuticos habituales, ya que la toxicidad y la resistencia a los fármacos debido a las bombas de salida son problemas habituales. (26)

2.4 IMAGENOLÓGÍA DEL CÁNCER HEPÁTICO

2.4.1 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada (CT) es un estudio de radiografía que produce imágenes detalladas de su cuerpo. Una CT del abdomen puede ayudar a encontrar muchos tipos de tumores del hígado. Puede proporcionar información específica sobre el tamaño, forma y localización de cualquier tumor que se encuentre en el hígado o en cualquier lugar en el abdomen, así como de los vasos sanguíneos adyacentes. Las tomografías computarizadas se usan también para guiar con precisión una aguja de biopsia a las áreas en las que se sospecha que hay un tumor (biopsia con aguja guiada por tomografía computarizada). Si resulta que usted tiene cáncer de hígado, se puede hacer también una CT del tórax para detectar una posible propagación del cáncer a los pulmones. (19)

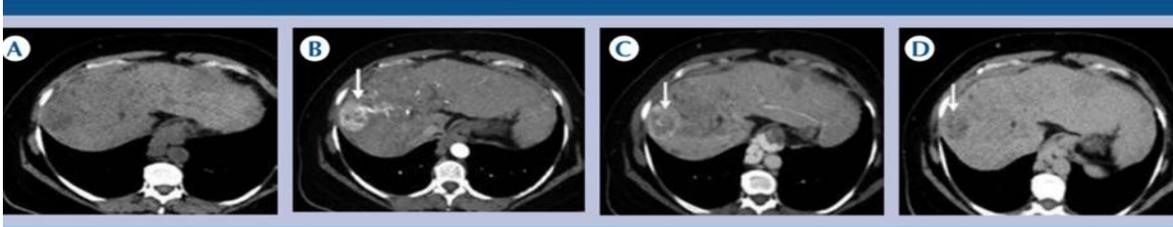


Imagen 4: Carcinoma hepatocelular típico. Paciente con cirrosis. Tomografía multicorte multifásica. A) estudio sin contraste (fase simple). Lesión nodular ligeramente hipodensa, localizada en el lóbulo hepático derecho. B) Fase arterial (25s). Intenso reforzamiento (flecha). C) Fase portal (60s). Perdida del reforzamiento en la región central (flecha). D) Fase tardía (90s). Lavado (washout) completo de la lesión (flecha).
 Extraída de <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2017/arm172b.pdf>

2.4.2 RESONANCIA MAGNÉTICA

Los CHC pueden presentarse como una masa hepática solitaria, multifocales masas hepáticas, o como infiltración difusa. La apariencia en la resonancia magnética previa al contraste varía de hipointenso a iso o hiperintenso en imágenes ponderadas en T1 y de iso a hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2. Por lo general, hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T1 y la isointensidad en las imágenes ponderadas en T2 se asocian con tumores bien diferenciados. Las lesiones suelen aparecer como un área de hiperintensidad en la fase arterial dominante de las resonancias magnéticas y son iso a hipointensa en relación con el parénquima hepático circundante en las imágenes de fase retardada. Los CHC de más de 1,5 cm suelen tener una cápsula fibrosa y un tabique interno. La cápsula fibrosa se ve en imágenes retrasadas como bandas hiperintensas. Los CHC tienen una propensión a la invasión vascular, que se observa en 30% a 50% de los pacientes. La invasión vascular se ve como trombos tumorales en la vena porta adyacente, vena hepática o incluso conducto biliar. Los dos nódulos cirróticos importantes que son importantes para identificar y diferenciarse de los CHC incluyen nódulos regenerativos (RN) y displásicos nódulos (DN). Los RN de cirrosis tienen invariablemente una sangre venosa portal suministro con contribución

mínima de la arteria hepática. Esto explica su falta de realce en la fase arterial del realce del contraste. Suelen ser isointensas en las imágenes ponderadas en T1 y T2. Menos comúnmente, pueden ser hiperintensos en T1 e hipointensos en T2. A diferencia de los HCC, los RN nunca son hiperintensos en T2 con la excepción de las que ocurren en el contexto de Síndrome de Chiari. Algunas RNS registradas contienen hierro (nódulos sideróticos) y tienen baja intensidad de la señal en imágenes ponderadas en T1 y T2. Los DN son nódulos neoplásicos, probablemente premalignos. El suministro a los DN normalmente proviene del sistema venoso portal, pero una minoría puede ser irrigada por la arteria hepática. Las características de intensidad de la señal de los DN se superponen significativamente con los de los HCC pequeños. Una apariencia común es hiperintensidad homogénea en imágenes ponderadas en T1 e hipointensidad en imágenes ponderadas en T2. Los DN casi nunca son hiperintensos en imágenes en T2. Debido a que los DN son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T1, es difícil para discernir la mejora. La apariencia clásica de resonancia magnética de un DN con focos de HCC es "un nódulo dentro de un nódulo", que consiste en una señal de alta intensidad enfoque dentro de un nódulo de baja intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2. El nódulo central desdiferenciado también demuestra realce de fase arterial. (17)

