

Diagnóstico y estadiaje del cáncer rectal: Influencia de los cambios posteriores a quimio y radioterapia en la valoración mediante RM de la fascia mesorrectal

Tesis doctoral por Juan Crespo del Pozo para optar al grado de Doctor en
Ciencias de la Salud

Director de Tesis: Dr. Daniel Casanova Rituerto

Santander Mayo 2014

Universidad de Cantabria

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Hospital Universitario Marques de Valdecilla

Servicio de Radiodiagnóstico

Agradecimientos

A Daniel Casanova, por su esfuerzo para que esta tesis salga adelante y por la calidad humana y profesional que me ha mostrado en los años en que, por este y otros motivos, he tenido la satisfacción de trabajar a su lado.

A mis compañeros del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y en especial a los que componen conmigo la unidad de Radiología digestiva (Merche, Fran y Raúl) por hacer tan fácil el día a día y animarme a completar este trabajo.

A mis padres, Rosa y Felipe, y mis hermanos, por todo lo bueno que me supieron enseñar y transmitir ya que, siendo yo el más pequeño, me ofrecieron lo mejor de cada uno.

Y por supuesto a Paula, Juan y Noelia que, simplemente, lo son todo... gracias.

Introducción	7
A.Cáncer colorrectal	9
1.Epidemiología	9
2.Etiología. Factores genéticos y ambientales	11
3.Biología. Factores de riesgo genéticos	17
4.Diagnóstico y estadificación	22
5.Factores pronósticos	34
6.Tratamiento	39
B.Aplicación de la RM a la valoración del cáncer colorrectal	55
1.Importancia de la RM en la valoración del cáncer colorrectal	55
2.Estadificación. Importancia de la valoración de la fascia mesorrectal	56
3.Anatomía básica en RM	58
Hipótesis	69
Objetivos	73
Pacientes y métodos	77
A.Selección de la población de estudio	79
B.Terapia neoadyuvante	82
C.Cirugía	82
D.Técnica RM	82
E.Evaluación de las imágenes	84
F.Standard de referencia anatomopatológico	87
G.Análisis estadístico	88
Resultados	93
A.Rentabilidad diagnóstica global	95
B.Patronos morfológicos	100
Discusión	109
Conclusiones	121
Reflexiones finales	125
Bibliografía	131
Índice de tablas e ilustraciones	149
ANEXO	151

INTRODUCCIÓN

A. Cáncer colorrectal.

B. Aplicación de la resonancia magnética a la valoración del cáncer colorrectal.

A. Cáncer colorrectal

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El carcinoma colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales después del cáncer de pulmón en los hombres y el de mama en las mujeres. En todo el mundo se ha estimado que existen 450.000 casos nuevos de cáncer colorrectal cada año.

Los datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) [1] predicen una supervivencia relativa a los cinco años del 63% entre la población blanca de EE.UU. y del 53% en la raza negra con cáncer colorrectal. Los registros de tumores europeos e indios comunican una supervivencia a los 5 años significativamente menor, del 41% y 42%, respectivamente [2]. En los últimos diez años, Estados Unidos ha asistido a una reducción de la incidencia anual de cáncer de colon en un 0,6% y de la mortalidad anual en un 1,7%. Esta disminución de la incidencia del cáncer colorrectal y la mejoría de la supervivencia son consecuencia de una combinación de factores. Si bien, el mayor seguimiento y el uso de polipectomía endoscópica han sido muy importantes, los cambios en el estilo de vida, dieta, el uso de bajas dosis de ácido acetilsalicílico y la reducción del hábito tabáquico también han contribuido [3]. Aunque esto es cierto para Estados Unidos y la mayor parte del hemisferio occidental, la incidencia y mortalidad del cáncer

colorrectal varían considerablemente a lo largo y ancho del mundo e incluso a escala regional en los Estados Unidos.

Esta variación geográfica en la incidencia de cáncer colorrectal demuestra en gran medida la importancia de los factores ambientales. Se ha postulado que el estilo de vida occidental unido a factores genéticos subyacentes, así como el aumento de longevidad en determinados grupos de población, podrían ser variables importantes a la hora de explicar la disparidad en la incidencia entre las regiones geográficas. [2] En términos generales, la incidencia de cáncer colorrectal y las tasas de mortalidad son mayores en países desarrollados de las naciones occidentales.

Diversos estudios [4-5] han revelado que aquellas personas que migran desde una zona de baja incidencia a otra de alta incidencia de cáncer colorrectal, tienden a adoptar la incidencia del país de acogida. En general, existe acuerdo en que el 80% de los casos de cáncer de colon son esporádicos y no se asocian a ninguna mutación hereditaria conocida. Aunque el cáncer puede desarrollarse a una edad precoz, su diagnóstico antes de los 40 años de edad supone menos de un 5%.

La edad es el factor que más impacta sobre la incidencia de cáncer colorrectal. La incidencia de cáncer colorrectal esporádico aumenta de forma dramática por encima de los 45 ó 50 años para todos los grupos

de población. El 90% de los casos de cáncer de colon esporádico aparece después de los 50 años de edad.

En la mayoría de los países, las tasas de incidencia normalizadas por edad son menores en las mujeres. La distribución por sexos de las neoplasias malignas colorrectales es prácticamente igual entre varones y mujeres. Sin embargo, el riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal es más elevado para la mujer (2,7%) que para el hombre (2,6%). [6] La raza es también un factor que influye en la incidencia del cáncer de colon, siendo mayor en personas de raza negra [1]. También se ha producido un desplazamiento aparente en la distribución anatómica del cáncer de colon, con menos lesiones izquierdas y más cánceres localizados en el lado derecho [7-8-9].

2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL: FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES DE RIESGO

2.1 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Los antecedentes familiares de cáncer colorrectal confieren un mayor riesgo de desarrollar esta patología, si bien el incremento del riesgo varía en función de las características de dicha historia familiar.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal en personas con antecedentes familiares de esta neoplasia varía en función del grado del familiar afectado y la edad media en la que dicho familiar desarrolló la

enfermedad. Así, cuando se trata de un familiar de primer grado el riesgo de cáncer colorrectal se duplica. También parece existir un mayor riesgo cuando el familiar afecto desarrolla la enfermedad antes de los 60 años [10]. La mayoría de estudios sobre grupos de población sugieren una susceptibilidad heredada de forma dominante a padecer adenomas y cáncer colorrectal que explicaría la mayoría de casos del cáncer colorrectal esporádico, sin embargo esta susceptibilidad puede ser variable en función del grado de exposición a factores ambientales [11].

2.2 FACTORES AMBIENTALES

2.2.1 DIETA

La obesidad y la ingesta calórica total son factores de riesgo independientes en el cáncer de colorrectal. En los últimos años las distintas investigaciones sugieren que este riesgo podría ser consecuencia del equilibrio energético. Aunque la determinación exacta de la diferencia entre el aporte y el consumo de energía no es práctica en grandes estudios de población, existen medidas indirectas que pueden determinarse, como el peso corporal, los cambios de peso con el tiempo, la masa corporal magra y la actividad física. A partir de estos estudios parece existir una correlación directa entre el aumento de peso corporal y el cáncer de colon [12,13].

Estas pruebas experimentales hacen pensar que el exceso de energía en forma de un aumento de peso significativo da lugar al desarrollo de

una resistencia a la insulina, con aumento de las concentraciones de la insulina, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados circulantes. Estos cambios suponen un estímulo proliferativo para las células epiteliales del colon y exponen al mayor número de células en división a productos intermediarios reactivos del oxígeno [14,15] Las concentraciones excesivas de estimulantes del crecimiento posiblemente favorecerían la proliferación de células epiteliales del colon que ya presentan un control defectuoso del ciclo celular. Además de la estimulación de la proliferación celular, parece existir una pérdida focal de la función de barrera normal de las células epiteliales. Esta pérdida focal de la barrera causa una inflamación local y la liberación de intermediarios reactivos del oxígeno. El resultado de de estos efectos focales es la generación de focos aberrantes de células en proliferación en las criptas. Estas células empiezan a apilarse en la superficie luminal de la cripta, llegando finalmente a convertirse en un adenoma.

Los pasos en la formación de un adenoma y la posible transformación de adenoma a cáncer dependen de la activación progresiva de oncogenes específicos y una pérdida concomitante de genes supresores específicos. Carne, Grasa y Proteínas: La ingestión de carnes rojas se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal [16-18]. Sin embargo, que la abstinencia de éste tipo de carne conduzca a una disminución de la incidencia de cáncer colorrectal, es una cuestión que

aún no se ha aclarado ya que los distintos estudios realizados muestran resultados contradictorios [19].

En términos generales una dieta rica en proteínas se asocia a una proliferación epitelial acelerada. Aunque la ingesta elevada de proteínas puede aumentar la carcinogénesis, este hecho no ha sido demostrado [20]. Los componentes grasos de la carne roja podrían ser promotores de la carcinogénesis, ya que estas grasas son metabolizadas por bacterias intraluminales a agentes carcinógenos [21,22] lo que resulta en una proliferación anormal del epitelio colónico.

Existe controversia en cuanto a si el tipo de grasa es importante. Algunos estudios sugieren que las grasas animales saturadas pueden determinar un riesgo especialmente alto [16,21] sin embargo, otras investigaciones apuntan a que no existe evidencia de un mayor riesgo para ninguna grasa específica después del ajuste del consumo total de energía [23].

Fibra: Clásicamente el consumo elevado de fibra en la dieta se ha asociado a una baja incidencia de cáncer colorrectal. Se pensaba que el consumo de la misma diluía los carcinógenos fecales, disminuía el tiempo de tránsito colónico y generaba un entorno luminal favorable. Sin embargo, estudios más recientes, de mayor tamaño y bien controlados, no han encontrado esa relación inversa entre el cáncer de colon y el consumo de fibra [18,24].

Hortalizas y Frutas: El consumo de vegetales en general, y verduras en particular, parece asociarse constantemente a una reducción del riesgo [25]. La posible función de las vitaminas antioxidantes como captadoras de radicales libres para reducir el riesgo de cáncer también ha sido estudiada, si bien los resultados no son concluyentes.

Varias líneas de investigación indican que la ingestión más elevada de ácido fólico podría ser beneficiosa para reducir el riesgo de cáncer de colon. El ácido fólico proporciona un grupo metilo que se requiere en la síntesis de metionina, empleada en la metilación del ADN y en la regulación de la expresión génica. El ácido fólico también proporciona un grupo metilo para la conversión de uracilo en timina. La deficiencia de ácido fólico puede hacer que el uracilo remplace a la timina en la síntesis de ADN [26]. Estudios epidemiológicos y experimentales han indicado que los suplementos de calcio podrían tener un efecto protector, en tanto reduce los cambios de hiperproliferación subyacentes a la transformación maligna. Una revisión de estos estudios casos-control no ha refutado dicho concepto [27, 28, 29,30]

2.2.2 ESTILO DE VIDA

La inactividad física se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal [16,21,31] para el cáncer de colon más que para el cáncer de recto, aunque el mecanismo de porqué una vida sedentaria condiciona este aumento no está claro.

La mayoría de los estudios existentes han demostrado un mínimo efecto positivo del alcohol sobre el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Esta asociación es más fuerte entre el consumo de alcohol en los varones y el riesgo de cáncer de recto, posiblemente por la interferencia con el metabolismo del ácido fólico a través del acetaldehído [32]. El hábito de fumar también se ha asociado mayor riesgo de cáncer colorrectal [16, 21, 33]. El consumo crónico de café ó té no se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer colorrectal [34, 35].

2.2.3 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Distintos estudios poblacionales apoyan fuertemente la asociación inversa entre el consumo de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos y la incidencia de cáncer colorrectal y adenomas [36-39]. Como resultado de estos estudios, la administración de antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal esporádico está siendo investigada de manera intensiva.

