

PAPEL DE LAS IMÁGENES EN EL ESTUDIO DE LOS SÍNDROMES NEOPLÁSICOS HEREDITARIOS

ROLE OF THE IMAGES IN THE STUDY OF THE NEOPLASTIC SYNDROMES, HEREDITARY

DRA. PAULINA NEIRA (1), DRA. CAROLINA BEHNKE (1), DR. ANDRÉS O'BRIEN (1), DR. RODRIGO JAIMOVICH (2)

(1) Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: pneira@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Este artículo analiza el rol de las imágenes en diferentes síndromes neoplásicos hereditarios, incluyendo mama, colon y neoplasias endocrinas múltiples.

Las mujeres con mutaciones genéticas asociadas a mayor susceptibilidad de desarrollar cáncer de mama pueden optar a la vigilancia con imágenes desde edades tempranas, detectando así precozmente la enfermedad. En este grupo de mujeres, la mamografía ha mostrado un bajo rendimiento, mientras que la resonancia mamaria se ha establecido como el principal método de screening.

El cáncer colorrectal es una patología muy frecuente en nuestra población. Un 2-5% constituyen síndromes hereditarios, de los cuales el más frecuente es el Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico, seguido de la Poliposis Adenomatosa Familiar y otras poliposis. La importancia de detectar estos síndromes está en identificar los individuos en riesgo, y realizar métodos de tamizaje apropiados para una detección precoz del cáncer.

Las Neoplasias Endocrinas Múltiples incluyen entre sus manifestaciones los tumores paratiroides, los feocromocitomas, los tumores gastroenteropancreá-

ticos y el cáncer medular de tiroides. Estas lesiones presentan características fisiológicas como expresión de receptores o hiperfunción celular que permiten obtener imágenes con técnicas de Medicina Nuclear que actualmente se denominan Imágenes Moleculares.

Palabras Clave: Síndromes neoplásicos hereditarios, cáncer de mama, resonancia mamaria, cáncer colorrectal, tamizaje, neoplasias endocrinas múltiples, imágenes moleculares.

SUMMARY

This article discusses the role of images in different Neoplastic Syndromes, Hereditary including breast, colon, and Multiple Endocrine Neoplasia. Women with genetic mutations associated with greater susceptibility of developing breast cancer are eligible for surveillance with images from an early age, thus detecting early disease. In this group of women, mammography has shown poor performance, while the breast resonance has been established as the primary method of screening.

Colorectal cancer is very frequent in our population. 2-5% of them constitute hereditary syndromes, the most frequent of them being Lynch Syndrome or hereditary non polyposis colorectal cancer. It is very important to detect these syndromes in order to identify individuals at risk, as well as to do appropriate screening and early detection of cancer.

Multiple Endocrine Neoplasia include among their clinical manifestations parathyroid tumours, pheochromocytoma, gastroenteropancreatic tumours and medullary thyroid carcinoma. All these entities may be imaged with Nuclear Medicine techniques currently called Molecular Images, which target specific receptors or hyper functioning cells, in a physiological approach to diagnostic images.

Key words: Neoplastic syndromes, hereditary, breast cancer, breast MRI, cancer colorectal, screening, Multiple Endocrine Neoplasia, molecular imaging.

INTRODUCCIÓN

La evaluación genética en pacientes con cáncer o con un riesgo aumentado de cáncer se ha ido incorporando con mayor frecuencia en su manejo. En este artículo se analiza el rol de las imágenes como estrategia de detección temprana de la enfermedad o como examen de diagnóstico en algunos de los síndromes neoplásicos hereditarios más estudiados, incluyendo cáncer de mama, cáncer colorectal y neoplasias endocrinas múltiples.

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Una historia familiar de cáncer de mama es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad; se estima que los factores hereditarios pueden jugar un rol en más del 25% de las pacientes con cáncer de mama. Se han identificado múltiples alteraciones genéticas asociadas con alto, moderado y leve incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama. Mutaciones genéticas asociadas a mayor susceptibilidad de desarrollar cáncer de mama, como BRCA1, BRCA2, TP53 y PTEN, se asocian a un riesgo acumulativo durante la vida de 50 a 85% y se caracterizan por una presentación de la enfermedad en edades jóvenes. Sin embargo, estas alteraciones genéticas ocurren sólo en un 5% de las pacientes con cáncer de mama.

Las mujeres con alto riesgo de contraer cáncer de mama tienen la opción de reducir el riesgo de morir por esta enfermedad con el seguimiento a través de imágenes desde edades tempranas para detectar precozmente la enfermedad, como una estrategia alternativa a la mastectomía profiláctica.