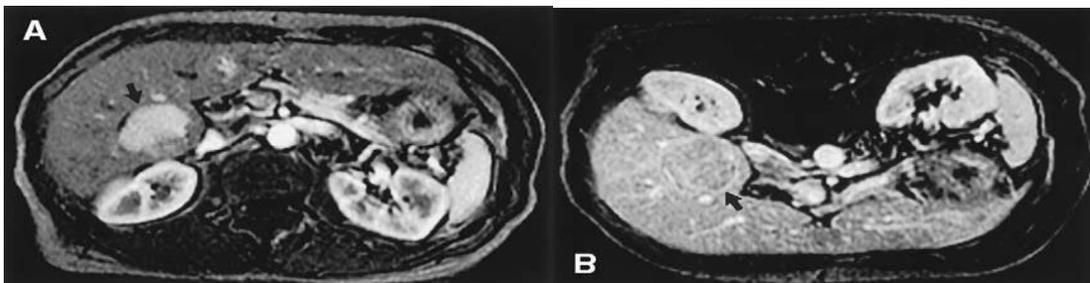


Imagen 5: Carcinoma hepatocelular de hígado en un paciente cirrótico. (A) Fase arterial contrastada. La resonancia magnética muestra una lesión hipervascular en el segmento VI del hígado (flecha). (B) retrasado la fase muestra que la lesión es isointensa al hígado con una cápsula hiperintensa (flecha) que rodea la lesión. Extraída de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12481730/>

2.4.3 ECOGRAFÍA

En un sujeto afectado de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante ecografía sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10 mm. Por tanto, si el nódulo detectado supera este límite, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico. Si un nódulo en un hígado cirrótico muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa mediante una técnica de imagen dinámica (ecografía con contraste, RM o TC con contraste). En el caso de nódulos de entre 1 y 2 cm, se recomienda la demostración de este patrón vascular específico de forma coincidente en 2 pruebas de imagen a fin de evitar posibles falsos diagnósticos positivos basados en una lectura equivocada de una única prueba de imagen. Si el patrón vascular no es típico o si el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en la anatomía patológica. Finalmente, en el caso de nódulos menores de 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna y dada la dificultad que supone su caracterización correcta, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante una ecografía cada 3 a 6 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, y emplear entonces los criterios anteriores. Los estudios futuros deberán establecer si la detección de grasa, de pseudocapsula o de comportamiento tras la administración de contrastes intracelulares pueden ser criterios diagnósticos adicionales. En el caso de sujetos sin cirrosis establecida, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida, y es necesaria la realización de una biopsia para obtener un diagnóstico concluyente.

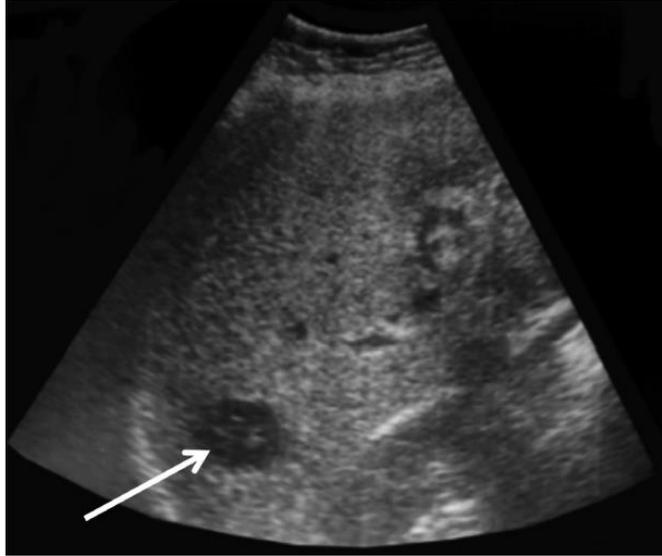


Imagen 6: Nódulo hiperecogénico detectado por ecografía en un paciente cirrótico. Extraída de <https://www.medicineonline.es/es-carcinoma-hepatocelular-articulo-S0304541216300750>.

2.4.4 PET-CT

La Tomografía por emisión de positrones, también llamada diagnóstico por imágenes PET o exploración PET, constituye un tipo de diagnóstico por imágenes de medicina nuclear.

El PET TC es aquel en el cual las imágenes se superponen con Tomografía Computada, y proporcionan imágenes que señalan la ubicación anatómica de la actividad metabólica anormal dentro del cuerpo. Las exploraciones combinadas han demostrado que proporcionan diagnósticos más precisos que las dos exploraciones realizadas por separado.

2.5 IMAGENOLOGÍA DEL CÁNCER HEPÁTICO PET-CT

En 1951 Wrent sugirió el uso de estos equipos, dos años después, en 1953, Brownell y Sweet describieron el primer dispositivo PET-CT. Hasta 1975, después de diversos estudios técnicos, en los que destacan Ter-Pogossian y Phels, que se descubrieron las bases de los que serían los modernos equipos PET. En la década de los 90, fue el hito del inicio y aplicación clínica de la PET, en un principio esta técnica fue experimental, donde luego fue validada para múltiples aplicaciones a fines de los 90, especialmente en el área oncológica. Iniciando los años 2000 permitió el comienzo de subespecialidad de las imágenes moleculares en medicina nuclear.

La PET es una técnica de imagen molecular no invasiva, el cual se basa en el empleo de radiofármacos para así poder obtener imágenes en vivo de los procesos biológicos y bioquímicos del paciente. Esto permite hacer estudios dinámicos y realizar medidas de la actividad metabólica celular a lo largo del tiempo, esto es de suma importancia para el área oncológica. Esto se fundamenta en la captación de la radiación emitida por un radionúclido emisor de positrones de vida media corta, la cual está ligada a una molécula de interés. El radiofármaco más usado en el área oncológico es el 18F-2deoxi-2-fluoro-D-glucosa (FDG).