ETIOLOGIA DEL CANCER DE COLON: FACTORES AMBIENTALES	
Aumentan la Incidencia	Disminuyen la incidencia
Dieta Hipercalórica	Consumo de vitaminas antioxidantes
Elevado consumo de carne roja	Consumo de verduras y fruta fresca
Consumo de carne roja a la parrilla	Uso AINES
Elevado consumo de grasas saturadas	Dieta rica en calcio
Alcohol y Tabaco	
Sedentarismo	
Obesidad	

Tabla 1: Etiología del cáncer de colon: factores ambientales.

3. BIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL: FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

El desarrollo de un carcinoma se produce a lo largo de una vía de fenómenos en múltiples pasos que ha sido perfilada por Vogelstein y cols[40] y otros autores en el modelo ahora bien reconocido de la carcinogenia colorrectal [41-44]. Este modelo describe una vía de activación mutacional de oncogenes y de inactivación de genes supresores tumorales. Se cree que para la formación de un carcinoma se alteran más de nueve genes.

La mutación inicial probablemente ocurre en el gen APC del cromosoma 5q e implica la inactivación del gen APC. La secuencia adenoma-cáncer se activa posteriormente mediante el oncogén K-ras. El paso final implica la pérdida o mutación del gen supresor tumoral p53 del cromosoma 17p. Las múltiples vías desde la mucosa normal hasta el carcinoma no son necesariamente secuenciales sino que más bien son una asociación de mutaciones características del cáncer colorrectal esporádico y hereditario.

3.1 SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

3.1.1 SÍNDROMES DE POLIPOSIS

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

Supone el 1-2% de todos los cánceres colorrectales y se asocia al gen APC [45] Se manifiesta primariamente como múltiples pólipos (más de cien) en cualquier localización del tracto intestinal y de tamaño variable. La degeneración carcinomatosa de una o más de estas formaciones se considera inevitable si se deja a la enfermedad seguir su evolución natural [46]. Las manifestaciones extracolónicas tales como pólipos gástricos, duodenales e intestinales, osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoideos, tumores del SNC, fibromatosis difusa, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina y tumores malignos, que fueran descritos por distintos investigadores como síndromes individuales, conocidos con el nombre de quien los describiese (Sd. Turcot, Gardner...), son debidos al crecimiento desordenado de otros tejidos de la economía, a causa de que la mutación es heredada y ocurre durante la concepción, estando el núcleo presente en todas las células del organismo [47,48].

Poliposis hamartomatosa [49]

Los síndromes de poliposis hamartomatosas son raros, representando menos del 1% de nuevos casos de cáncer colorrectal cada año. Afecta fundamentalmente a la población pediátrica y adolescentes.

- Síndrome de Peutz-Jeghers: Se transmite con herencia autosómica dominante y asocia pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal. Los pólipos son de gran tamaño, aunque en escaso número, en colon y de forma más frecuente en intestino delgado. Pueden manifestarse como hemorragia digestiva u obstrucción, con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.
- Poliposis Juvenil: Se caracteriza por la existencia de pólipos generalmente limitados a colon, si bien se han descrito casos a nivel gástrico y de intestino delgado. Se asocia a mutaciones en la línea germinal PTEN, SMAD4 y BMPR1.
- Enfermedad de Cowden: Se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos en cualquier localización del tracto gastrointestinal. Sorprendentemente, en este caso no existe un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, en un 10% de los pacientes pueden desarrollar cáncer de tiroides y casi el 50% de mama. Se ha asociado a mutaciones en la línea germinal PTEN.

3.1.2 CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSOM (HNPCC) O SD. DE LYNCH

Es la forma más común de cáncer de colon hereditario (5-8% de todas las neoplasias de colon) siguiendo un modo de herencia autosómico dominante con una penetrancia aproximada del 80%.

A diferencia de los pacientes con PAF, los pacientes con HNPCC no presentan alelos APC anormales por lo que no desarrollan poliposis extensas, haciendo más difícil su identificación. Por tanto, estos pacientes desarrollan pólipos con una frecuencia similar a la población normal, sin embargo, una vez desarrollado el pólipo la progresión a cáncer es mucho más rápida debido a esos defectos génicos hereditarios de la reparación heterogénea.

De acuerdo con los criterios internacionales de diagnóstico (Criterios de Amsterdam I) al menos tres familiares cercanos de dos generaciones sucesivas deben estar afectados por esta patología, siendo la edad de diagnóstico menor de 50 años en al menos uno de los casos. No obstante, estos criterios presentan limitaciones por el hecho de que estos pacientes además de estar afectos por CCR, a menudo se ven afectados por otros tumores extracolónicos. Por este motivo, los criterios diagnósticos fueron revisados para contemplar la presencia de estos otros tipos de cáncer (Criterios de Amsterdam II) [50,51].

a. CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

Se estima que un 20-30% de los cánceres colorrectales son compatibles con una predisposición genética de manera independiente a los síndromes conocidos [52]. La identificación de otros posibles genes implicados tendrá un gran impacto clínico.

b. CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO

Los conocimientos adquiridos del estudio del cáncer colorrectal hereditario han sido fundamentales para explicar las alteraciones genéticas en el desarrollo del cáncer colorrectal esporádico, que supone el 90% de los cánceres colorrectales [52]. En el desarrollo del cáncer colorrectal se observan al menos dos tipos de inestabilidad genética. La inestabilidad cromosómica es la vía por la cual se desarrolla la mayor parte de los cánceres de colon (60%) y se caracteriza por aneuploidia, reorganizaciones cromosómicas múltiples y heterogeneidad clonal [42]. Un 15% a un 20% de los cánceres colorrectales, sin embargo, se desarrollan a través de una vía diferente en la que existe un sistema defectuoso de reparación de la replicación errónea del ADN. Esta vía se caracteriza por la inestabilidad de las secuencias repetitivas y por tanto se conoce como vía de la inestabilidad de microsatélites (IMS) [43].

Los estudios de adenomas de colon benignos precoces, sin embargo, no han conseguido revelar pruebas de inestabilidad cromosómica o de microsatélites generalizada en estos estadios precoces de la vía oncógena [53]. Esta ausencia de pruebas lleva a la conclusión de que ninguna de estas formas de inestabilidad genómica es necesaria para la formación de focos crípticos aberrantes y adenomas precoces [54]. El gen supresor tumoral APC es defectuoso en más del 80% de los pólipos adenomatosos y cánceres de colon. Es el defecto más frecuente y el único que aparece más precozmente en la secuencia de alteraciones

genéticas acumuladas. En los cánceres colorrectales, la mayoría de las mutaciones del gen supresor tumoral APC causan un truncamiento de la proteína APC y por tanto su pérdida de función [54-62].

4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

4.1 CUADRO CLÍNICO Y EVALUACIÓN

Los pacientes con cáncer rectal pueden presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Los síntomas que con mayor frecuencia se asocian al cáncer colorrectal son el sangrado rectal, cambios del hábito intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso y síntomas obstructivos [63]. Estos síntomas, excepto en el caso de los síntomas obstructivos, no se correlacionan con el estadio de la enfermedad [64].

La hemorragia rectal a menudo está mezclada con las heces o puede cubrir la superficie de las mismas. Puede ser de sangre roja brillante independiente de la defecación, por lo que, con frecuencia, se atribuye de forma errónea a la existencia de hemorroides. La presencia de sangre roja brillante sólo en el papel higiénico puede valorarse en una persona joven mediante una proctosigmoidoscopia. Todos los demás tipos de hemorragia, incluida la presencia de sangre oculta en heces durante la exploración física rutinaria o la presencia de anemia ferropénica, son indicaciones de un estudio endoscópico más exhaustivo [65].

El aumento de la frecuencia o la disminución del volumen de las heces, la presencia de moco en las heces o la diarrea mucosa (asociada a grandes adenomas vellosos) son bastante frecuentes.

Cuando el tumor está avanzado puede inducir una sensación de plenitud constante, tenesmo y un aumento del esfuerzo para la defecación. Cuando el tumor invade sacro y el plexo nervioso sacro, da lugar a dolor pélvico profundo que en ocasiones se irradia al periné y los muslos. Igualmente, puede aparecer dolor anal por invasión del conducto anal o incontinencia por afectación del esfínter anal [65].

Una anamnesis detallada y una exploración física completa son de vital importancia y nunca debe infravalorarse. La existencia de enfermedades concomitantes puede determinar que el paciente no sea candidato a tratamiento quirúrgico, e influir en la decisión de realizar tratamiento adyuvante.

La exploración física debe incluir siempre un tacto rectal para valorar la presencia de masas, y en dicho caso determinar su localización, movilidad, la presencia de adenopatías extrarrectales (con aproximadamente un 50% de precisión), la invasión en profundidad y si el tumor está adherido o fijo con una precisión del 67% al 84% [66,67].

Es esencial la exploración pélvica cuidadosa en las mujeres y la evaluación prostática en los varones. Debe seguirse con la exploración

mediante proctosigmoidoscopia rígida de recto y ano. Mediante esta prueba se debe determinar:

- Distancia a margen anal.
- Posición anterior/lateral/posterior.
- Tamaño.
- Configuración morfológica.
- Extensión de la afectación circunferencial.
- Confirmar movilidad de tumor y adherencia a estructuras adyacentes.

Si los pacientes no están obstruidos, deben someterse a un enema de bario con doble contraste preoperatorio o, preferiblemente a una colonoscopia a fin de descartar la existencia de tumores sincrónicos, lo cual ocurre en el 2% al 9% de los casos. Otro dato a tener en cuenta en la evaluación del cáncer de recto es la valoración subjetiva y objetiva de la función del esfínter anal del paciente. Un esfínter débil o incompetente puede ser indicativo de colostomía.

4.2 ESTADIFICACIÓN

La estadificación clínico-patológica es el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer de recto [68]. Cada vez es más frecuente utilizar la estadificación clínica a la hora de decidir la necesidad o no de tratamiento neoadyuvante con quimio y radioterapia. Por este motivo, es

de suma importancia la exactitud de dicha estadificación de la que dependerá el manejo y pronóstico de los pacientes. Si bien se ha estudiado el posible papel pronóstico de otros factores, patológicos, socioeconómicos, moleculares..., estos no son utilizados de forma rutinaria ya sea por la falta de protocolos estandarizados o por el elevado número de pruebas que se requerirían.

El marcador molecular más ampliamente estudiado ha sido la supresión de 18q (DCC) [69].

La estadificación clínico-patológica del cáncer de recto debe realizarse utilizando el actual sistema de clasificación por estadios (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) [70]. La clasificación de Dukes desarrollada en la década de 1930 por Cuthbert Dukes, patólogo escocés, así como las múltiples modificaciones que se han ido realizando de la misma por distintos investigadores, aportan menor información.

De estas modificaciones la más ampliamente utilizada y aceptada es el sistema de Dukes modificado por Astler-Coller. Este sistema se basa en la profundidad de la invasión tumoral en la pared del colon, el número de ganglios linfáticos regionales con signos histológicos de metástasis y la presencia o ausencia de afectación a distancia [71].