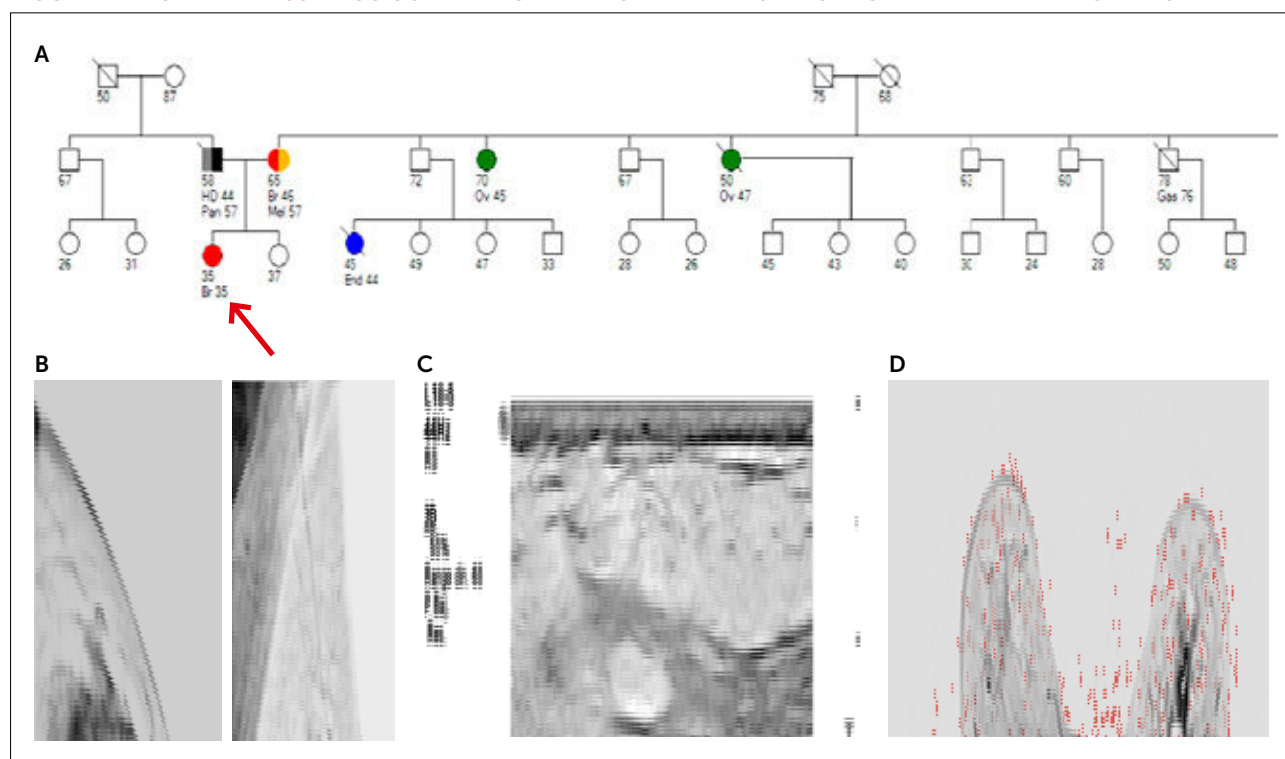
Estratificar a las mujeres según su riesgo, presenta desafíos y oportunidades para el *screening* diferentes a los de la población de riesgo normal. En este grupo de mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, la sensibilidad del test de *screening* se verá afectada por el hecho de ser mujeres jóvenes y, por ende, con un mayor porcentaje de mamas densas y, también, por la ocurrencia de cánceres de mama con subtipos histológicos diferentes.

SÍNDROME DE CÁNCER DE OVARIO Y MAMA HEREDITARIO

La mayoría de los cánceres de mama hereditarios y en particular el síndrome de cáncer de ovario y mama hereditario son atribuidos a mutaciones en BRCA1 y BRCA2 y se relacionan a un desorden autosómico dominante. La prevalencia de la enfermedad asociada a mutación en BRCA1 y BRCA2 se ha estimado en 1 en 300 y 1 en 800 respectivamente en la población general y presenta una frecuencia mayor en la población judío askenazi. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama durante la vida es similar para las portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2, siendo de un 50 a 80% aproximadamente.

En las portadoras de mutaciones BRCA2 los cánceres de mama son receptores de estrógenos positivos en un 65 a 79% de las veces y los cánceres lobulillares infiltrantes se presentan con mayor frecuencia, siendo este tipo histológico de mayor dificultad para el diagnóstico en mamografía. En las portadoras de mutación BRCA1, los cánceres son generalmente de tipo ductal, infrecuentemente son receptores de estrógenos positivo y la mayoría son triple negativo, con una tasa de crecimiento más rápida y con mayor porcentaje de cánceres de intervalo que los de la población general, presentan un alto porcentaje de tumores de márgenes bien circunscritos e infrecuente presentación de masa con calcificaciones (Figura 1a,b,c) (1-3). El periodo preclínico detectable al *screening* de los cánceres mamarios es de 1-4 años en las portadoras de mutación BRCA1, a diferencia del periodo de 2-7 años en las portadoras de mutación BRCA2 (4).

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario varía entre un 11 a 62% en las portadoras de mutación BRCA1 y de 10 a 20% en las portadoras de mutación BRCA2. También tienen mayor riesgo de desarrollar otras neoplasias malignas, especialmente en las portadoras de mutación BRCA2 como cáncer pancreático, melanoma, cáncer peritoneal y trompas de falopio, cáncer de mama en hombre, cáncer de próstata y cáncer uterino, este último más frecuente en las portadoras de mutación BRCA1.

FIGURA 1. PACIENTE DE 35 AÑOS CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA Y DE OVARIO

Consulta por nódulo palpable en UCS de la mama izquierda. El estudio histológico muestra un carcinoma ductal infiltrante indiferenciado, grado nuclear 3, triple negativo. Estudio genético demostró que es portadora de mutación BRCA1.

(A) Pedigree. caso índice (flecha)

(B) Mamografía digital izquierda proyecciones cráneo caudal y oblicua. Nódulo isodenso, parcialmente delimitado, de 25mm, ubicado en UCS de la mama izquierda.

(C) Ultrasonido: Nódulo ovalado, hipocogénico, parcialmente bien delimitado y con refuerzo acústico posterior.

(D) Resonancia mamaria: Nódulo ovalado con impregnación precoz en anillo y prolongación hacia anterior.

MÉTODOS DE SCREENING EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO Y GRUPO DE ALTO RIESGO:

Varios estudios retrospectivos y prospectivos demostraron que la sensibilidad de la mamografía (MG) como método de *screening* en las mujeres de alto riesgo, sola o en combinación con examen clínico o ultrasonido, fue baja en comparación con los resultados del *screening* mamográfico en la población general entre los 50 y 75 años. Especialmente, en las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, los cánceres de intervalo ocurrieron con mayor frecuencia que en la población de riesgo normal, con una tasa de 40 a 60% aproximadamente (5-7). Desde entonces comenzaron los estudios con métodos de imágenes complementarios y se introdujo la resonancia mamaria (RM) como un método adicional a la MG de *screening*. Resultados de diferentes ensayos clínicos prospectivos han sido publicados en los últimos 15 años y en todos la sensibilidad de la RM es superior, aproximadamente el doble, a la sensibilidad de la MG en el grupo de mujeres de alto riesgo (6-13). Tabla 1.

En el estudio de Riedl del grupo austriaco, la sensibilidad de la RM en el grupo de pacientes mutadas (BRCA1 y 2) fue de

81% versus 43% de la MG y 37% del ultrasonido mamario, valores bastante similares al resto de los estudios. En el grupo de alto riesgo hubo 18/40 cánceres detectados solo por RM, 2/40 solo por MG y ninguno detectado solo por ultrasonido mamario (12). Todos los carcinomas ductales *in situ* (CDIS) fueron diagnosticados por RM, a diferencia de lo reportado en los primeros estudios hechos con RM en esta población de alto riesgo (6), lo que probablemente se explique por la mejoría en los protocolos de resonancia y la curva de aprendizaje del diagnóstico de los CDIS por parte de los radiólogos. La RM fue menos específica que los otros exámenes, con la mayor tasa de falsos positivos.