La captación de FDG por el carcinoma hepatocelular es debido a la alta demanda metabólica de estos procesos y está directamente relacionado con las altas tasas de crecimiento y de proliferación celular del CHC. Se produce un aumento del glucólisis anaeróbico tumoral, como vía energética alternativa y un incremento de la expresión fenicia de las proteínas transportadoras. El FDG contrasta claramente el parénquima hepático normal, por diferentes mecanismos metabólicos y enzimáticos, estos captan más contraste dependiendo de su diferenciación y proliferación celular.

La caracterización de los tumores hepáticos es exclusivamente histológica, aunque algunas características del cáncer de hígado pueden detectarse y diferenciarse por su metabolismo glucídico. Los tumores bien diferenciados

presentan una captación baja de FDG, es incluso similar a la del parénquima normal, mientras que los menos diferenciados presentan una captación muy alta, similar a los nódulos metastásicos de pulmón, los cuales presentan una alta captación y un buen contraste. El metabolismo glucídico puede realizar una caracterización metabólica del CHC y de su uniformidad, el cual tiene un valor diagnóstico y pronóstico importante.

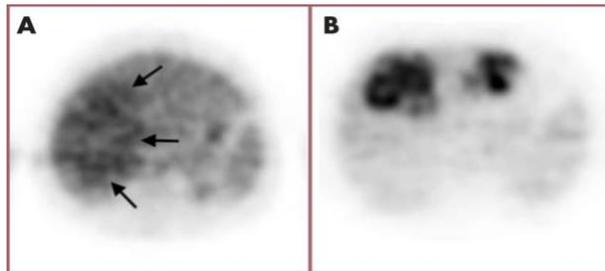


Imagen 7: imágenes de PET-FDG, corregidas por atenuación, en A se observa una hepatocarcinoma bien diferenciada que ocupa gran parte del lóbulo derecho. La imagen B corresponde a dos localizaciones diferentes de una hepatocarcinoma mal diferenciada, en la zona media del lóbulo derecho y el lóbulo izquierdo. Extraída de <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=70000069&r=8>

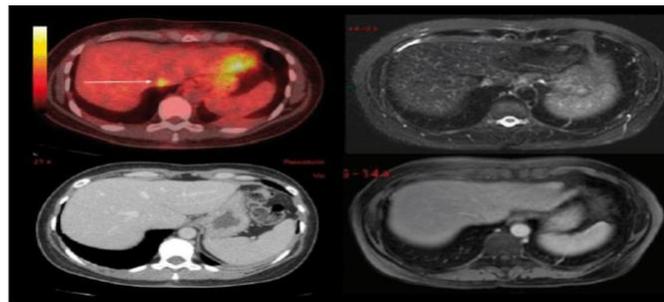


Imagen 8: Lesión hepática hipermetabólica al PET, no visible al TAC y de difícil visualización en RM. Extraída de <https://moscow.sci-hub.se/1894/d1b72f0a05e1e7e4f29189a4a8aef11d/fuster2012.pdf>

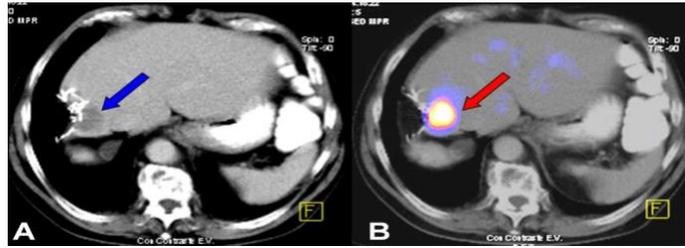


Imagen 9: En la imagen de TC se observan modificaciones post quirúrgicas y clips metálicos, y en la PET se observa una captación de contraste y confirma la sospecha de un tumor. Extraída de <https://sacp.org.ar/revista/index.php/16-numeros-antiores/volumen-25-numero-3/100-capitulo-12-estadificacion-en-la-etapa-de-seguimiento>

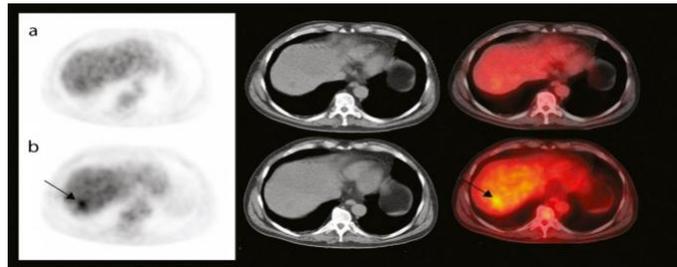


Imagen 10: En los cortes de la PET, TC Y PET-CT, en el hígado no se observan alteraciones valorables en las imágenes estándar (a), mientras que en las imágenes tardías aparece una lesión activa focal hepática (b). Extraída de <https://moscow.sci-hub.se/1894/d1b72f0a05e1e7e4f29189a4a8aef11d/fuster2012.pdf>

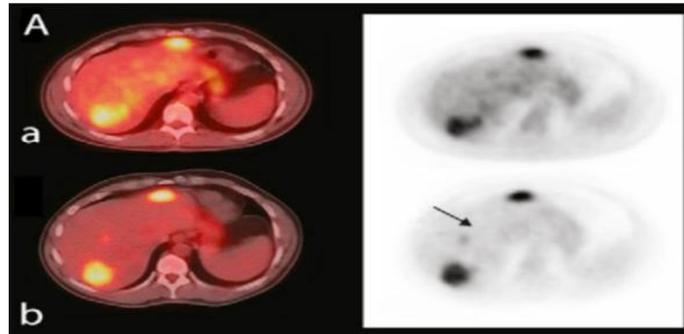


Imagen 11: En los cortes de la PET, TC Y PET-CT, en el hígado se observan dos lesiones hepáticas en las imágenes estándar (a), mientras que en las imágenes tardías aparece una tercera lesión activa focal, que corresponde a otro tumor hepático (b). Extraída de <https://moscow.sci-hub.se/1894/d1b72f0a05e1e7e4f29189a4a8aef11d/fuster2012.pdf>

3. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los últimos avances reportados en la literatura científica respecto al diagnóstico del cáncer hepático utilizando la tomografía por emisión de positrones?