Clasificación de Dukes modificada por Astler-Coller

- A: Limitado a la mucosa. Nódulos negativos
- B1: Dentro de la pared. Nódulos negativos
- B2: Atraviesa la pared, con o sin invasión a órganos vecinos. Nódulos negativos
- B3: Adhiere o invade órganos vecinos, con sometimiento patológico. Nódulos negativos
- C1: B1 con nódulos positivos
- C2: B2 con nódulos positivos
- C3: C3 con nódulos positivos
- D: Metástasis a distancia

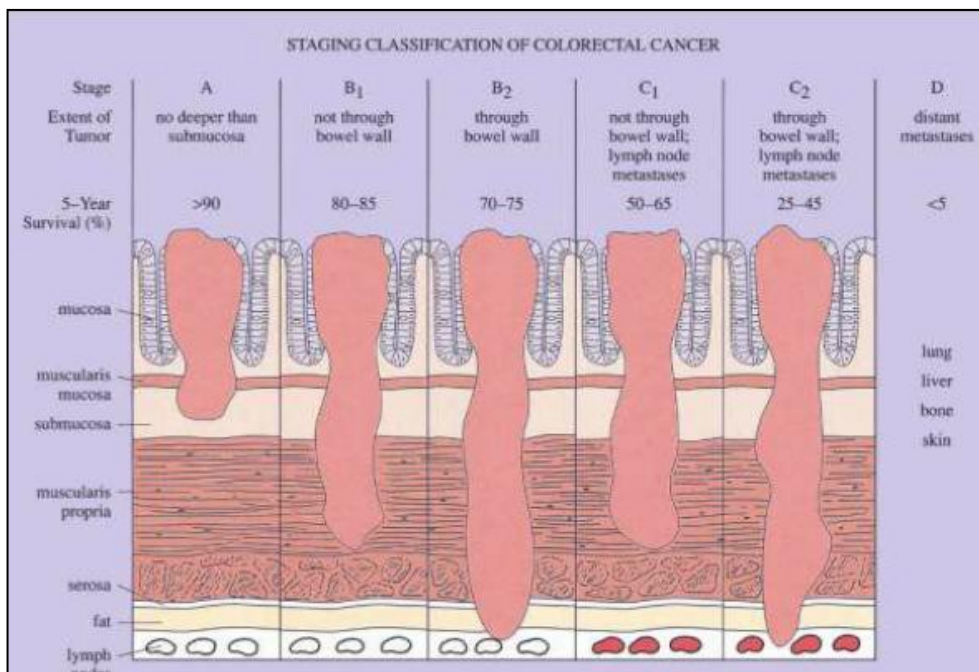


Ilustración 1: Clasificación de Dukes modificada por Astler y Coller.

La clasificación TNM clasifica los tumores colorrectales en función de la invasión (no del tamaño) del tumor primario (Etapa T), el número (no el tamaño o ubicación) de los ganglios locales o regionales metastásicos (Etapa N), y la presencia o no de enfermedad metastásica a distancia (Etapa M).

TUMOR PRIMARIO

- Tx: El tumor primario no puede ser valorado.
- T0: No hay signos de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ: Incluye las células cancerosas limitadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) o lámina propia (intramucosa) sin extensión a la muscular de la mucosa hasta la submucosa.
- T1: El tumor invade la submucosa.
- T2: El tumor invade la muscular propia.
- T3: El tumor invade a través de la muscular propia hasta la subserosa, o hasta tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneales.
- T4: El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral. La invasión directa en T4 incluye

otros segmentos colorrectales a través de serosa; por ejemplo, invasión del colon sigmoide desde un carcinoma de ciego.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

- Nx: Los ganglios regionales no pueden ser valorados. N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
- N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales .

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

- Mx: las metástasis no pueden ser valoradas.
- M0: No existen metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.

En base a esta clasificación. Se establecen estadios de la enfermedad:

- El Estadio I de la enfermedad se define como T1 ó 2 sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia.
- El Estadio II de la enfermedad se define como T3 ó T4 sin afectación metastásica ganglionar ni a distancia. En este estadio

el “T” es factor pronóstico por lo que subdivide en IIa (T3N0) y IIb (T4N0).

- El Estadio III de la enfermedad se caracteriza por afectación ganglionar metastásica. En una reciente modificación de la clasificación TNM se tiene en cuenta la importancia pronóstica de la afectación ganglionar de manera independiente del “T” en esta fase de la enfermedad, por lo que estratifica este estadio en IIIa (T1 ó 2, N1), IIIb (T3 ó T4, N1) y IIIc (cualquier T, N2). Debido a dicha importancia pronóstica, el sistema de clasificación TNM pide que sean analizados al menos entre 7 y 14 ganglios.
- El Estadio IV de la enfermedad se define por la existencia de metástasis a distancia.

TNM Classification (American Joint Commission on Cancer)				Dukes' Classification
Stages	T	N	M	Stages
Stage 0	Tis	N0	M0	
Stage I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Stage II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
Stage III	T1, T2	N1 or N2	M0	C1
	T3, T4	N1 or N2	M0	C2
Stage IV	Any T	Any N	M1	D

Tabla 2: Correspondencia entre Clasificación Astler-Coller y Dukes

Correspondencia Estadificación/TNM/Astler-Coller/Dukes [70,71]

La supervivencia a los cinco años tras una resección quirúrgica aislada sufre notables modificaciones en función del estadio, siendo del 85-95% para el Estadio I, del 60-80% para el Estadio II, del 30-60% para el Estadio III y menor del 5% para el Estadio IV [72].

El procedimiento de estadificación debe incluir una historia clínica, examen físico, hemograma completo, pruebas de función hepática y renal y determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA). Las pruebas de laboratorio son muy sensibles a la presencia de enfermedad metastásica y además permiten conocer el estado de la función orgánica antes de someter al paciente a cirugía o a terapia neoadyuvante. El examen rectal es también esencial en la evaluación pretratamiento para determinar la distancia del tumor, la participación del esfínter, la participación circunferencial, la fijación..., y no ha sido reemplazado ni por las pruebas de imagen ni por la endoscopia.

A aquellos pacientes que no estén obstruidos debe realizarse una colonoscopia con el fin de descartar tumores sincrónicos ó síndromes de poliposis.

Las pruebas de imagen más utilizadas para la estadificación preoperatoria de la enfermedad localizada son la ecografía endorrectal y la resonancia magnética. La ecografía endorrectal es superior a la resonancia magnética ***siempre que la realice un operador con***

experiencia en cuyo caso muestra una precisión en la valoración de la profundidad de la invasión de la pared del 89 al 92%, sensibilidad del 96%, especificidad del 90% y valor predictivo negativo del 96% [73] y una sensibilidad del 79%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 84% [74] en la detección de adenopatías.

Esta información será de vital importancia a la hora de plantearse el tratamiento local de la enfermedad, la posibilidad de neoadyuvancia en enfermedad localmente avanzada y a la hora de elegir entre una resección abdominoperineal ó una resección anterior baja.

En la detección de enfermedad metastásica a distancia son de utilidad la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones. La tomografía computarizada con contraste se recomienda de forma estándar en la estadificación del cáncer de recto. La resonancia magnética se reserva para aquellos pacientes con recidiva local o para plantear un rescate quirúrgico incluyendo la exenteración pélvica.

La radiología simple de tórax es una técnica útil y económica para la detección selectiva de metástasis pulmonares [65].

La determinación de las concentraciones de antígeno embrionario (CEA) puede ser útil junto con pruebas de imagen para afinar la precisión de la evaluación preoperatoria. Hasta un 95% de los pacientes que presentan metástasis hepáticas tienen niveles de CEA por encima de 20ng/ml [76].

Además es útil si se plantea un control postoperatorio del CEA, no beneficiándose de esta posibilidad aquellos pacientes con niveles de CEA preoperatorios normales. En los varones debe determinarse la concentración de antígeno prostático específico (PSA), especialmente cuando la glándula se encuentre aumentada de tamaño [65].

4.3 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Las neoplasias colorrectales más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Otros tumores malignos más raros son los linfomas, los sarcomas, los melanomas y los carcinomas de células pequeñas.

Más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales son adenocarcinomas. Dependiendo de sus características histológicas, los carcinomas colorrectales se clasifican en:

- a) Adenocarcinoma (convencional) Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.
- b) Adenocarcinoma mucinoso (= coloide) Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular, que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.
- c) Adenocarcinoma de células en anillo de sello Más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células “en anillo de sello”) independientemente de que pueda también haber lagos

de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.

d) Carcinoma adenoescamoso Posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.

e) Carcinoma medular Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y que tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

f) Carcinoma indiferenciado Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites. Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son bien diferenciado (G1; > 95% del tumor forma glándulas), moderadamente diferenciado (G2; 50-95% del tumor forma glándulas), pobremente diferenciado (G3; < 50% del tumor forma glándulas) [78].

5. FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER COLORRECTAL

El Colegio Americano de Patólogos [79] ha evaluado los factores pronósticos (factores ligados al resultado final) así como los factores predictivos (determinantes de la respuesta al tratamiento) del cáncer colorrectal y ha establecido cuatro categorías en función de la evidencia demostrada por cada uno de ellos.

La **Categoría I** incluye aquellos factores que definitivamente probaron tener una importancia pronóstica basada en la evidencia de múltiples ensayos estadísticamente relevantes y que son utilizados en el manejo del paciente:

a) Extensión local del tumor (Categoría pT) según la clasificación de la AJCC/UICC. La profundidad de la invasión del tumor en el interior de la pared intestinal, además de la presencia o ausencia de la afectación de los ganglios linfáticos son, con mucho, los indicadores pronóstico más exactos. La tasa de supervivencia a los cinco años en los pacientes con carcinoma in situ es de aproximadamente, el 100%, mientras que la invasión de la muscular propia (pT2) disminuye la supervivencia al 85%. El grado de invasión tumoral se correlaciona positivamente con la incidencia de recidiva local después del tratamiento.

b) Metástasis ganglionares (Categoría pN): El Colegio Americano de Patólogos recomienda examinar al menos 15 ganglios linfáticos para

afirmar la ausencia de metástasis ganglionares. Aquellos casos donde el número nodos evaluados sea menor, deben considerarse como factor de riesgo en términos de pronóstico y tenerse en cuenta a la hora de decidir la necesidad de terapia adyuvante [80,81]

c) Invasión Vascular o Linfática. La afectación de la vascularización de la submucosa y de la vasculatura extramural por el tumor se ha asociado con un mayor riesgo de metástasis ganglionares y hepáticas respectivamente [79].

d) Tumor residual (Clasificación R).

- Resección 0 (R0): Cuando el tumor es resecado de manera completa y presenta márgenes (proximal, distal, circunferencial radial) histológicamente negativos.

- Resección 1 (R1): Infiltración microscópica de los márgenes.

- Resección 2 (R2): Resecciones incompletas con márgenes infiltrados microscópicamente o perforación tumoral durante la disección.

e) Elevación preoperatoria de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA). Un CEA preoperatorio elevado por encima de 5ng/ml es un factor de mal pronóstico (C0: no elevado, C1: elevado, Cx: desconocido) [82].

La **Categoría IIA** incluye aquellos factores ampliamente estudiados desde el punto de vista biológico y/o clínico y que de manera repetida han demostrado tener un papel pronóstico ya sea en términos de resultado ó de respuesta a la terapia, pero que deben ser confirmados con estudios clínicos de mayor potencia metodológica.

a) Grado Histológico. La mayoría de sistemas de estadificación establecen cuatro grados histológicos, Grado I (GI) bien diferenciado, Grado II (GII) moderadamente diferenciado, Grado III (GIII) pobremente diferenciado y Grado IV (GIV) indiferenciado. Se ha demostrado que el grado de diferenciación de un tumor se relaciona con la supervivencia, una mala diferenciación, tumores de alto grado (GIII y GIV), confiere un peor pronóstico en comparación con unos tumores de bajo grado (GI y GII) [68].

b) Margen Radial Circunferencial (MRC). El margen radial se define como el margen de tejidos blandos adventiciales o perineales más próximos al punto de penetración máxima del tumor. Numerosos estudios han probado que el MRC es un elemento clave para predecir recurrencias locales, a distancia y la supervivencia global de los pacientes, incluidos aquellos que son sometidos a escisión mesorrectal total. Nagtegaal et al [83] mostraron que aquellos pacientes que han sido sometidos a cirugía con escisión mesorrectal total por cáncer rectal, un MRC menor o igual a 2mm se asocia a un riesgo de recurrencia del 16%, mientras que aquellos pacientes con MRC menor o igual a 1mm

tenían un mayor riesgo de metástasis a distancia así como, períodos más cortos de supervivencia.

c) Clasificación del tumor después de la terapia neoayuvante (ypTNM).