Además de valores superiores de sensibilidad, el uso de la RM se ha asociado a beneficios en cuanto a tamaño tumoral y compromiso de linfonodos al momento del diagnóstico, cánceres de intervalo y sobrevida. En el estudio prospectivo de Warner en pacientes mutadas BRCA1 y 2, con una cohorte de 1275 mujeres, de las cuales 445 tuvieron *screening* con RM y 830 en el grupo control tuvieron *screening* con MG, se observó una menor tasa de cánceres de intervalo (cánceres que se presentan clínica-

TABLA 1. ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS QUE COMPARAN LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA RESONANCIA MAMARIA Y DE LA MAMOGRAFÍA EN EL SCREENING DE MUJERES DE ALTO RIESGO

	MRISC1 1999– 2003	MRISC2 1999– 2006	MARIBS 1997– 2003	TORONTO 1997– 2003	NORUEGO 2002– 2006	BONN 1996– 2002	EVA 2002– 2007	AUSTRIACO 1999– 2011	HIBCRIT 2000– 2007
Autor	Kriege	Obdeijn	Leach	Warner	Hagen	Kuhl	Kuhl	Riedl	Sardanelli
Nº part	1909	2157	649	236	491	529	687	559	501
Nº centros	6	6	22	1	6	1	4	1	18
%BRCA	19	28	18	100	100	8	9	28	65.9
MG S%	40	41	40	36	32-50	33	33	37	50
MG E%	95	95	93	99.7	NR	24	39	97.1	NR
MRI S%	71	71	77	77	76	91	93	90	91
MRI E%	90	90	81	95	NR	97	98	88.9	NR
MRI+MG S%	89	NR	94	86	80	93	100	95	93
MRI+MG E%	NR	NR	77	95	NR	97	98	88.2	NR

mente entre dos rondas de *screening*) en la cohorte con RM, de 1/31 versus 38/77 en el grupo comparativo (11).

En el estudio del grupo MRISC con controles pareados por categoría de riesgo, año y edad de diagnóstico, en que el grupo control tuvo sólo *screening* con MG desde los 50 años, se observó que las pacientes que desarrollaron cáncer de mama y que estaban en seguimiento con RM tuvieron un diagnóstico más precoz, con un 87% de estadios menores a T2 versus 52% en el grupo control, más linfonodos negativos (69% versus 44%), menor uso de quimioterapia (39% versus 77%) y menor porcentaje de metástasis a distancia (9% versus 23%)(14).

Si se compara la sobrevida entre las portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2 que desarrollaron cáncer infiltrante de mama, la sobrevida total a 6 años fue alta en ambos grupos, pero algo menor en las portadoras de mutación BRCA1 (83.9% en BRCA1 versus 92.7% en BRCA2). En el grupo BRCA1 hubo un tamaño tumoral mayor, menos CDIS y más cánceres de intervalo y la edad de diagnóstico fue menor que en el grupo BRCA2 (15).

La efectividad de un programa *screening* organizado fue reportada en el *Ontario Breast Screening Program* (OBSP) que comenzó en el año 2011 y cuyos resultados fueron presentados hasta marzo del año 2013, incluyó a mujeres de alto riesgo con mutación BRCA u otro gen predisponente a un riesgo aumentado de cáncer de mama, sus familiares no testeados y otros factores que aumenten el riesgo en >25%. En mujeres de entre 30 a 69 años con *screening* con RM y

MG, la prevalencia de cáncer de mama en la primera ronda de *screening* fue de 30.8/1000 en las portadoras BRCA1/2 a diferencia de 6.9/1000 en las mujeres con historia familiar de ≥25%. Se encontró 74% de cánceres infiltrantes con RM, no hubo cánceres detectados por MG sola y un 65.7% fueron detectados solo por RM. Las rellamadas ocurrieron con mayor frecuencia por los hallazgos de la RM en la primera ronda, los que deberían disminuir en las siguientes rondas. Hubo un 5.1% (113/2207) de biopsias innecesarias como resultado de un falso positivo secundario al hallazgo de la RM (16).

Con el uso de la RM en el seguimiento de las portadoras de mutación BRCA1 y 2 se ha cuestionado la ganancia adicional de agregar la MG, especialmente en las portadoras de mutación BRCA1. En este grupo de mujeres, el *screening* con MG tiene un muy bajo rendimiento y, por otro lado, hay preocupación acerca del riesgo de la exposición a bajas dosis de radiación y riesgo de cáncer de mama (4,17,18). Considerando esto, surge la pregunta de si es necesario hacer MG si ya se cuenta con una RM, incluso si esta MG es digital, la que ha demostrado ser superior en sensibilidad a la MG convencional en mujeres jóvenes y con mamas densas (19). En un estudio multicéntrico publicado el año 2014, se evalúan portadoras de mutación BRCA1 que desarrollaron cáncer de mama desde enero 2003 a marzo 2013, comparando la sensibilidad de la RM y de la mamografía digital (MGD), obteniendo la RM una sensibilidad de 93.6% versus 51.1% de la MGD ($p<0.001$). Un 45% de los cánceres fueron detectados por RM sola, versus 2.1% por MGD sola (2 CDIS) y no hubo ningún beneficio al

agregar la MGD en las mujeres de menos de 40 años, lo que también se había encontrado en el estudio combinado con los resultados de los grupos MARIBS y canadiense (4,20). Con la evidencia actual, hay grupos que proponen que el grupo de mujeres de menos de 40 años con mutación BRCA1 tengan un protocolo de seguimiento diferente al de las portadoras de mutación BRCA2, con RM desde los 25 años y empezar con MG no antes de los 40 años, a diferencia de lo que recomiendan las guías médicas, como la de la NCCN que establece su uso desde los 30 años para las mujeres mutadas BRCA1 y 2 (20,26).

En tanto, hay estudios de análisis de costo efectividad que, considerando el riesgo de radiación, sugieren que lo más costo efectivo sería RM desde los 25 años y alternar MGD y RM cada 6 meses desde los 30 años, principalmente en las portadoras BRCA1. La alternancia de MG y RM cada 6 meses podría tener beneficios psicológicos, pero no hay estudios que muestren superioridad al efectuar la RM y MG juntas anualmente (21,22).