3.2 RELEVANCIA

Las células tumorales se caracterizan por tener una tasa glucolíticas más altas que las células normales, esta característica resulta beneficiosa cuando se realiza una exploración con tomografía con emisión de positrones utilizando el radionúclido ^{18}F -FDG (fluorodesoxiglucosa), ya que éste se une a los transportadores de la glucosa permitiendo así su ingreso al interior de las células cancerígenas. Dado lo anteriormente mencionado es muy importante conocer los últimos protocolos y desarrollos realizados en la modalidad de tomografía por emisión de positrones y así entregar un diagnóstico y/o evaluación más precisa acerca esta patología cancerosa en un órgano tan importante como es el hígado.

4. OBJETIVOS.

4.1 OBJETIVO GENERAL.

Reportar los últimos avances incorporados respecto a la técnica de radiodiagnóstico tomografía por emisión de positrones para un diagnóstico temprano y mejor evaluado de la patología de cáncer hepático.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir y explicar la patología del cáncer hepático.
- Describir y explicar el funcionamiento y realización de la tomografía por emisión de positrones
- Mencionar y explicar los protocolos utilizados en tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico del cáncer.
- Describir los últimos avances reportados en las bases de datos científicas con respecto al diagnóstico del cáncer hepático utilizando la tomografía por emisión de positrones.

5. METODOLOGÍA.

5.1 TIPO DE ESTUDIO.

Este estudio será de tipo revisión narrativa.

6. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.

6.1 TIPOS DE ESTUDIOS PERMITIDOS.

Los estudios analizados para la realización de esta investigación son de tipo retrospectivo, siendo esta una búsqueda bibliográfica de todos aquellos estudios

disponibles que se hayan investigado sobre el rol de la tomografía por emisión de positrones en la detección del cáncer hepático.

6.2 PARTICIPANTES

Son todos los artículos que incluyen a pacientes que estén diagnosticados de cáncer hepático a través de la modalidad de tomografía por emisión de positrones entre los años 2010.2021.

6.3 INTERVENCIONES

Serán estudiados aquellos artículos que tengan como objetivo evaluar el cáncer hepático diagnosticado mediante la modalidad tomografía por emisión de positrones.

6.4 VARIABLES DE RESULTADOS.

1. **Variable numero 1: Tipo de cáncer hepático:** Índica los tipos de neoplasias que afectan al hígado: Hepatocarcinoma, Carcinoma fibrolamelar, Hepatocarcinoma, Adenoma, Colangiocarcinoma intrahepático. Esta se considera una variable cualitativa tipo nominal, ya que está permite nombrar y etiquetar sin necesidad de otorgar un valor numérico. Se considera una variable de tipo dependiente.
2. **Variable numero 2: Tipos de radiofármacos que se utilizan para el examen de pet/ct para delimitar la zona tumoral:** Se utilizan el 18F-FDG, 18Ga-DOTA, 64CuCl 89Z. Esta se considera una variable cualitativa ordinal debido a que por preferencia de efectividad se utiliza en primer lugar el 18F-FDG y continuamente los otros marcadores. Se considera una variable dependiente.
3. **Variable numero 3: Grado de severidad del paciente:** El hígado al presentar una neoplasia se puede clasificar en torno a la estadificación de la AJCC, en la cual se pueden categorizar en sus diferentes etapas las cuales son: IA, IB, II,

IIIA, IIIB, IVA, IVB. Esta se considera una variable cualitativa ordinal, ya que son ordenadas dependiendo de su estado de gravedad. Se considera una variable dependiente.

4. **Variable numero 4: Características demográficas del paciente:** Esta variable indica las condiciones del paciente, las cuales pueden ser la edad medida en años correspondientes, la cual es una variable cuantitativa; el sexo que se mide en hombre o mujer, siendo está una variable dicotómica; condiciones socioeconómicas que indica el estrato socioeconómico que se encuentra el paciente, la cual es una variable cualitativa de estrato socioeconómico: carga genética, que es una variable politómica.

7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

7.1 BASE DE DATOS BIBLIOGRÁFICOS: Las bases de datos científicas utilizadas en esta investigación fueron principalmente: Pubmed – Scopus – Sciencedirect – Googlescholar.

7.2 PALABRAS CLAVES: Las palabras claves usadas en esta investigación fueron: Cáncer – Cáncer de hígado – CHC - PET-CT – Detección – Importancia – Tomografía – Emisión de positrones.

7.3 PERIODO DE BÚSQUEDA: esta investigación se realizó entre la fecha: Marzo de 2021 - Diciembre de 2021.

7.4 IDIOMAS PERMITIDOS EN LA BÚSQUEDA: inglés – español.

8. RESULTADOS.

Diagrama 1: Estructura de búsqueda, inclusión y exclusión determinada por los autores.