La **Categoría IIB** incluye aquellos factores que han resultado prometedores en múltiples estudios pero que carecen de la suficiente evidencia para ser incluidos en las categorías I o IIA.

a) Tipo histológico. Se ha demostrado que los tipos histológicos que tienen una significación pronóstica adversa con independencia del estadio son el carcinoma de células en anillo de sello y los carcinomas microcíticos [84,85]. Paradójicamente, el carcinoma de células en anillo puede darse en el marco de una inestabilidad de los microsatélites de alta frecuencia y, en estos casos, el pronóstico puede estar determinado por el estado de los microsatélites y ser, por consiguiente, favorable.

b) Características histológicas asociadas a la inestabilidad de los microsatélites de alta frecuencia (MSI-H ó IMS alto): infiltración linfocítica y tipos histológicos medular ó mucinoso.

c) Pérdida de heterocigosidad 18q ó pérdida alélica [41].

d) Configuración del borde del tumor. La configuración infiltrante del borde (centros de dediferenciación o tumor incipiente) se asocian a un peor pronóstico.

La **Categoría III** incluye aquellos factores que no han sido suficientemente estudiados como para determinar su posible papel pronóstico.

- a) Contenido ADN.
- b) Otros marcadores moleculares.
- c) Invasión perineural.
- d) Densidad microvascular.
- e) Proteínas y carbohidratos asociados a las células tumorales.
- f) Fibrosis peritumoral (desmoplasia).
- g) Reacción inflamatoria purulenta peritumoral.
- h) Diferenciación neuroendocrina focal.
- i) Regiones de organización nucleolar.
- j) Índices de Proliferación.

La **Categoría IV** incluye aquellos factores bien estudiados que no han demostrado tener significación pronóstica.

- a) Tamaño del tumor.
- b) Configuración del tumor. La configuración del tumor puede ser exofítica, endofítica (ulcerosa), difusa infiltrante (linitis plástica) ó anulares. La mayoría de los estudios realizados no han demostrado que

estas configuraciones tengan una significación pronóstica independiente. La linitis plástica se ha relacionado con un mal pronóstico, pero esto puede ser debido a que los tumores que típicamente se asocian a este tipo de configuración son los de alto grado y el de células en anillo de sello.

6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

6.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER RECTAL

La cirugía es la base fundamental para el tratamiento curativo del carcinoma colorrectal. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y cualquier diseminación loco-regional que haya podido producirse, sin provocar diseminación tumoral y con la mejor calidad de vida para el paciente.

Se debe distinguir entre cáncer de colon y recto, ya que esto va a condicionar su patrón de diseminación.

El colon es predominantemente intraperitoneal, móvil, lo que facilita su resección con márgenes amplios, siendo su diseminación a distancia, con preferencia en hígado, luego retroperitoneo y en último lugar la recurrencia local. Por el contrario, el recto y el recto-sigma, ambos extraperitoneales y situados en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para resekar el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es a la recidiva local en pelvis menor.

ESTADIO I

En fases iniciales del cáncer rectal, T1-T2 sin evidencia de afectación ganglionar, un abordaje local puede ser suficiente para el control del tumor primario, evitando la morbilidad asociada a resecciones más amplias. Los beneficios potenciales de la resección local para el cáncer rectal comprenden una reducción de las complicaciones perioperatorias y la conservación de la función anorrectal, vesical y sexual. La resección transanal es en la actualidad, mediante técnicas endoscópicas de microcirugía [86], el abordaje idóneo para tumores precoces sin evidencia de enfermedad ganglionar. Sin embargo, este tipo de resección no permite conocer la posible afectación ganglionar local, variando el mismo entre el 12% en tumores T1 y el 12-28% en tumores T2 [87]. Por este motivo, es crítica una adecuada estadificación preoperatoria para la selección de los pacientes.

Para reducir el riesgo de recidiva loco-regional, la excisión local sólo debe llevarse a cabo cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Menores de 3 cm.
- Grado Histológico moderadamente o bien diferenciado.
- No evidencia de invasión venosa o linfática.
- Estadificación mediante ecografía endorrectal que muestre invasión máxima a nivel de la submucosa (uT1).

En la actualidad, cumpliendo estos estrictos criterios y utilizando una técnica endoscópica depurada como la Microcirugía Transanal Endoscópica (TEM), las tasas de recidiva local se sitúan en torno al 6% sin evidenciarse diferencias en la supervivencia libre de la enfermedad con los pacientes intervenidos de forma radical [88]

Muchos investigadores creen útil la administración de radioterapia pélvica concomitante con quimioterapia (5-FU) de manera adyuvante en pacientes con tumores T2 sometidos a excisión local y en pacientes con tumores T1 que llevan asociados factores de mal pronóstico como invasión linfovascular, histología pobremente diferenciado...para disminuir el riesgo de recurrencia locoregional .Sin embargo en otras series publicadas, estos enfermos solo pueden y deben tratarse mediante rescate abdominal por su alta incidencia de recurrencia local [89]. La proctectomía posterior supraesfinteriana (técnica de Kraske) y los abordajes posteriores transesfinterianos (técnica de Bevan o York-Mason) se han utilizado, de forma histórica, para las lesiones que no son susceptibles de un abordaje transanal estándar, como pacientes corpulentos. Además, la resección ganglionar puede facilitarse con estas técnicas.

ESTADIOS II – III

Los carcinomas que asientan en el tercio superior del recto se intervendrán practicando una resección anterior, restableciendo el tránsito mediante anastomosis colorrectal manual o mecánica.

Cuando se realizan resecciones y anastomosis muy próximas al esfínter (resecciones y anastomosis ultrabajas), es conveniente practicar ileostomías de protección, pues estas técnicas se acompañan con frecuencia de dehiscencias anastomóticas por problemas isquémicos, más aún si los pacientes han recibido radioterapia de forma preoperatoria. Además se pueden producir secuelas como la urgencia y frecuencia defecatoria (Síndrome de resección anterior), por lo que cada vez hay más partidarios de asociar reservorios cólicos.

Los del tercio medio rectal se beneficiarán, en su mayoría, de la resección anterior baja (RAB), y sólo los cánceres en los que no se pueda mantener los 2 cm de margen de tejido sano distal al tumor, entre éste y el esfínter anal, serán candidatos a la resección del recto y el ano por vía combinada abdomino-perineal (resección o amputación abdomino-perineal, AAP).

El objetivo del tratamiento quirúrgico del cáncer de recto es la resección del tumor con unos márgenes, distal y circunferencial, adecuados, así como, la resección de los ganglios de drenaje del tumor (concepto de excisión mesorectal completa-TME) lo que permite una adecuada

estadificación de la enfermedad y una disminución del riesgo de recurrencia locoregional y de la diseminación.

La mortalidad es del 1-7% y la morbilidad del 13-46%. La enfermedad recurrente incapacitante se observa en el 4-10% y la supervivencia es del 74-87% [90,91].

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de la excisión mesorectal completa y determinan que debería de ser un procedimiento de elección en el manejo de tumores rectales localizados en recto medio e inferior [92,93] si bien algunos estudios hablan de que una adecuada excisión mesorectal es suficiente para el manejo de tumores rectales que no sobrepasen la fascia del mesorrecto (margen circunferencial), la mayoría de la literatura, desde los impactantes resultados del Grupo Alemán para el estudio del Cáncer de Recto [94], sigue apostando por la necesidad de quimiorradioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados o con afectación ganglionar.

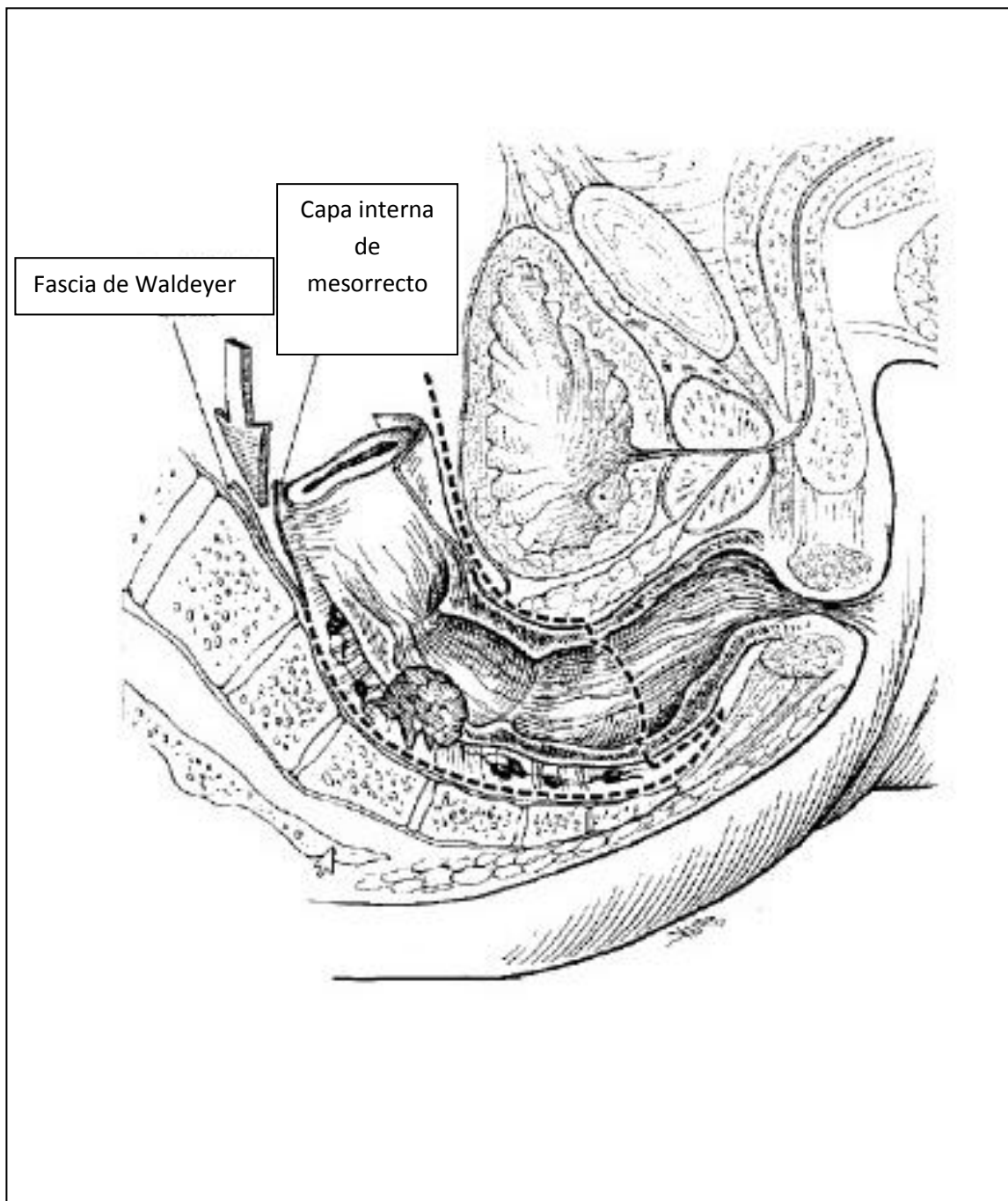


Ilustración 2: Resección Mesorrectal Total

La capacidad de obtener un margen circunferencial negativo se asocia a un menor riesgo de recidiva local [95,96]. Una investigación prospectiva revela una recidiva local del 7% tras la realización de TME en comparación con un 23% en los controles históricos.

Realizar cirugía de conservación esfinteriana depende de los requerimientos de un margen distal de 2cm en lugar del margen tradicional de 5cm [97-99]. Sólo el 2,5% de los pacientes tenía diseminación de la enfermedad con margen superior a 2cm [100].

No existe correlación entre el riesgo de recidiva local y la extensión del margen anal por encima de 2cm [101,102].

La disección de los ganglios linfáticos debe extenderse inmediatamente distal al origen de la arteria cólica izquierda.

6.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE

Uno de los objetivos más importantes del tratamiento del cáncer rectal es la disminución de la recidiva locoregional. Este hecho constituye una ayuda racional como base para considerar la quimiorradioterapia complementaria en el tratamiento del cáncer rectal y, en especial, como base para la enfermedad en estadio II del AJCC (estadio MAC B2/B3) y en estadio III del AJCC (estadio MAC C).