Después de los 50 años se debería continuar estudiando con RM a las mujeres portadoras de mutación, según los resultados de un meta análisis de 6 ensayos de *screening* en mujeres portadoras de mutación BRCA1/2, en el que se observó que la sensibilidad del *screening* combinando RM y

MG en las mayores de 50 años es significativamente mejor que con MG sola (94% versus 38% $p < 0,001$) y además la especificidad mejora en comparación con las menores de 50 años (23).

La ecografía mamaria no ha demostrado tener un beneficio al agregarla en el grupo de portadoras de mutación BRCA1/2, a menos que la RM no esté disponible o exista alguna contraindicación para realizarla (7,10,24).

En la Tabla 2 se resume las recomendaciones de guías clínicas para el seguimiento con imágenes en las portadoras de mutaciones de alta y moderada penetrancia. Para las mujeres con mutación BRCA que han sido tratadas de un cáncer de mama, el *screening* del tejido mamario remanente debería continuar con RM y MG (25,26).

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

El cáncer colorrectal es una patología de alta incidencia en nuestra población. Un 30% de estos cánceres son heredables y un 2-5% constituyen síndromes hereditarios, con mutaciones de alta penetrancia, como el Síndrome de Lynch (HNPCC), la Poliposis Adenomatosa Familiar, que incluye el Síndrome de Gardner, poliposis asociada a MUTYH, poliposis hamartoma-

TABLA 2. RECOMENDACIONES DE GUÍAS CLÍNICAS PARA EL SEGUIMIENTO CON IMÁGENES EN LAS PORTADORAS DE MUTACIONES DE ALTA Y MODERADA PENETRANCIA

MUTACIÓN	RECOMENDACIÓN
BRCA 1 y 2	RM anual entre los 25 y 29 años MG y RM intercaladas cada 6 meses entre los 30 y 75 años
TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni)	RM anual entre los 25 y 29 años MG anual a partir de los 30 años (controversial por riesgo de radiación acumulativa)
PTEN (Síndrome de Cowden)	MG y RM anual (puede ser intercaladas cada 6 meses) a partir de los 30-35 años o 5 a 10 años antes de la edad del familiar más joven diagnosticado
STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers)	RM anual a partir de los 25 años MG anual después de los 50 años
CDH1 (Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario)	MG anual desde los 30 años Considerar RM anual desde los 30 años
MSH2 (Síndrome de Lynch)	<i>Screening</i> basado en la historia familiar dada la poca evidencia sobre el riesgo
PALB2	MG y RM anual a partir de los 30 años
CHEK2	MG y RM anual a partir de los 40 años
ATM	MG anual a partir de los 40 años Considerar RM a partir de los 40 años
NF1	MG anual desde los 30 años Considerar RM desde los 30 a 50 años

tosas como el Síndrome de Peutz Jeghers, entre otros (27).

La importancia de la detección de estos síndromes radica en identificar los individuos en riesgo, realizar un tamizaje o *screening* apropiado, lo que llevará una detección precoz, prevención y un adecuado tratamiento. En este artículo nos referiremos a tres síndromes: Lynch, Poliposis Adenomatosa Familiar y Peutz Jeghers.

Síndrome de Lynch

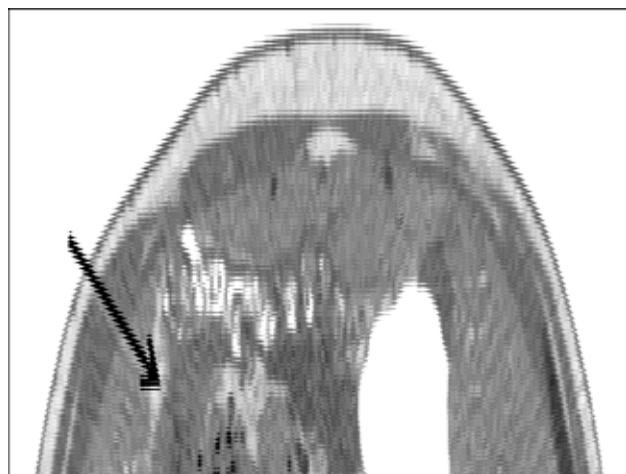
Es el más frecuente de los síndromes hereditarios, constituyendo el 2-4% de los cánceres colorrectales (28). También se le denomina cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Se hereda en forma autosómica dominante, producido por mutación en los genes reparadores del desapareamiento del DNA (MMR).

El riesgo de presentar cáncer colorrectal durante la vida es de aproximadamente un 80%. Se manifiesta a edades más tempranas, usualmente en el colon derecho, con mayor frecuencia de la variedad mucinosa (Figura 2).

Además, hay mayor riesgo de presentar otros cánceres como endometrio, ovario, tracto urinario, intestino delgado (en especial duodeno) y estómago.

Para su diagnóstico están los criterios de Amsterdam y los de Bethesda. En relación a los criterios de Amsterdam: tres o más miembros de la familia deben haber presentado cáncer de colon o alguno de los cánceres asociados, uno de los tres debe ser pariente en primer grado de otros dos, debe afectar como mínimo a dos generaciones, al menos una de las personas

FIGURA 2. HOMBRE DE 31 AÑOS CON CÁNCER DE COLON DERECHO MUCINOSO



Corte axial de TC, en que se observa un engrosamiento neoplásico del ángulo hepático del colon (flecha) asociado a adenopatías con calcificaciones y signos de un pseudomixoma peritoneal.

debe haber tenido menos de 50 años para el diagnóstico de la neoplasia, el tumor maligno debe ser confirmado con biopsia y debe descartarse poliposis adenomatosa familiar.

Si bien en este síndrome no hay evidencias de una poliposis, los tumores malignos en general se originan de adenomas en colon derecho.

Desde el punto de vista de las imágenes, exceptuando la colonoscopia, la modalidad de elección para el diagnóstico de cáncer de colon o bien de la presencia de pólipos clínicamente significativos es la Tomografía Computada, que puede ser realizada con técnica de colonoscopia virtual, en la cual se insufla vía endorrectal aproximadamente 1.5-2 litros de gas (CO₂ o aire), o bien la Coloclis, en que se administran 1.5-2 litros de agua vía endorrectal. Esta última es mejor tolerada, aunque la Colonoscopia virtual tiene una mayor sensibilidad en la detección de pólipos clínicamente significativos (mayores a 6 mm). El cáncer se identifica como un engrosamiento focal o concéntrico de la pared colónica, con un mayor refuerzo que el resto de la mucosa tras la administración de contraste. El inicio del engrosamiento es abrupto, a diferencia de las lesiones inflamatorias, en que generalmente es gradual. También, se pueden detectar adenopatías mesentéricas y retroperitoneales, ascitis e implantes peritoneales, y metástasis hepáticas.