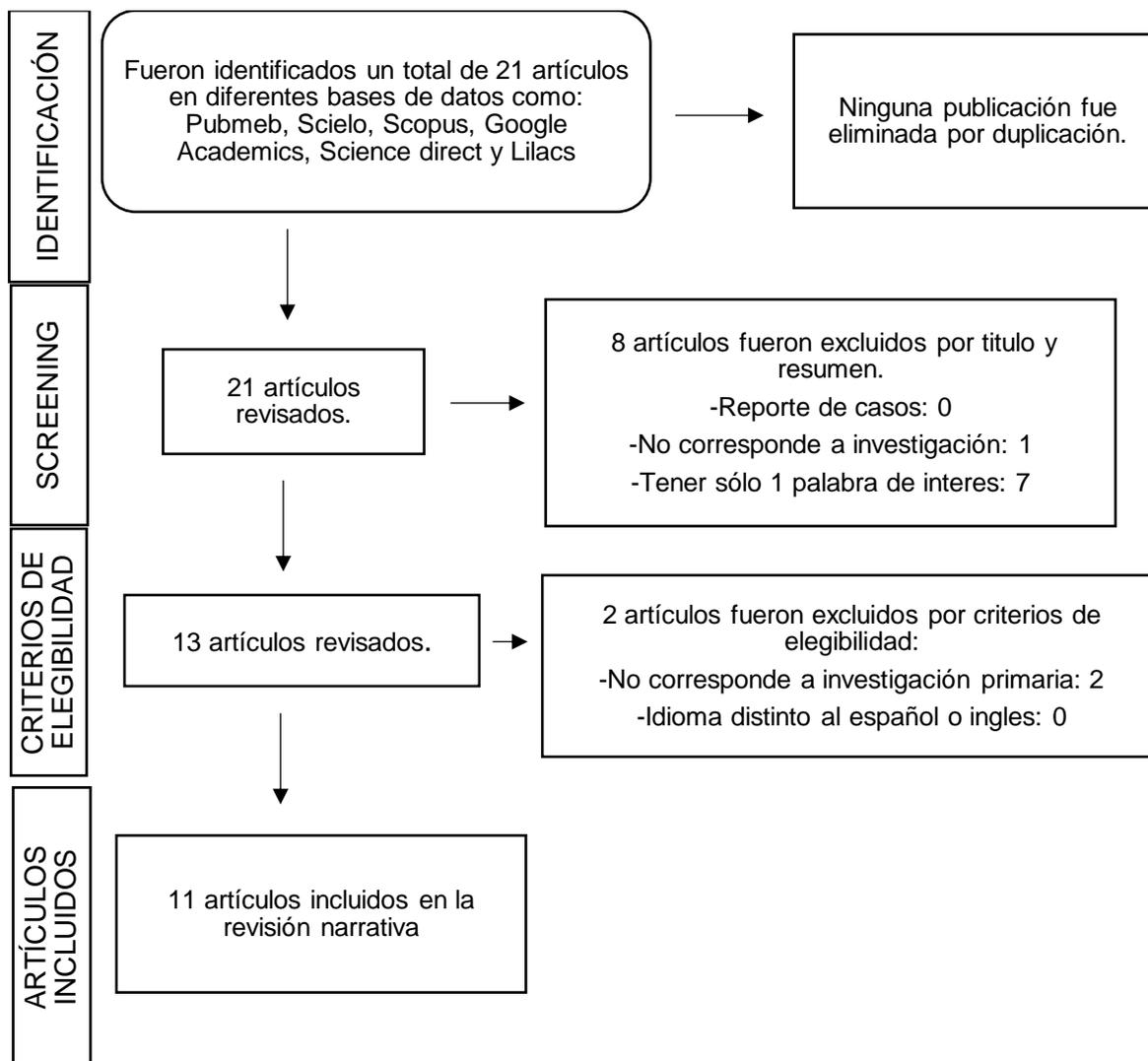


Tabla 1: Características bibliométricas y técnicas de los artículos científicos reportados desde 2010 hasta el 2021 abarcados en esta revisión narrativa.

| Estudio (año) ^(ref.) | Localización | Muestra | Objetivos | técnica empleada. | Parámetros técnicos. | Conclusión |
|---------------------------------|----------------|---------|--|-------------------|----------------------|---|
| M. Bieze et al (2014) | Holanda | n = 29 | El objetivo de este estudio fue para evaluar la precisión de la emisión de positrones de ¹⁸ F-fluorocolina (¹⁸ F-FCH) para la detección de CHC y evaluación de la extensión de la enfermedad. | PET/TC | ¹⁸ F-FCH | Se muestra un significativo aumento en la evaluación de la extensión de neoplásica del CHC tanto intra como extrahepática con un valor adicional en la evaluación precisa de enfermedades extrahepáticas, por lo cual la PET/CT con ¹⁸ F-FCH tiene un alto potencial de ser considerado para pacientes que están en proceso de evaluación para un posible tratamiento. |
| S. Kwee et al (2016) | Estados Unidos | n = 31 | Relacionar el rendimiento diagnóstico del PET-TC con la composición fosfolípida de los tumores hepáticos. | PET/TC | ¹⁸ F-FDG | La mayoría de los tumores de CHC presenta altos niveles de fosfatidilcolinas saturadas, esto lleva a la dependencia del CHC a metabolizar ácidos grasos para su membrana fosfolípida. Mientras que PET-TC/ ¹⁸ F-FDG sirve para identificar estos tumores lipogénicos, su sensibilidad diagnóstica implica heterogeneidad metabólica en todo el tumor. |