La quimiorradioterapia de manera preoperatoria o postoperatoria debe plantearse cuando se realizan resecciones con preservación del esfínter en tumores T3-4 o con afectación ganglionar (estadios II y III).

6.2.1 RADIOTERAPIA

Tratamiento neoadyuvante radioterápico

En las décadas de los 70 y 80 aparecen los primeros estudios [103-105] que valoran la radioterapia preoperatoria a dosis bajas (<35Gy) en cáncer rectal. Pese a las limitaciones que presentaban dichos estudios, parecía existir un cierto beneficio sobre el control local de la enfermedad, no encontrándose mejoría en la supervivencia.

La mejoría sobre el control local de la enfermedad queda patente en el estudio europeo de la EORTC [106] donde se comparan los efectos de irradiación preoperatoria a dosis moderadas (34,5 Gy) frente a la cirugía sola. Sin embargo, hasta la publicación del estudio realizado por el grupo sueco [107] no quedó demostrado el beneficio de la irradiación preoperatoria sobre la supervivencia. Este beneficio de la radioterapia preoperatoria se ha reforzado posteriormente con los resultados de un metanálisis publicado por Camma y cols [108].

Por otra parte, distintas series han sugerido el empleo de la respuesta anatomopatológica (grado de regresión tumoral) como medida predictiva “sustitutiva” del resultado a largo plazo en pacientes con cáncer rectal [109-112]. Este marcador sustitutivo de la supervivencia o el resultado,

podría acelerar la evaluación de las nuevas combinaciones de quimiorradioterapia/modalidades combinadas de tratamiento preoperatorio en rápido desarrollo. Sin embargo, el uso sistemático de la respuesta anatomopatológica tras el tratamiento neoadyuvante como marcador sustitutivo de resultado espera una confirmación y evaluación a largo plazo [113]. En cuanto a las consideraciones técnicas de la radioterapia aplicada de forma preoperatoria, decir que son similares a cuando se administra de forma postoperatoria con una única salvedad, la capacidad de incrementar la dosis por encima de 50Gy especialmente en casos localmente avanzados. Esta escalada de dosis es más factible en el ámbito preoperatorio sin un incremento de las complicaciones asociadas, como sería probable al intentarlo de manera postoperatoria [114-116]. Las principales ventajas del tratamiento preoperatorio son la reducción del estadio del tumor con aumento de su resecabilidad y la probabilidad de conservación esfinteriana, así como una menor incidencia de toxicidad aguda. Estas ventajas a su vez se asocian a la posibilidad de una reducción significativa de la siembra tumoral asociada a recurrencia locoregional de la enfermedad, así como a una disminución de la diseminación de células tumorales viables durante la cirugía, que aumenta el riesgo de desarrollar focos metastásicos a distancia. El tratamiento preoperatorio también tiene la ventaja potencial de reducir el riesgo de morbilidad por el tratamiento relacionada tanto con la quimioterapia como con la radioterapia en comparación con la

observada con el tratamiento postoperatorio [117,118]. Se ha demostrado que la radioterapia administrada de forma preoperatoria conlleva una menor morbilidad que la administrada de manera postoperatoria cuando se realiza una anastomosis coloanal [119].

En un estudio multicéntrico sueco [120] que comparaba la irradiación preoperatoria frente a la postoperatoria en el carcinoma rectal y de rectosigma, la recidiva local fue estadísticamente más baja después de la irradiación preoperatoria (12%) que tras la postoperatoria (21%). Esta mejoría se observó a pesar de que la dosis de irradiación preoperatoria era baja (25,5 Gy) en comparación con los 60Gy administrados de forma postoperatoria. No existieron diferencias en la supervivencia entre los dos grupos.

Lee y cols [121] comunicaron los resultados de un estudio en fase III del tratamiento adyuvante en el cáncer rectal en estadios II y III diseñado para definir la secuencia óptima de la quimioterapia y radioterapia. En este estudio se aleatorizó a los pacientes para recibir RT precoz (concomitante con QT) y RT tardía (al tercer ciclo de QT). Este hallazgo se asoció a un incremento de la recidiva de la enfermedad tanto locoregional como a distancia en aquellos pacientes que recibieron RT tardía y una recidiva global del 17% en el grupo de RT precoz frente el 27% en el de RT tardía ($P=0,047$). Aunque la supervivencia global no fue significativamente diferente entre los grupos, estos resultados indican

que el momento de comenzar la RT adyuvante puede tener un efecto significativo en los pacientes con cáncer rectal.

Otra cuestión relacionada con la secuencia de tratamiento es determinar en qué momento hay que realizar cirugía tras el tratamiento preoperatorio. Hasta la reciente publicación del estudio Lyon R90-01 [122] el momento óptimo para la cirugía tras el tratamiento preoperatorio se basaba en hipótesis y estudios retrospectivos. Sus hallazgos, junto a los demostrados previamente de que los cánceres rectales sufren una lenta disminución de volumen durante varios meses tras la irradiación [123], aportaron un apoyo adicional al argumento de que podría ser deseable una mayor demora antes de la cirugía, especialmente en los tumores localmente avanzados, para permitir una máxima regresión tumoral previa a la cirugía.

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE PREOPERATORIO FRENTE AL POSTOPERATORIO*		
VENTAJA	TRATAMIENTO PREOPERATORIO	TRATAMIENTO POSTOPERATORIO
Disminución del estadio tumoral	+	-
Aumento de la resecabilidad del tumor	+	-
Mayor conservación esfinteriana	+	-
Tratamiento basado en hallazgos quirúrgicos/anatomopatológicos	-	+
Disminución de la recurrencia locoregional	++	+
Aumento de supervivencia	+	-
*Generalmente quimiorradioterapia		

Tabla 3: Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio frente al postoperatorio

La principal ventaja de administrar el tratamiento de manera postoperatoria consiste en basar el tratamiento en la estadificación quirúrgica/anatomopatológica.

Los estudios iniciales de interés para definir la función del tratamiento adyuvante postoperatorio en el cáncer incluyen el GITSG y el NCCTG [124,125].

En el primero se constató una mejoría significativa de la supervivencia a largo plazo y una reducción significativa de la recurrencia locorregional en pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria frente a los que recibieron cirugía sola, si bien se produjo un aumento de la toxicidad global. Resultados similares se encontraron en el estudio NCCTG. Los resultados de estos estudios llevaron al NIH Consensus de 1990, que recomendó el tratamiento adyuvante [126].

En el estudio NSABP R-02 [127] se evaluó el efecto de la irradiación en el contexto del tratamiento neoadyuvante. No se encontraron diferencias en términos de supervivencia a los cinco años pero si una reducción significativa de la tasa de recidiva locorregional en aquellos pacientes que habían sido tratados con quimiorradioterapia frente a los que habían recibido quimioterapia sola (8% vs 13%).

TIPO DE TRATAMIENTO	GITSG		NCCTG		NSABP R 02	
	RL	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	RL	SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS	RL	SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS
Cirugía sola	24%	44%	-	-	-	-
Radioterapia	20%	50%	25%	48%	-	-
Quimioterapia	27%	50%	-	-	13%	~65%
Quimioradioterapia	11%	59%	13%	57%	8%	~65%

GITSG, Gastrointestinal Tumor Study Group; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; RL, recurrencia locoregional.

Tabla 4. Comparativa entre modalidades terapéuticas y supervivencia

La principal ventaja del tratamiento postoperatorio es la capacidad para seleccionar a los pacientes con un alto riesgo de recurrencia locoregional o a distancia de la enfermedad, basándose en la estadificación anatomopatológica y los hallazgos quirúrgicos. Esto también minimiza la posibilidad de tratar en exceso a los pacientes con enfermedad precoz (estadio I) ó afectación metastásica. Además, se evitan problemas de cicatrización de la herida asociadas al tratamiento preoperatorio.

6.2.2 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ha tenido una función sólo de apoyo en el tratamiento del cáncer rectal. Los resultados de estudios recientes pondrán un mayor énfasis en el empleo de la quimioterapia.

Uno de los estudios que demostró la importancia de la quimioterapia fue el de O'Connell y cols [128], en el que se mostró que la perfusión continua de 5-Fluoro-Uracilo (5-FU) en el contexto del tratamiento adyuvante aumentaba significativamente el tiempo hasta la recidiva con un descenso del 27% ($P=0,01$) y disminuía la muerte en cerca de un 31% ($P=0,005$) cuando se comparaba con 5-FU en embolada. El resultado del NSABP R-02 sembró dudas sobre la necesidad de irradiación postoperatoria y el efecto de la quimioterapia basada en 5-FU [127]. En este estudio 348 pacientes recibieron de manera postoperatoria 5-FU y 345 recibieron quimiorradioterapia. La irradiación no dio lugar a efectos beneficiosos sobre la supervivencia sin enfermedad ni sobre la supervivencia global. Si mostró efecto beneficioso sobre la tasa de recidiva local que se redujo del 13% al 8% en un periodo de seguimiento de 5 años. La comunicación final (Intergroup 0114) sobre el uso del tratamiento adyuvante en el cáncer rectal y el análisis del estadio, el sexo y el control local fue realizada por Tepper [129]. Las conclusiones fueron que no existían diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia sin enfermedad entre los distintos grupos del estudio.

Actualmente la tendencia es la utilización de quimioterápicos orales (Capecitabina) bien de forma aislada o poliquimioterapia. Se está generando interés en conocer la utilidad de las drogas biológicas [130], si bien son necesarios estudios a gran escala que refuten la potencial ventaja de la utilización de las mismas.

6.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO METASTÁSICO

Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan afectación metastásica sincrónica.

Los pacientes con cáncer de recto metastásico a menudo presentan una enfermedad primaria sintomática [131] siendo la clínica más frecuente la anemia secundaria a pérdidas sanguíneas en la localización primaria, los síntomas obstructivos y el dolor pélvico. Puesto que el dolor pélvico es continuo y progresivo, el control de la afectación pélvica es lo más importante si se pretende alcanzar algún objetivo en los pacientes curables, así como con medidas paliativas en pacientes incurables.

De forma general, se puede decir que no existe un protocolo de tratamiento estandarizado para estos pacientes, y que cada una de las decisiones terapéuticas debe tomarse de forma individual.

El uso de la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer de recto que debutan con metástasis es controvertido. La quimioterapia constituye un tratamiento paliativo y puede ser considerado como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con cáncer de recto metastásico [132]. La

colocación de prótesis de metal expansibles puede considerarse para evitar la obstrucción.

El control de la enfermedad pélvica tiene importantes implicaciones pronósticas, por lo que el uso de una terapia combinada a base de radioterapia, quimioterapia, y en algunos casos, cirugía paliativa, puede ser una buena alternativa en pacientes con cáncer de recto metastásico, fundamentalmente en aquellos casos donde la afectación metastásica no es muy extensa.

Finalmente, existen estudios que han aportado una información de gran utilidad en el manejo de estos pacientes con cáncer de recto incurable [133, 134].

B. Aplicación de la resonancia magnética a la valoración del cáncer colorrectal

1. IMPORTANCIA DE LA RM EN LA VALORACION DEL CANCER COLORRECTAL

La resonancia magnética del cáncer rectal se está convirtiendo gradualmente en una herramienta diagnóstica más importante en el manejo de la enfermedad. El conocimiento de los aspectos importantes de la anatomía del recto y del mesorrecto en la resonancia magnética es cada vez más importante para radiólogos, cirujanos y el resto del equipo médico multidisciplinar implicado en el manejo del cáncer rectal.

La escisión total mesorrectal (TME), descrita por primera vez por Heald en 1979 [135] se ha convertido en el procedimiento estándar quirúrgico para la resección curativa del cáncer rectal. Previamente, los procedimientos quirúrgicos a menudo obviaron este aspecto, intentando realizar resecciones a través de la grasa que rodea la pared rectal, existiendo un riesgo considerable de dejar tumor residual. Con una escisión total mesorrectal, el recto se retira junto con la totalidad del compartimento mesorrectal, incluyendo la grasa adyacente y ganglios linfáticos adyacentes. La fascia mesorrectal forma el límite de este

compartimento. En un procedimiento de escisión total, esta fascia constituye el plano ideal de resección para practicar el acto quirúrgico.