Para la detección de cáncer endometrial el examen de elección es la Resonancia Magnética, que además de diagnosticarlo lo etapifica, logrando identificar la profundidad de la infiltración tumoral en el útero, así como la presencia de adenopatías en cadenas ilíacas externas, internas u obturadoras.

Para los tumores de urotelio, la modalidad de elección es el Urotac, que corresponde a una Tomografía Computada trifásica, con fases sin contraste, nefrográfica y de excreción, que tiene una alta sensibilidad en la detección de lesiones tanto de vejiga, ureteres y sistemas excretores renales.

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

Es el segundo síndrome más común de cáncer de colon heredable, con una prevalencia de 1:10000. Se caracteriza por la presencia de cientos de pólipos adenomatosos distribuidos en colon y recto. En promedio, los pacientes desarrollarán cáncer de colon a los 39 años y en un 95% a los 50 años.

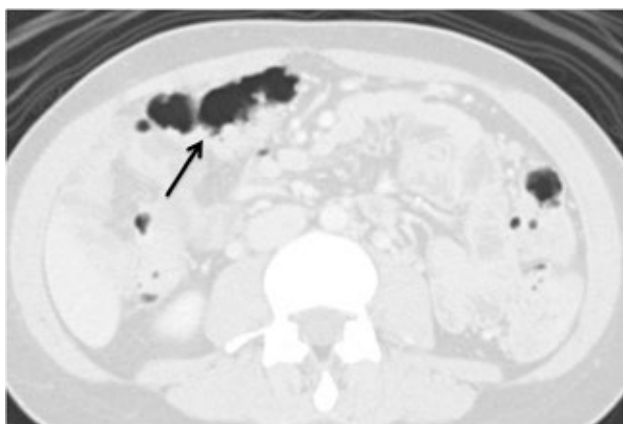
La forma atenuada de este síndrome es menos severa, con presencia en promedio de 30 pólipos y aparición más tardía de la enfermedad (29).

A la PAF asociado a quistes epidermoides, tumores desmoides y osteomas se le denomina Síndrome de Gardner.

El método radiológico de elección para la detección de estos pólipos es la TC con técnica de colonoscopia virtual, donde se identifican los múltiples pólipos distribuidos a lo largo del colon y recto (Figura 3).

Una vez realizada la colectomía total, en pacientes con síndrome de Gardner existe un riesgo de 4-29% de desarrollar tumores desmoides, de estirpe fibromatosa, tanto en la pared abdominal como en el mesenterio (30). Estos son tumores mesenquimáticos benignos, pero de comportamiento infiltrativo local, que pueden determinar compromiso de asas intestinales, con presencia de fístulas a nivel mesentérico, abscesos, e incluso degeneración sarcomatosa, que determina la mortalidad de esta patología. Estos tumores

FIGURA 3. MUJER DE 36 AÑOS CON ANTECEDENTE DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR



Corte axial de TC en ventana pulmonar, donde se identifican innumerables pólipos a nivel del colon (flecha).

FIGURA 4. MUJER DE 43 AÑOS CON ANTECEDENTE DE SÍNDROME DE GARDNER (POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ASOCIADO A TUMORES DE PARTES BLANDAS)



Corte axial de TC que muestra conglomerados de masas mesentéricas y de la pared abdominal compatibles con tumores desmoides, con presencia de una fístula (flecha) y una colección en flanco izquierdo.

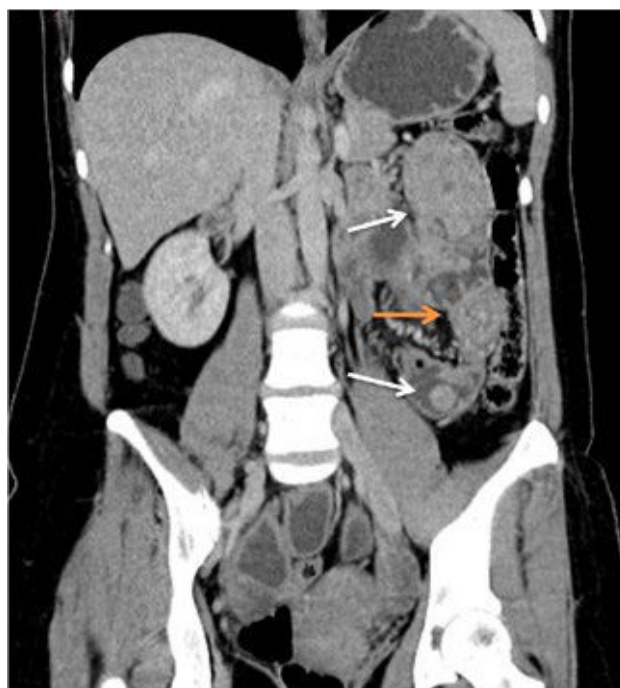
pueden medir desde algunos centímetros hasta más de 40 cm. A la TC son masas homogéneas relativamente isodensas con el músculo adyacente, que pueden tener contornos irregulares. Pueden ser múltiples, formando conglomerados de masas que se extienden desde el mesenterio hasta la pared abdominal, con infiltración de asas de intestino delgado y presencia de trayectos fistulosos que drenan hacia la pared abdominal, así como colecciones adyacentes (Figura 4).

Síndrome de Peutz Jeghers

Es un trastorno hereditario autosómico dominante caracterizado por pólipos hamartomatosos intestinales, de predominio en intestino delgado, asociado a pigmentación mucocutánea en región oral y en los dedos de las manos. Hay un riesgo 15 veces mayor de presentar un cáncer intestinal en comparación con la población general (31).

El estudio radiológico de elección para su evaluación es la enterografía por tomografía computada, en que se administra manitol o agua vía oral, obteniendo una adecuada distensión de las asas de intestino delgado, donde se identifican innumerables pólipos de distinto tamaño, algunos de los cuales pueden determinar la presencia de invaginaciones y obstrucción parcial (Figura 5). También se pueden identificar pólipos en colon y estómago.