| | | | | | | |
|----------------------|-----------------|---------|---|--------|---------------------|--|
| F. Alotaibi (2017) | Arabia Saudita. | n = 275 | El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de esta modalidad de imagen en la evaluación previa al trasplante. | PET/TC | ¹⁸ F-FDG | La PET/TC con ¹⁸ F-FDG tiene una muy alta especificidad no así en el nivel de sensibilidad al momento de detectar una lesión previa a un trasplante hepático sin embargo puede ser útil en la especificación de alguna lesión tumoral captada en algún estudio. |
| C. Crivellaro (2017) | Alemania. | n = 56 | Evaluar el valor diagnóstico de la PET-TC con ¹⁸ F-FDG activada por vía respiratoria en la detección y caracterización de los tumores hepáticos. | PET/TC | ¹⁸ F-FDG | El PET-TC con activación respiratoria muestra ser una técnica valiosa para diagnosticar las lesiones hepáticas, también se mostró útil la cuantificación del índice de captación máximo (SUVmax) que divide la actividad del tejido por la actividad inyectada. |
| S.Jung et al (2017) | Korea | n = 291 | Se evaluó el valor pronóstico de la captación de ¹⁸ F-FDG en PET-TC en pacientes con posible CHC. | PET/TC | ¹⁸ F-FDG | En pacientes con CHC en estadio C, la captación de ¹⁸ F-FDG fue mayor en pacientes con enfermedades extrahepáticas que aquellos que tenían enfermedades intrahepáticas. |

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------|--------|---|-------------|---------------------|---|
| A.Parsai et al (2019) | Reino Unido. | n = 70 | Comparar PET/TC y RM con FDG para caracterizar las lesiones hepáticas focales indeterminadas como malignas o benignas en pacientes con una malignidad primaria conocida | PET/TC y RM | ¹⁸ F-FDG | La FDG PET/TC se usa ampliamente para estadificar cánceres y se está convirtiendo en una modalidad de imagenología establecida para la detección de metástasis hepáticas, sin embargo, la PET/RM tiene mejor detección. |
| K. Morio et al (2019) | Japón. | n = 67 | Poder revelar el grado de malignidad del CHC, evaluando la capacidad del PET-TC preoperatorio con ¹⁸ F-FDG, para predecir la recurrencia de metástasis extrahepáticas después de la cirugía. | PET/TC | ¹⁸ F-FDG | ¹⁸ F-FDG en PET-TC es útil para predecir la recurrencia de metástasis extrahepáticas del CHC, mostrando una sensibilidad del 91,7% y una precisión del 79,1%. La mala diferenciación tumoral y el gran tamaño del tumor fueron factores significativos en estos valores. |

| | | | | | | |
|-----------------------|-----------|---------|---|--------------------|--|---|
| A.Jadoul et al (2020) | Alemania | n = 57 | El objetivo de este estudio es determinar la dosimetría basada en SPECT / CT y PET-TC podría predecir la dosis real absorbida en el carcinoma hepatocelular (HCC) o metástasis hepáticas. | PET/TC y SPECT/TC | ⁹⁰ Y ⁹⁹ Tc-MAA ¹⁸ F-FDG | SPECT / CT es una herramienta confiable para predecir la dosis al hígado en CHC y en metástasis, dando como resultado que es una mejor herramienta al momento de detectar y estratificar el CHC en ámbitos dosimétricos. |
| J.Hye et al (2020) | Korea. | n = 189 | Evaluar el pronóstico postoperatorio en la categoría LI-RADS, calculando una relación de captación estandarizada de tumor de hígado. | PET/TC y RM | ¹⁸ F-FDG Gd-EOB-DTPA | Estudio demuestra que el cáncer primario de hígado clasificado como LR-M puede estratificarse más según el grupo de TLR, combinando ambas técnicas imagenológicas. |
| W. Guo et al (2021) | Alemania. | n = 34 | Evaluar la potencialidad del PET-TC con Ga-FAP1-04 para identificar lesiones primarias y metastásicas, como también compararlo con distintas técnicas imagenológicas. | PET/TC, RM y TC-CE | ¹⁸ F-FDG Ga-FAP1-04 | La sensibilidad del PET-TC con Ga-FAP1-04 para identificar tumores hepáticos es equivalente al TC-CE y RM. Además, muestra que es mejor que ¹⁸ F-FDG PET-TC para la mejora de la estadificación tumoral y detección. |

| | | | | | | |
|-------------------------|----------------|--------|---|--------|---------------------|---|
| F. Fuentes et al (2021) | Estados Unidos | n = 83 | Evaluar si la PET / TC digital mejora la detectabilidad de las lesiones hepáticas en comparación con la PET / TC analógica en pacientes con metástasis hepáticas conocidas o sospechadas. | PET/TC | ¹⁸ F-FDG | La PET/TC digital tiene una mejor detectabilidad de las lesiones hepáticas en comparación con la PET/TC analógica en pacientes con metástasis hepática conocidas o sospechadas. |
|-------------------------|----------------|--------|---|--------|---------------------|---|

T

TC: tomografía computada, PET/CT: tomografía por emisión de positrones, RM: resonancia magnética, FDG: fluorodesoxiglucosa radiofármaco, CHC: carcinoma hepatocelular, F-FCH: fluorocolina, Ga-FAPi-04: radiofármaco, ⁹⁹Tc-MAA: macro agregados de albumina, Gd-EOB-DTPA: medio de contraste paramagnético hepatoespecífico , LI-RADS: es un sistema para estandarización de datos y para el reporte de imágenes de hígado.

9. DISCUSIÓN.

Todos los investigadores utilizaron la modalidad de PET/CT para realizar sus estudios, pero algunos científicos como Hye, Parsai y Guo complementaron su investigación con la Resonancia Magnética. Otro dato a considerar es que todos utilizaron al 18F-FDG como parámetro técnico para el inicio en de sus indagaciones, mediante estas determinaron que el 18F-FDG a pesar de ser un radiofármaco con una especificidad y sensibilidad aceptable para la detección del carcinoma hepático este no es suficiente cuando se trata hallar lesiones diminutas acompañadas de una cirrosis crónica, a diferencia de Morio, el cual señala en su informe que el trazador FDG es deficiente en la detección de esta patología, ya que los carcinomas presentan una baja concentración de GLUT 1 y HK2, los cuales son utilizados por el FDG para marcar las células tumorales.