La distancia del tumor al margen de resección circunferencial es, así, un importante factor pronóstico: el riesgo de una recurrencia será mayor cuanto más cerca esté el tumor [136]. La realización de una resonancia magnética pélvica preoperatoria puede visualizar el tumor rectal, el mesorrecto y la fascia rodeándolos a ambos [137]. Con un buen conocimiento de la anatomía pélvica en la resonancia magnética, la distancia del tumor respecto a la fascia es fácilmente identificable [138] y, así, es fácil anticipar si será factible la conservación de un margen de resección circunferencial y, por tanto, aportar al cirujano la posibilidad de plantear tratamiento neoadyuvante a fin de reducir el riesgo de recidiva o bien plantear una resección más extensa.

2. ESTADIFICACION DEL CANCER DE RECTO: LA INPORTANCIA CLAVE DE LA VALORACION DE LA FASCIA MESORRECTAL

Como ya hemos mencionado, el cáncer de recto es actualmente una enfermedad abordada por un equipo multidisciplinar formado, entre otros, por cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, radiólogos y patólogos. La discusión en el EMD de los hallazgos de la RM AR y de la estrategia terapéutica preoperatoria es fundamental ya que reduce significativamente el MCR positivo en pacientes con cáncer de recto

[139]. Dentro de este trabajo multidisciplinario, el aporte fundamental del radiólogo radica en determinar si el MCR está libre o comprometido, adquiriendo de esta manera, a través de la RM AR, un importante protagonismo y, por ende, una gran responsabilidad en el manejo del paciente con cáncer de recto. Como concluyen los doctores Nagtegaal y Quirke [140]: “En los tiempos que corren, donde la medicina basada en la evidencia y el control de calidad son claves, creemos que la mejor práctica requiere el informe del MCR tanto por los radiólogos como por los patólogos”. Por lo tanto, esta información debe estar siempre presente en los informes de RM AR, recordando que el éxito terapéutico está directamente relacionado con la obtención de márgenes libres en la histopatología. Los pacientes con compromiso del MCR deben ser identificados antes de la cirugía, ya que serán seleccionados para recibir tratamiento neoadyuvante.

El radiólogo entrenado en la interpretación de la RM AR en pacientes con cáncer de recto debe ser consciente de la responsabilidad que este acto médico conlleva.

La sobreestadificación implica la realización de tratamientos innecesarios, mientras que la subestadificación requiere de terapia combinada postoperatoria, generalmente acompañada de peor resultado funcional, mayor toxicidad y menor control local. En términos pronósticos, los pacientes con MCR positivo presentan recurrencia local a 5 años en aproximadamente el 23,7% de los casos y sobrevida libre de enfermedad

del 44,5%. En cambio, pacientes con MCR negativo tienen una tasa de recurrencia local a 5 años de aproximadamente el 8,9% y sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 66,7% [141].

3. ANATOMIA BASICA EN RM DE RECTO Y MESORRECTO

El recto se extiende desde la unión anorrectal a la unión rectosigmoidea. A efectos prácticos la unión rectosigmoidea normalmente se define arbitrariamente, aproximadamente a 15 cm del margen anal. Otras definiciones utilizan una longitud de 12 cm desde la línea dentada (línea pectínea). La definición más común, corresponde a 15 cm desde el margen anal, a nivel de la tercera vértebra sacra. En la unión anorrectal, el recto desciende de forma brusca posterior y caudal en el canal anal. El recto, cuando está distendido, tiene una clara función de reservorio, lo cual se refiere anatómicamente como ampolla rectal.

La pared rectal.

En imágenes potenciadas en T2, la pared rectal normal muestra dos capas separadas. La más interna es una línea de señal intermedia respecto al tejido muscular representando la mucosa, compuesta por epitelial, lámina propia y muscularis mucosa. La capa externa, hipointensa, corresponde a la muscular propia del recto (en la literatura también se refiere como muscularis externa). El grosor normal de una

pared rectal no debiera ser mayor, en un estudio de resonancia, de 1-3 milímetros. Si la pared intestinal está edematosa (p.ej. en enfermedad inflamatoria) puede identificarse una tercera capa de alta intensidad de señal correspondiente con una capa submucosa engrosada que se identifica entre la capa interna y externa (Ilustración 3).

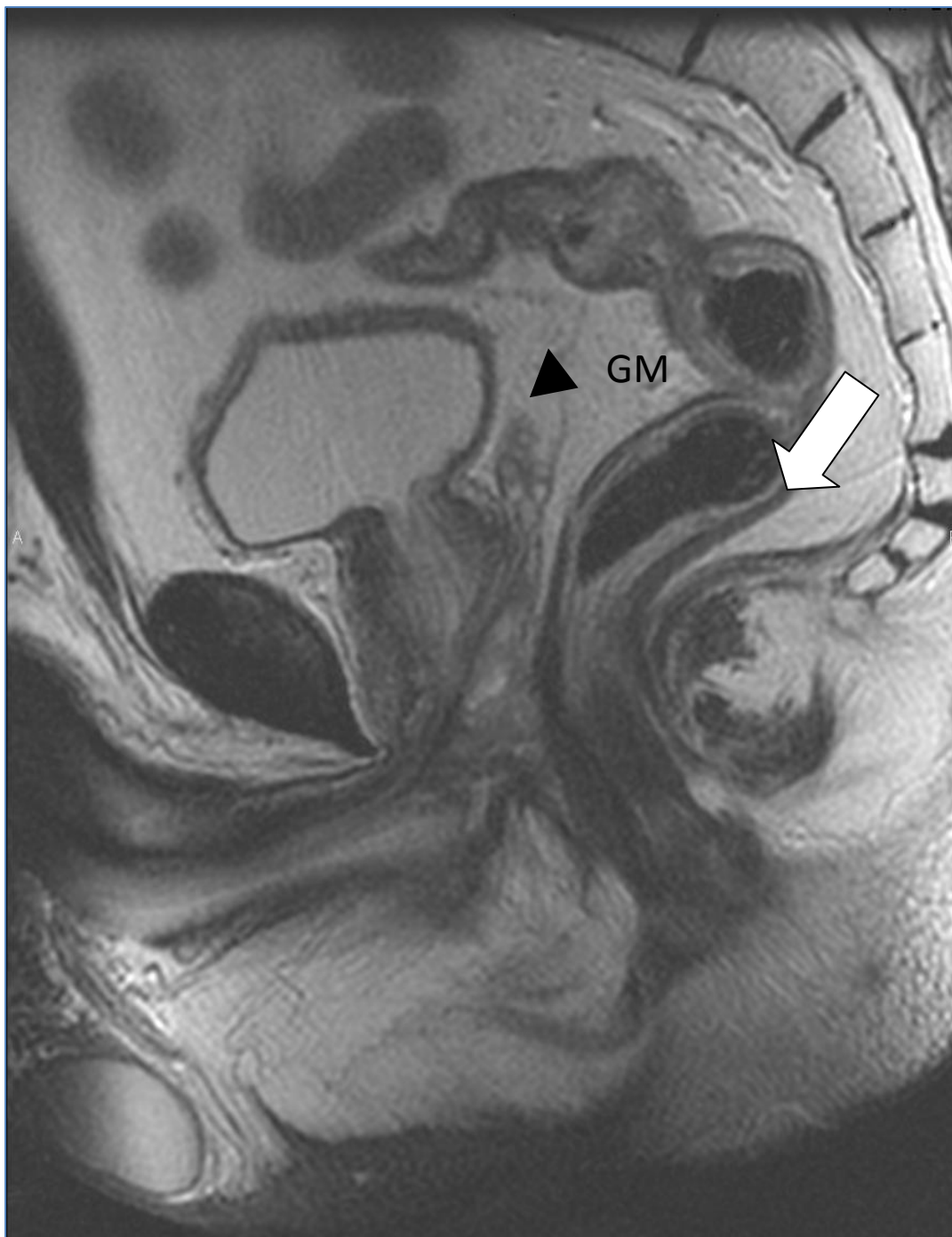


Ilustración 3: Corte sagital del recto y estructuras pélvicas del varón en secuencia potenciada en T2

Obsérvese la definición de las distintas capas de la pared del recto (flecha blanca). También es reseñable el distinto grosor de la grasa mesorrectal (GM), contenida por la fascia mesorrectal (cabeza de flecha negras).

El mesorrecto es la estructura englobada por la fascia mesorrectal y contiene en recto, la grasa meso rectal, estructuras vasculares sanguíneas, ganglios y vasos linfáticos.

La grasa mesorrectal.

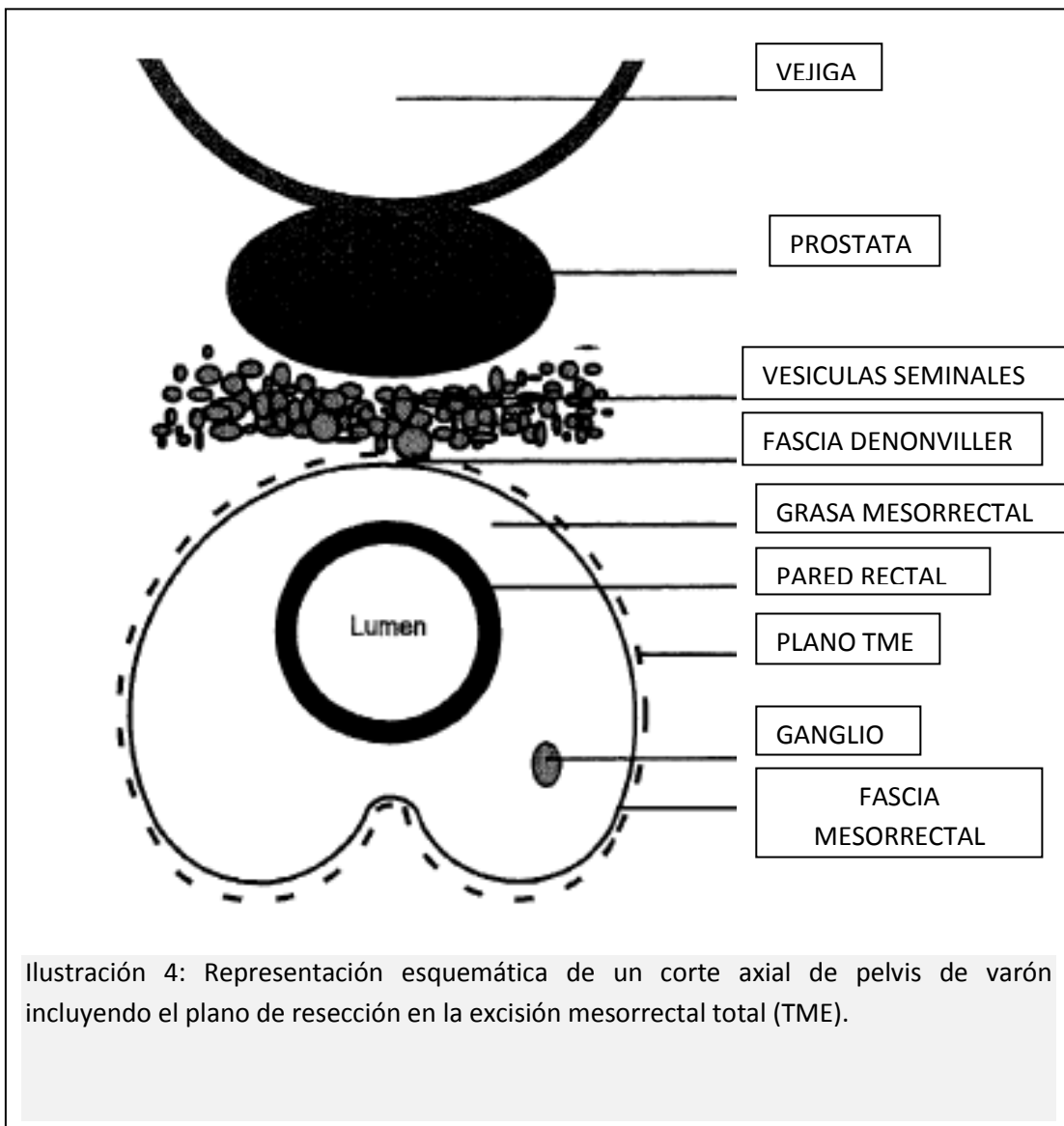
La grasa mesorrectal rodea la pared rectal si bien no mantiene un grosor homogéneo a lo largo de la circunferencia y longitud del recto. En imágenes potenciadas en T2 en estudios de resonancia, la grasa meso rectal se ve como una estructura de alta intensidad de señal rodeando el recto. Anteriormente, el recto está próximo a los órganos genitales; la vagina y el cérvix en mujeres y la próstata y las vesículas seminales en varones. Anteriormente, la grasa mesorrectal es mucho más delgada que en los laterales o en la región posterior (ilustración 3 y 4). Esto resulta en una distancia menor de la pared anterior rectal respecto a la vagina y el cérvix en las mujeres y la próstata y vesículas seminales en el varón. Así, un cáncer rectal localizado bajo anteriormente tendrá una menor