FIGURA 5. MUJER DE 34 AÑOS CON ANTECEDENTE DE SÍNDROME DE PEUTZ JEGHERS



Reformateo coronal de TC, que muestra conglomerados de pólipos en yeyuno proximal y medio (flechas blancas), asociado a la presencia de una invaginación de un asa yeyunal (flecha naranja).

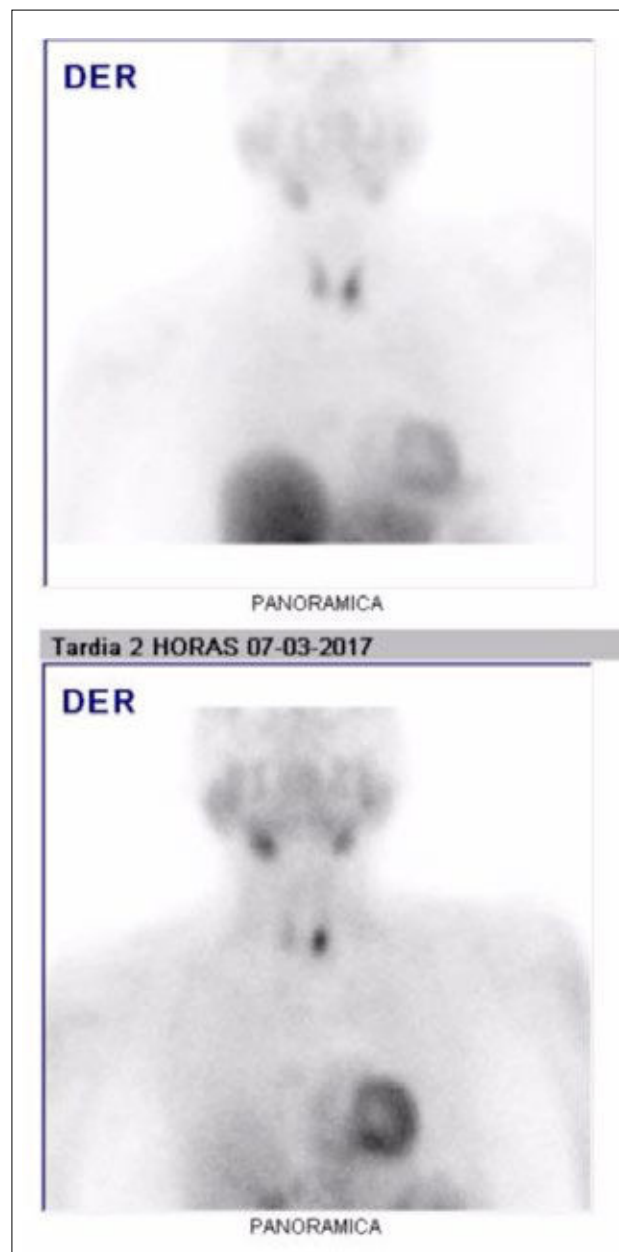
IMÁGENES MOLECULARES EN EL ESTUDIO DE LOS SÍNDROMES HEREDITARIOS NEUROENDOCRINOS

Existen entidades genéticas heredadas en forma autosómica dominante denominadas Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM) que se subdividen en tipo 1 y 2 según las manifestaciones clínicas. En NEM1 se incluyen los tumores paratiroides, hipofisarios y gastroenteropancreáticos, mientras que NEM2 agrupa cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, tumores paratiroides y neuromas mucosos (32). La gran mayoría de estas expresiones clínicas se pueden evaluar funcionalmente con las llamadas imágenes moleculares.

Las imágenes moleculares han estado tradicionalmente ligadas a la práctica de la Medicina Nuclear, donde se obtienen estudios “funcionales” de distintos órganos mediante la administración de radiotrazadores, moléculas que tienen un blanco biológico definido a las que se les une un emisor de radiaciones que permite la obtención de imágenes. Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por presentar una serie de características que incluyen sobre-expresión de receptores, secreción aumentada y/o aumento de la función celular, que permiten su identificación por las denominadas imágenes moleculares. A continuación se discuten las técnicas de imágenes para los tumores neuroendocrinos más frecuentes.

Paratiroides: Los adenomas paratiroides se caracterizan por una hiperfunción glandular, provocando hipercalcemia y aumento de la PTH. Hace varias décadas se describió la avidéz de los adenomas paratiroides por el ^{201}Tl , pudiendo de esta forma obtener una imagen funcional (33). Posteriormente se reemplazó el compuesto por Sestamibi marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dada su calidad de imagen superior y mejor dosimetría (34). El principio fisiológico involucrado en la obtención de estas imágenes es que el Sestamibi presenta una captación inicial dependiente del flujo en el parénquima tiroideo y paratiroides. Con el tiempo el trazador es depurado por el tejido tiroideo, permaneciendo con mayor intensidad en el tejido paratiroides hiperfuncionante. Taillefer describió en 1992 la técnica de doble fase que persiste hasta la actualidad, donde se obtienen imágenes precoces luego de la administración del trazador y controles tardíos para ver su retención en las paratiroides hiperfuncionantes (Figura 6) (35). Al agregar la adquisición tomográfica (SPECT) a las imágenes planares se logró aumentar la sensibilidad de la técnica desde un 57% a un 65%, con una especificidad cercana al 99% en ambos casos. Con la llegada de los equipos híbridos en esta década se ha logrado aumentar la sensibilidad hasta un 73%, manteniendo la excelente especificidad (36). La principal limitante sigue siendo el tamaño de la paratiroides, aunque se ha reducido progresivamente el límite de detección. Fuera de la confirmación diagnóstica,

FIGURA 6. CINTIGRAMA DE PARATIROIDES CON SESTAMIBI-TC99M



(A) Imagen precoz que muestra captación difusa en tiroides algo más marcada en lóbulo derecho.

(B) Imagen tardía de 2 horas post inyección muestra retención focal en polo inferior derecho que corresponde a adenoma paratiroides.