En la mayoría de las investigaciones se contó con menos de 100 pacientes para la realización de estos, a diferencia de los estudios de Jung, Alotaibi y Hye en los cuales se contó con una muestra de más de 150 pacientes.

En la documentación de Bieze, este determino junto a sus colegas que el FHC presenta una mayor especificidad respecto al FDG, por otro lado señala que este presenta cierta falta de captación en el hígado cuando el carcinoma presenta lesiones mal diferenciadas, asimismo destacó que este radiofármaco, anuncia una alta capacidad de localizar lesiones extrahepáticas como por ejemplo en los carcinomas uroteliales y células renales, aunque también aclaro que el radionúclido presento cierta deficiencia para la localización de lesiones pulmonares, además de no presentar afinidad con las células cancerígenas colorrectales.

En otro informe Guo compara a la PET/CT con 18F-FDG, PET/CT con 68Ga - FAPI y la resonancia magnética, en el cual concluye que el PET/CT con 68Ga presenta una alta sensibilidad semejante a la resonancia magnética y mejor que el 18F-FDG. Esto quedó demostrado en la investigación, ya que el 68Ga - FAPI fue capaz de detectar 22 de los 23 tumores que presentaba la muestra al igual que la RM a diferencia del 18F - FDG, el cual solo detecto 15 de los 23 tumores, asimismo el 68Ga - FAPI fue capaz de detectar lesiones menores a 1 cm de diámetro.

También observaron una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y la captación del ^{68}Ga - FAPI, ya que esta al aumentar su riesgo presenta una mayor afinidad. Esto debido a una mayor presencia de cirrosis en el tejido hepático, lo cual aumenta la proliferación de FAP en contraste con el ^{18}F – FDG que tiene una mayor vinculación con las lesiones bien definidas. Este hallazgo podría ser utilizado para la diferenciación entre un nódulos benignos respecto a otro malignos.

Igualmente se señala que el ^{68}Ga - FAPI presenta una alta sensibilidad para la detección de las lesiones metastásicas principalmente en los ganglio linfáticos abdominales, peritoneales y esqueléticos siendo en este punto mejor que la RM y el PET/CT ^{18}F – FDG, A pesar de esto el radiofármaco dentro del estudio demostró no tener una alta especificidad, ya que en este se detectaron 7 falsos positivos provocados por una respuesta inflamatoria.

Por otro lado Hye acompañado de Bieze señalan que la PET/CT con FDG sola como tal no es suficiente para la detección del Carcinoma hepático y que carece de especificidad para el hallazgo de ciertas lesiones entre las que se encuentran la detección de las estructuras de 1 a 2 (cm) que se pueden presentar en la neoplasia, por lo cual Hye propone complementar esta modalidad junto a la Resonancia magnética, ya que esta compensa la falta de sensibilidad, que se observa en el PET/CT, además de caracterizar las metástasis relacionadas a esta patología. A modo de conclusión se especifica que el uso de la Resonancia magnética junto al PET/CT son unas modalidades fiables, las cuales al estar complementadas son capaces de detectar lesiones de carácter focal aumentado así su eficacia.

10. CONCLUSIÓN.

A lo largo de esta revisión se pudo extraer la información necesaria y precisa para poder responder las preguntas de investigación planteada y así llegar a una conclusión. Gracias a cada análisis de los resultados que se obtuvieron en cada artículo, se logró obtener como conocimiento que el PET-CT por sí mismo es una herramienta para identificar neoplasias hepáticas, sin embargo, no tiene una gran especificidad en lesiones pequeñas y en estos casos la mejor manera de hacer el estudio es acompañarlo de una resonancia magnética o PET/ IRM y así aumentar las posibilidades de detectar una lesión de menor tamaño. También es importante mencionar que el marcador predilecto para la realización de este estudio es 18F- FDG, cabe destacar que una de las desventajas de esta técnica es su alto costo de adquisición, siendo esta una dificultad para poder llegar a la mayor cantidad de personas, para así poder detectar tempranamente las neoplasias de hígado y con esto poder obtener un mejor pronóstico para los pacientes.

11. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Hepatocarcinoma [Internet]. Asscat-hepatitis.org. [citado el 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/consecuencias-hepaticas/hepatocarcinoma/>
2. Estadísticas importantes sobre el cáncer de hígado [Internet]. Cancer.org. [citado el 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/acerca/que-es-estadisticas-clave.html>
3. Prevención del cáncer de hígado (hepatocelular) (PDQ®) –Versión para profesionales de salud [Internet]. Cancer.gov. 2014 [citado el 4 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/pro/prevencion-higado-pdq#cit/section_1.1
4. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. El diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Semin Diagn Pathol.* 2017; 34 (2): 153–9. [citado el 4 de mayo de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108047/>
5. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1972–8. [citado el 4 de mayo de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209604/>
6. Liao X, Wei J, Li Y, Zhong J, Liu Z, Liao S, et al. 18F-FDG PET with or without CT in the diagnosis of extrahepatic metastases or local residual/recurrent hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(34):e11970. [citado el 5 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112887/#R8>
7. PET-TC (Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Computada) [Internet]. Sochradi.cl. [citado el 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sochradi.cl/informacion-a-pacientes/otros/pet-tc-tomografia-emision-positrones-tomografia-computada/>