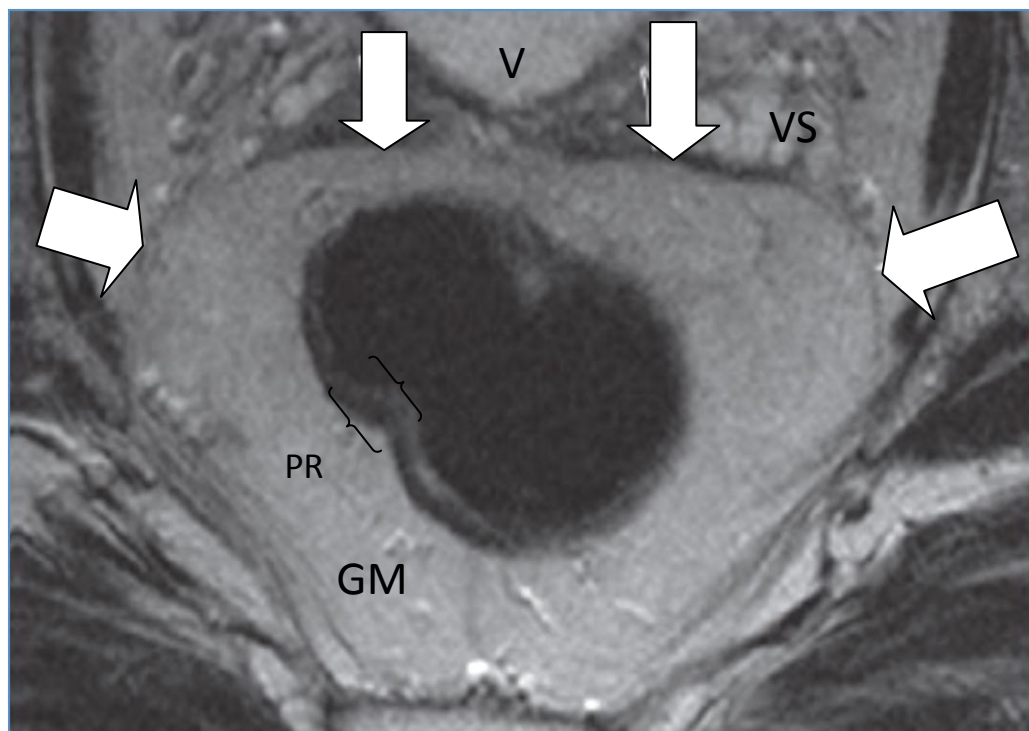
distancia respecto a la fascia mesorrectal, con una mayor posibilidad de infiltración de la misma.

Por otra parte, elafilamiento distal del mesorrecto hace que exista una relación topográfica muy estrecha entre la pared distal del recto y los músculos del suelo pélvico. En la unión anorrectal, la grasa mesorrectal desaparece y la fascia mesorrectal puede no ser distinguible respecto a los músculos del suelo pélvico.

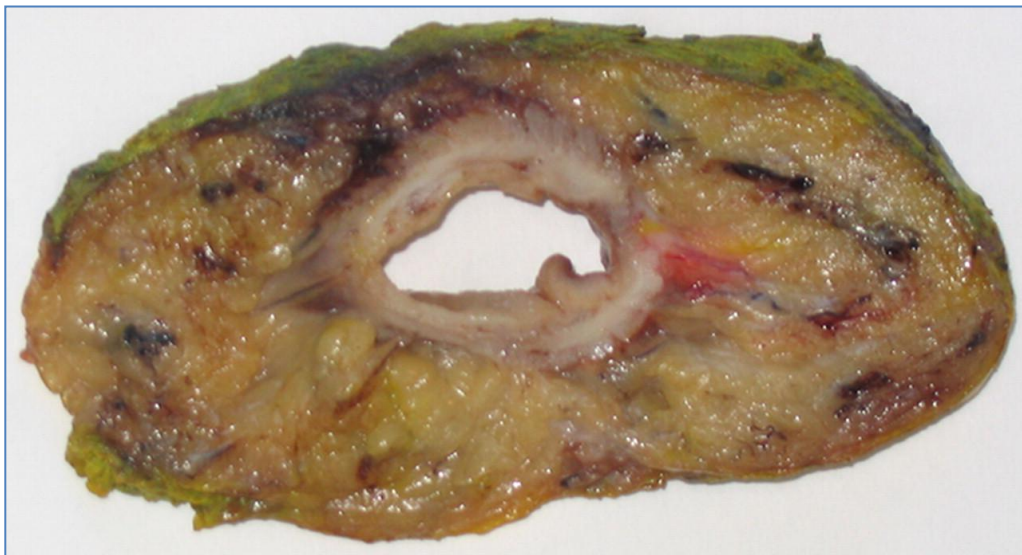
La fascia mesorrectal.

El mesorrecto está delimitado por la fascia mesorrectal. En secuencias potenciadas T1 y T2 en estudios de resonancia, la fascia mesorrectal se ve como una línea fina de baja intensidad de señal rodeando la grasa mesorrectal. En la literatura, la fascia mesorrectal también se describe como la fascia propia o la fascia perirrectal (Ilustraciones 4, 5 y 6).





A



B

Ilustración 5:

- (A) Anatomía básica del recto en corte axial potenciado en T2. La fascia mesorrectal es la fina línea hipointensa que marcan las flechas. (V) Vejiga. (VS) Vesícula seminal. (PR) Pared rectal. (GM) Grasa mesorrectal.
- (B) Correspondencia anatómica (Extraído de *Preoperative Staging of Rectal Cancer with MR Imaging: Correlation with Surgical and Histopathologic Findings* RadioGraphics May-June 2006 vol. 26 no. 3 701-714)



Ilustración 6: Secuencia axial potenciada en T2 en que se muestra claramente los bordes del mesorrecto y la banda fina de baja señal que corresponde con la fascia mesorrectal (flechas).

El peritoneo.

El peritoneo parietal y visceral envuelve al mesorrecto anteriormente y lateralmente en los dos tercios superiores del recto. En la transición entre el tercio medio y el tercio inferior del recto, justo por encima del suelo pélvico, el peritoneo se adhiere sobre las vesículas seminales en

varones para formar el saco recto vesical y sobre la pared posterior de la vagina en la mujer para formar el saco recto-uterino (de Douglas). La altura de la excavación rectovesical es de aproximadamente 6,5 cm y, en el caso de la excavación recto uterina, de 7,5 cm respecto a la línea dentada. Esta reflexión o pliegue peritoneal se muestra como una estructura en forma de “V” mayúscula en las secuencias sagitales potenciadas en T2 (Ilustración 3).

Otras estructuras

El aporte vascular del recto y del colon descendente proviene de la mesentérica inferior. Una de sus ramas, la arteria rectal superior, es la principal responsable del aporte arterial del recto. Una vez que ésta alcanza la pared posterior del recto, se divide en sus ramas izquierdas y derechas que abastecen ambos lados del recto por finas ramas periféricas. En secuencias potenciadas en T2, la arteria rectal superior y sus ramas pueden ser detectadas como estructuras tubulares de baja intensidad en la región presacra. La parte distal del recto recibe aporte adicional de la arteria rectal media, una rama no siempre presente dependiente de la arteria ilíaca interna. Por último, la arteria rectal inferior tiene su origen en la arteria pudenda, una rama de la arteria ilíaca interna. Se sitúa inferior respecto a los músculos del suelo pélvico y su relevancia en el aporte al recto es mínimo. A nivel venoso, destacar únicamente que existen múltiples anastomosis entre las venas laterales y media sacra que acompañan a sus correspondientes arterias formando el

plexo venoso presacro, por detrás de la fascia de Waldeyer (importante a nivel quirúrgico, sobre todo). En secuencias potenciadas en T2 también se identifican como estructuras tubulares de baja intensidad.

El drenaje linfático principal del recto sigue a la vena y la arteria rectal superior hacia la vena mesentérica inferior y hacia ganglios para-aorticos. La mayor parte de los ganglios linfáticos en el mesorrecto se sitúan a lo largo de estos vasos en la parte lateral y posterior del mismo. Sólo unos pocos ganglios linfáticos se sitúan anteriormente. También existe drenaje linfático fuera del mesorrecto, a lo largo de la arteria y vena rectal media, por medio de los ganglios conocidos como "laterales". A menudo se sitúan próximos al músculo obturador, en el origen de la arteria rectal media o posterior lateralmente la pelvis en el plexo lumbosacro.

Finalmente, existen inervación visceral de afectación simpática y para simpática para la región anorrectal, estructuras urinarias y funciones sexuales. Dada su cercana relación con el mesorrectal, los nervios y plexos puede estar invadidos por un tumor localmente avanzado y ser fácilmente lesionados durante la cirugía. Por desgracia, normalmente estas estructuras no pueden ser detectadas en secuencias convencionales potenciadas en T2.

HIPÓTESIS

A la vista de la prevalencia del cáncer rectal y de los distintos abordajes terapéuticos que de ella se derivan, cada vez se hace más necesario contar con herramientas más precisas en el estadiaje de la enfermedad, antes y después incluso de las distintas terapias aplicadas a un mismo paciente.

Particularmente a la hora de plantear el abordaje quirúrgico, la existencia o no de afectación del complejo esfinteriano es un factor limitante cuando se intenta optimizar la calidad de vida del paciente sin menoscabar su supervivencia.

Ocurre que, en la mayoría de los casos, la cirugía acontece tras la aplicación de terapias neoadyuvantes (quimioterapia y radioterapia) que, además de haber demostrado sobradamente su capacidad de disminuir el impacto de la enfermedad, determinan cambios locales de tipo fibrótico a menudo difíciles de diferenciar de focos de persistencia tumoral.

Distintas técnicas de imagen han sido utilizadas para caracterizar con mayor precisión la distinta naturaleza de los tejidos, a este respecto. La resonancia magnética ha demostrado sin duda ser una de las herramientas más potentes.

La principal dificultad que el radiólogo se encuentra a la hora de evaluar las imágenes de resonancia en este contexto es la identificación de patrones morfológicos que permitan aumentar la rentabilidad diagnóstica de la prueba, sobre todo a la hora de predecir la invasión de la fascia

mesorrectal, factor limitante a la hora de plantear distintos abordajes quirúrgicos.

Con todo, nuestro supuesto inicial a la hora de realizar este estudio es que la resonancia magnética puede ser la herramienta de mayor utilidad a la hora de realizar con precisión el estadiaje del cáncer rectal tras haber recibido tratamiento neoadyuvante, fundamentalmente si se aplican criterios morfológicos a la hora de evaluar la afectación de la fascia mesorrectal.