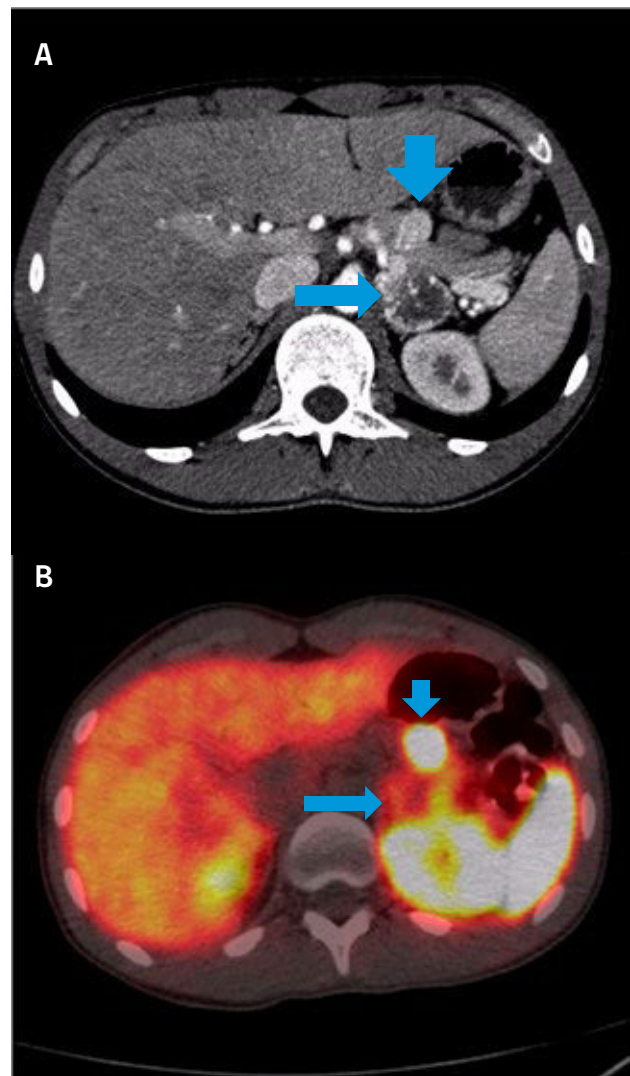
las imágenes cumplen un rol fundamental en la planificación pre-operatoria en estos casos, ya que el abordaje quirúrgico unilateral acorta los tiempos quirúrgicos y la morbilidad post-operatoria. Se ha demostrado que la combinación de la técnica con Sestamibi y una Ecotomografía realizada por un operador entrenado es la mejor alternativa para una planificación pre-operatoria exitosa (37).

Feocromocitoma: Desde su desarrollo a fines de la década del 70, el metayodobencilguanidina (MIBG) ha sido utilizado para el estudio de los feocromocitomas. Al ser un análogo de la norepinefrina, el MIBG es captado selectivamente y almacenado en los gránulos de secreción noradrenérgicos, por lo que se acumula en forma muy específica en los feocromocitomas funcionantes (38). El MIBG se marca con radioisótopos del yodo como el ^{123}I (cintigrafía tradicional) o el ^{124}I (PET), que permiten una mejor calidad de imagen y menor dosimetría, aún no disponibles en Chile y el ^{131}I que permite obtener imágenes cintigráficas pero dada la presencia de radiación β y el riesgo de radiotoxicidad se debe limitar su dosis con el consiguiente deterioro de la calidad de imagen. La principal ventaja de esta técnica es su alta sensibilidad en tumores funcionales cercana al 90% y el valor predictivo positivo de 100% (39).

Tumores Gastroenteropancreáticos (GEP): Existe una sobre-expresión de receptores de somatostatina en los distintos tumores GEP como el gastrinoma, insulinoma o carcinóide, entre otros (40). Estos receptores han demostrado afinidad variable por algunos análogos de somatostatina que a su vez se han logrado marcar con emisores radioactivos que permiten una imagen diagnóstica. Desde principios de los 90 se cuenta comercialmente con el Octreotide marcado con ^{111}In (Octreoscan) y posteriormente con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tecnecio), lo que permite obtener cintigrafías de la distribución de estos tumores. Desde fines de la pasada década se dispone en Chile de un emisor de positrones, el ^{68}Ga , que puede unirse a los análogos de somatostatina como el DOTATATE y obtener imágenes con técnica PET/CT de significativa mejor calidad y resolución. Los distintos tumores sobre-expresan distintos subtipos de receptores, denominados sst1 al sst5, los que a su vez presentan distinta afinidad por los diferentes análogos de somatostatina disponibles. Esto ha motivado que exista una amplia variedad de combinaciones entre tumores y posibles radiotrazadores que apuntan a la futura capacidad de poder elegir la mejor modalidad dependiendo de las características específicas de cada paciente (41). Cabe destacar además que otros tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma y el cáncer medular de tiroides también sobre-expresan estos receptores, por lo que se puede emplear esta técnica para evaluarlos conjuntamente (Figura 7). Algunos tumores GEP pueden desdiferenciarse con el tiempo, perdiendo la capacidad de sobre-expresar receptores de Somatostatina. En estos casos se sugiere utilizar el PET con flúorodeoxiglucosa (FDG) ya que se vuelven metabólicamente activos y acumulan la glucosa con mayor intensidad (42).

Cáncer Medular de Tiroides (CMT): Si bien el CMT se ve frecuentemente en pacientes de 40 a 65 años, en los casos de NEM2 esto se puede adelantar una década y tienden a

FIGURA 7. PET/CT CON GA68-DOTATATE (ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA) EN PACIENTE JOVEN CON SOSPECHA DE FEOCROMOCITOMA



(A) CT con fase arterial muestra gran lesión necrótica en suprarrenal derecha (flecha larga) y nódulo hipervascular en cuerpo pancreático (flecha corta).
(B) El estudio fusionado demuestra intensa sobre-expresión de receptores de Somatostatina en lesión pancreática (flecha corta) y captación en la periferia de la lesión suprarrenal (flecha larga) atribuible a necrosis central.

ser más agresivos, con una mayor incidencia de metástasis al momento del diagnóstico. El PET con FDG ha demostrado sensibilidades en un amplio rango para la detección de estas metástasis (60-95%), que dependen del tamaño de las lesiones y del grado de diferenciación, siendo más sensible a mayor nivel de calcitonina sérica (43). Las células C sobre-expresan receptores de somatostatina, por lo que en nuestro medio se ha utilizado con éxito el PET con análogos de somatostatina marcados con ^{68}Ga , siendo más específico y capaz de detectar lesiones pequeñas, además de poder evaluar eventuales candidatos a terapia radioisotópica.