8. González E P, Jofre M J, Massardo T V, Humeres P, Canessa G J, Sierralta C P. Uso DE la tomografía DE emision DE positrones en El cancer colorrectal. Rev chil radiol. 2002;8(2):72–9. [citado el 7 de mayo de 2021] Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082002000200006
9. Riola-Parada C, García-Cañamaque L, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, Carreras-Delgado JL. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35(5):306–12. [citado el 7 de mayo de 2021] Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1016/j.remn.2016.06.001>
10. Lu R-C, She B, Gao W-T, Ji Y-H, Xu D-D, Wang Q-S, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. World J Gastroenterol. 2019;25 [citado el 7 de mayo de 2021] 95 Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i32/4682.htm>
11. Ren-Cai Lu, Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects, [citado el 7 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718031/>
12. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Cancer.net. 2020 [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/conceptos-b%C3%A1sicos-sobre-el-c%C3%A1ncer /% C2% BFqu%C3%A9-es-el-c%C3%A1ncer>
13. Leucemia [Internet]. MayoClinic.org. [citado el 22 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/leukemia/symptoms-causes/syc-20374373>
14. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev médica Clín Las Condes. 2013;24(4):553–62. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401370659X>
15. ¿Qué es el cáncer de hígado? [Internet]. Cancer.org. [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/acerca/que-es-cancer-de-higado.html>

16. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Desafíos en el cáncer de hígado y posibles enfoques de tratamiento. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, [citado el 21 de junio del 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304419X19301283>
17. Gigante E, Paradis V, Ronot M, Cauchy F, Soubrane O, Ganne-Carrié N, et al. New insights into the pathophysiology and clinical care of rare primary liver cancers. *JHEP Rep.* 2021;3(1):100174. [citado el 21 de junio del 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555920301087>
18. Harisinghani MG, Hahn PF. Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of liver cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(3):759–76. [citado el 21 de junio del 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12481730/>
19. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
20. Pruebas para el cáncer de hígado [Internet]. Cancer.org. [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
21. Guo W, Pang Y, Yao L, Zhao L, Fan C, Ke J, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1604–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179149/>
22. Lu R-C, She B, Gao W-T, Ji Y-H, Xu D-D, Wang Q-S, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4682–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31528094/>
23. Albano D, Giubbini R, Bertagna F. 13N-NH3 PET/CT in oncological disease. *Jpn J Radiol.* 2019;37(12):799–807. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599383/>
24. Kwee SA, Sato MM, Kuang Y, Franke A, Custer L, Miyazaki K, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging of liver cancer: Radiopathologic correlation with tissue phospholipid profiling. *Mol Imaging Biol.* 2017;19(3):446–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787742/>
25. Morio K, Kawaoka T, Aikata H, Namba M, Uchikawa S, Kodama K, et al. Preoperative PET-CT is useful for predicting recurrent extrahepatic metastasis of hepatocellular

carcinoma after resection. *Eur J Radiol.* 2020;124(108828):108828. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955034/>

26. Ozaki K, Harada K, Terayama N, Kosaka N, Kimura H, Gabata T. FDG-PET/CT imaging findings of hepatic tumors and tumor-like lesions based on molecular background. *Jpn J Radiol.* 2020;38(8):697–718. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246350/>

27. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(2):336–44. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1016/j.jhep.2018.02.018>

28. Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, Jomura H, Nishiguchi S, Seki S, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann Nucl Med.* 2000;14(2):121–6. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1007/bf02988591>

29. Shiomi S, Kawabe J. Clinical applications of positron emission tomography in hepatic tumors: PET in hepatic tumors. *Hepatol Res.* 2011;41(7):611–7. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1111/j.1872-034x.2011.00819.x>

30. Bieze M, Klümpen H-J, Verheij J, Beuers U, Phoa SSKS, van Gulik TM, et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2014;59(3):996–1006. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1002/hep.26781>

31. Parsai A, Miquel ME, Jan H, Kastler A, Szyszko T, Zerizer I. Improving liver lesion characterisation using retrospective fusion of FDG PET/CT and MRI. *Clin Imaging.* 2019;55:23–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30710749>

32. Fuentes-Ocampo F, López-Mora DA, Flotats A, Camacho V, Sizova M, Abouzian S, et al. Digital versus analog PET/CT in patients with known or suspected liver metastases. *Nucl Med Commun.* 2021;42(4):421–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306635/>

33. Crivellaro C, De Ponti E, Elisei F, Morzenti S, Picchio M, Bettinardi V, et al. Added diagnostic value of respiratory-gated 4D 18F-FDG PET/CT in the detection of liver lesions: a multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(1):102–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28825125/>

34. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, et al. Comparative dosimetry between 99mTc-MAA SPECT/CT and 90Y PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(4):828–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388721/>

35. Na SJ, Oh JK, Hyun SH, Lee JW, Hong IK, Song B-I, et al. 18F-FDG PET/CT can predict survival of advanced hepatocellular carcinoma patients: A multicenter retrospective cohort study. *J Nucl Med.* 2017;58(5):730–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789714/>

36. Min JH, Kim SH, Hwang JA, Hyun SH, Ha SY, Choi S-Y, et al. Prognostic value of LI-RADS category on gadoxetic acid-enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT in patients with primary liver carcinomas. *Eur Radiol.* 2021;31(6):3649–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211142/>

37. Alotaibi F, Kabbani M, Abaalkhail F, Chorley A, Elbeshbeshy H, Al-Hamoudi W, et al. Low utility of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for detecting hepatocellular carcinoma in patients before liver transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(Suppl 1):37–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28260429/>