“Theranostics”, la posibilidad terapéutica implícita:

El uso de un agente para obtener imágenes diagnósticas y luego utilizar el mismo agente para efectuar una terapia es la base del concepto “Theranostic” acuñado hace algunos años. El ejemplo más clásico es el del ^{131}I en el cáncer diferenciado de Tiroides, utilizado a bajas dosis da imágenes de distribución del tejido tiroideo funcionante (Exploración Sistémica) y a dosis altas logra un efecto terapéutico ablativo dada la concentración de energía beta. En feocromocitoma metastásico se emplea este principio utilizando el MIBG con bastante éxito desde hace varias décadas. Desde la década del 2000 se empezó a aplicar el mismo concepto a los tumores neuroendocrinos que sobre-expresaban receptores de Somatostatina, confirmando la captación tumoral

con imágenes diagnósticas previamente descritas (cintigrafía tradicional o PET con ^{68}Ga) y luego administrando dosis terapéuticas de ^{90}Y o ^{177}Lu marcados con los análogos de Somatostatina (44). Esta técnica permite entregar altas dosis de radiación a células específicas, en cualquier parte del cuerpo, con escasa radiotoxicidad a tejido sano circundante. La ventaja adicional de las imágenes con técnica PET es que permiten obtener un valor estandarizado de captación (SUV) en lesiones, herramienta de gran utilidad en el seguimiento a largo plazo de tumores de crecimiento lento como son las neoplasias neuroendocrinas antes vistas; o al momento de comparar estudios pre y post terapia, permitiendo evaluar respuesta precoz a tratamiento para definir eventuales cambios de conducta clínica.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo

REFERENCIAS

1. Lakhani S. The pathology of familial breast cancer: morphological aspects. *Breast Cancer Res* 1999; 1: 31-35.
2. Tilanus -Linthorst M, Obdeijn I, Hop W et al. BRCA1 mutation and Young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. *Clin Cancer Res*. 2007; 13:7357-7362.
3. Schrading S, Kuhl C. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiol* 2008; 246(1):58-70.
4. Heijnsdijk E, Warner E, Gilbert F et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening -MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer epid biom prev*. 2012; 21:1458-1468.
5. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA 1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19:924-930.
6. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-437.
7. Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317-1325.
8. Kuhl C, Schrading S, Leutner C et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8469-8476.
9. Leach M, Boggis, Dixon A et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365:1769-1778.
10. Kuhl C, Weigel S, Schrading S et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1450-1457.
11. Warner E Hill K, Causer P et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011; 29:1664-1669.
12. Riedl C, Luft N, Bernhart C et al. Triple - modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 2015; 33:1128-1135.
13. Sardanelli F, Podo F, Santoro F et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study). *Invest radiol* 2011; 46:94-105.
14. Saadatmant S, Obdeijn I, Rutgers E et al. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISO) *Int J Cancer* 2015; 137:1729-1738.
15. Rijnsburger A, Obdeijn, Kaas R et al. BRCA1 associated breast cancers present differently from BRCA2 associated and familial cases: Long term follow up of the Dutch MRISC screening study. *J Clin Oncol* 28.5265-5273, 2010.

16. Chiarelli A, Prummel M, Muradali D et al. Effectiveness of screening with anual magnetic resonance imaging and mammography: results of the inicial screen from the Ontario high risk breast screening program. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2224-2230.
17. Jansen van der Weide MC, Greuter MJW, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM, de Bock GH Exposure to low dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analisis. *Eur Radiol* (2010) 20:2547-2556.
18. Pijpe A, Andireu N, Easton D, on behalf of GENEPSO, EMBRACE and HEBON et al Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: a retrospective cohort study *BMJ* 6 (2012) (345).
19. Pissano E, Gatsonis C, Hendrick E et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2005; 353:1773-1783.
20. Obdeijn IM, Winter Warnars G, Mann RM et al. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicentr study. *Breast cancer Res Treat* 2014; 144:577-582.
21. Le Petross H, Whitman G, Atchley D et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer* 2011;117:3900-3907.
22. Lowry K, Lee J, Kong C et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Cancer* 2012; 118:2021-2030.
23. Phi XA, Houssami N, Obdeijn et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sentivity in BRCA mutation carriers age >50 years: Evidence from an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33:349-356.
24. Berg WA, Blume JD, Adams AM, et al: Reasons women at elevated risk of breast cancer refuse breast MR imaging screening: ACRIN 6666. (2010) *Radiology* 254:79-87.
25. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O et al. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(3):393-410.
26. Network NCCN: Genetic /familial high risk assessment: breast and ovarian-v.2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
27. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6):2044-2058.
28. Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5783-8.
29. Burt RW, Leppert MF, Slattery M et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):444-51.
30. Faria SC, Iyer RB, Rashid A, Ellis L, Whitman GJ. Desmoid tumor of the small bowel and mesentery. *AJR* 2004;183(1):118.
31. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers Syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(24):1511-4.
32. Wohlk N y Díaz R. Neoplasias endocrinas múltiples. Desde el laboratorio al paciente. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2013; 24(5) 778-83.
33. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, et al. New Perspectives in Localizing Enlarged Parathyroids by Technetium-Thallium Subtraction Scan. *J Nucl Med*. 1983; 24:438-441
34. Coakley A, Kettle A, Wells C, et al. 99Tcm Sestamibi-A new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989; 10(11):791-4.
35. Taillefer R, Boucher Y, Polvin C, et al, Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med*. 1992;33:1801-07.
36. Lavelly W, Goetze S, Friedman K, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*. 2007;48:1084-89.
37. Johnson N, Tublin M y Ogilvie J. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *Am J Roentology* 2007;188(6):1706-15
38. Vallabhajosula S y Nikolopoulou A. Radioiodinated Metaiodobenzylguanidine (MIBG): Radiochemistry, Biology, and Pharmacology. *Semin Nucl Med* 2011 41:324-333.
39. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl. Med. Commun*. 2006; 27:583-587.
40. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 2002;50:52-60.
41. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; Mar;21(1):111-2.
42. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012;23(Sup7): vii124-30.
43. Ganeshan D, Paulson E, Duran C, et al. Current Update on Medullary Thyroid Carcinoma. *Am J Roentology* 2013; 201:W867-W876.
44. Baum RP y Kulkarni HR. THERANOSTICS: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy - the Bad Berka experience. *Theranostics*. 2012;2:437-447.