OBJETIVOS

Objetivo principal del estudio:

- Valorar la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética realizada post-quimioradioterapia de cara a predecir la invasión tumoral de la fascia mesorrectal en cáncer rectal localmente avanzado, usando resultados anatomopatológicos como standard de referencia.

Objetivos secundarios:

- Aplicar criterios morfológicos en los estudios de resonancia para determinar invasión de la fascia mesorrectal.
- Determinar en qué medida algunos patrones morfológicos pueden ser predictivos de la invasión de la fascia mesorrectal.
- Estimar las diferencias interobservador para predecir invasión de la fascia mesorrectal con las secuencias utilizadas

PACIENTES Y MÉTODOS

- A. Selección de la población de estudio
- B. Terapia Neoadyuvante
- C. Cirugía
- D. Técnica RM
- E. Evaluación de las imágenes adquiridas
mediante RM
- F. Standard de referencia anatomopatológico.
- G. Análisis estadístico

A. Selección de la población de estudio

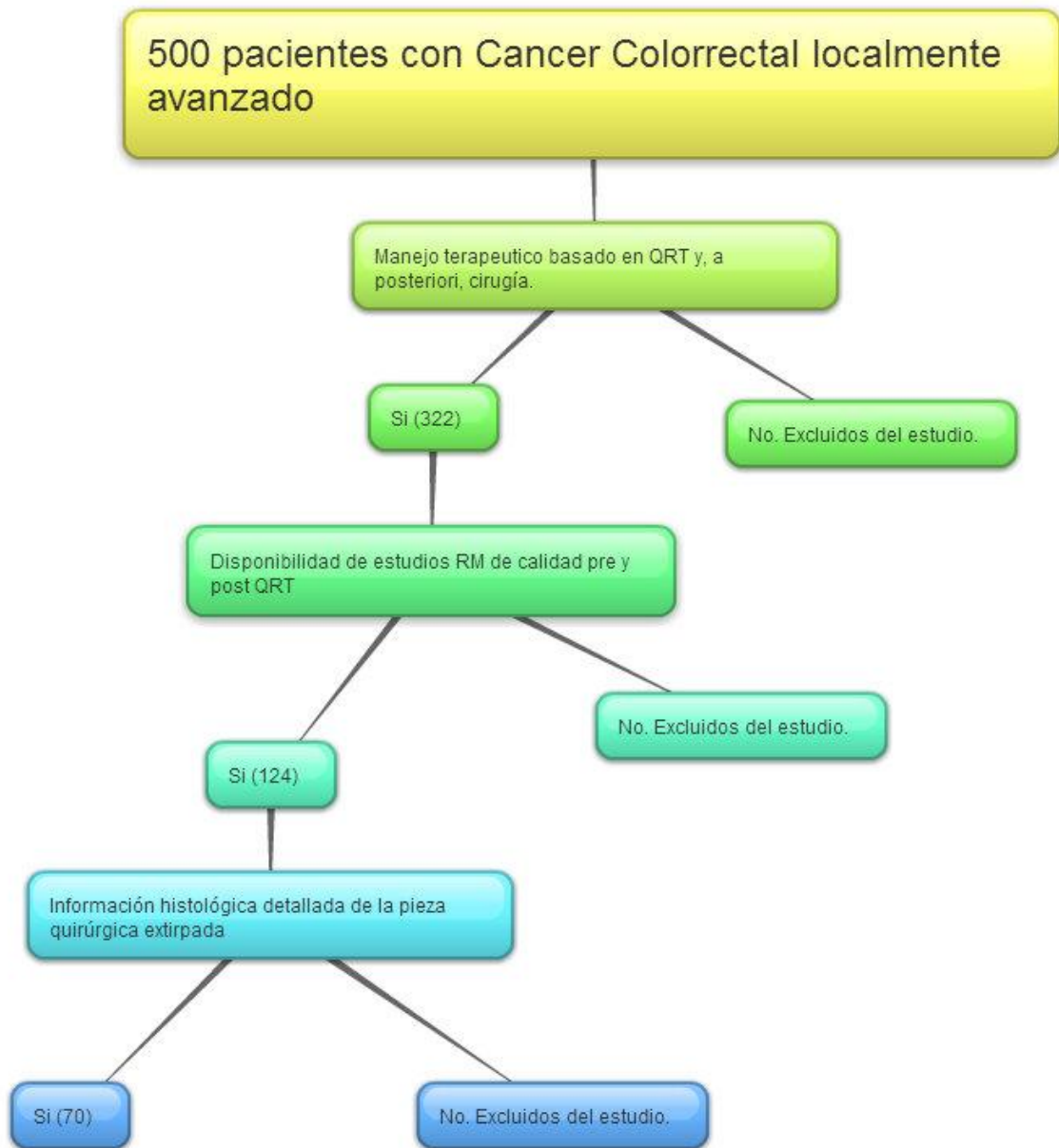
Se recogió información de manera prospectiva de pacientes con neoformación rectal del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Cantabria en el periodo comprendido entre 2008-2011. El concepto cáncer localmente avanzado se definió como aquel proceso tumoral que invadía órganos vecinos o la fascia mesorrectal (o bien, se aproximaba a la misma) en estudios realizados mediante Resonancia Magnética. Sólo se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que recibieron un ciclo largo de radioterapia o quimioterapia y, subsecuentemente, recibieron tratamiento quirúrgico. Otros criterios de inclusión fueron la disponibilidad de estudios de resonancia magnética antes y después del tratamiento quimiorradioterápico, así como aquellos que, en su historial, disponían de información histológica detallada de la pieza quirúrgica extirpada. Así, de un total de más de 500 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado, 70 pacientes cumplieron estos criterios, constituyendo la población de este estudio.

La razón principal de exclusión fue la ausencia de imágenes de RM antes y después del tratamiento así como la ausencia de seguimiento por motivos varios (cambio de residencia de los pacientes, mortalidad, etc...)

La población definitiva resultó compuesta por 48 varones de edades comprendidas entre los 24 y los 87 años, con una media de 63. Las 22 mujeres restantes presentaban una edad entre 34 y 89, con una media

de 69 años. De acuerdo al examen inicial con RM, 9 pacientes presentaron tumores T3 avanzados, con compromiso de la fascia mesorrectal (entendiendo por ello una distancia menor o igual a 2 mm de la misma o bien estriación de tejido respecto a la misma), 34 de los 70 pacientes presentaron tumores T3 con invasión de la fascia mesorrectal y 27 de los 70 presentaron tumores T4 (invasión de órganos).

Diagrama 1: Criterios de inclusión.



B. Terapia Neoadyuvante

55 de los 70 pacientes recibieron radioterapia (50,4 Gy fraccionados en un régimen de 6 semanas) junto con uno de los siguientes tratamientos quimioterápicos:

- Capecitabina
- Capecitabina + bevacizumab
- Tegafur (Utefos)

Los 15 pacientes restantes únicamente recibieron tratamiento radioterápico (en su mayoría, por cardiopatía asociada).

C. Cirugía

6 de los 70 pacientes recibieron como tratamiento una excisión total mesorrectal (TME) y 5 de los 70 una resección abdomino-perineal. El resto, 59 del total, recibieron una resección más extensa mas allá de la fascia mesorrectal (FMR) con o sin preservación de esfínter (incluyendo resección parcial o total de órganos pélvicos en 38 de estos 59 pacientes).

D. Técnica RM

Las imágenes de RM se adquirieron en 2 equipos diferentes. Uno es un equipo de 1.5 Tesla y otro de 3 Tesla. El protocolo standard en ambos equipos consiste en secuencias potenciadas en T2 sin uso de contraste endovenoso. Se adquirieron imágenes en los 3 planos del espacio,

sagital, coronal y axial. En algunos casos (13 de los 70) se completó el estudio con adquisiciones de imágenes en orientaciones perpendiculares al eje mayor del tumor, realizándose secuencias complementarias T2 con saturación grasa en casos muy seleccionados (5 de los 70). Todos los estudios fueron analizados en estaciones de trabajo del Hospital.



Equipo de resonancia 3T

El tiempo medio entre la RM inicial y el comienzo del tratamiento neoadyuvante fue 26 días (rango entre 1 y 87 días), entre el fin del tratamiento y la segunda RM 30 días (rango entre 1 y 98 días) y entre el estudio RM postradiación y la cirugía 21 días (rango entre 1 y 68 días).

Cuadro resumen de las características de la población definitiva del estudio (n=70)			
Sexo y Edad	48 Varones (69 %) (Edad 24-87, media = 63)		22 Mujeres (31%) (Edad 34-89, media= 69)
Estudio Inicial Pre-tratamiento	9 pacientes (13%) T3 avanzados	34 pacientes (49%) T3 invasión fascia mesorrectal	27 pacientes (39%) T4
Terapia Neoadyuvante recibida	55 pacientes (79%) RT+QT		15 pacientes (21%) Solo RT
Cirugía practicada	6 pacientes (9%) Excisión total mesorrectal	5 pacientes (7 %) Resección abdomino- perineal	59 pacientes (84%) FMR

E. Evaluación de las imágenes adquiridas mediante RM

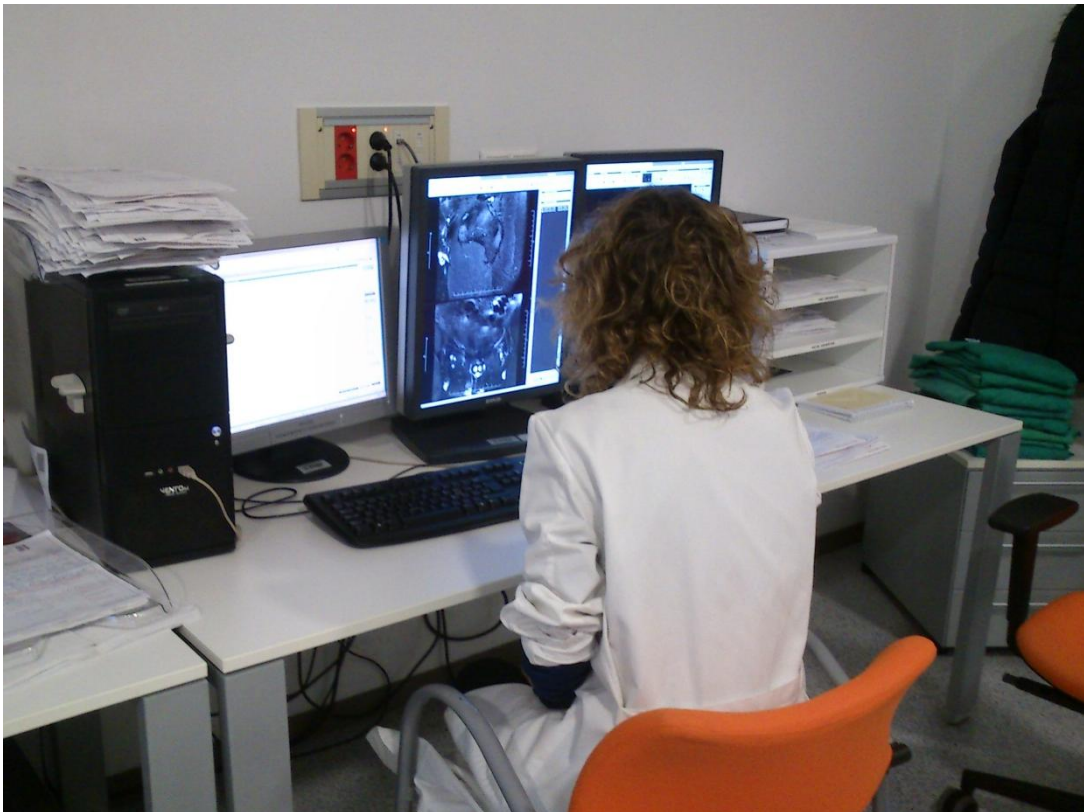
Las imágenes se evaluaron por 2 observadores. El Observador 1 fue un radiólogo especialista en estudios de aparato digestivo, con al menos 8 años de experiencia en lectura de RM pélvica. El Observador 2 fue un radiólogo general con al menos 2 años de experiencia en lectura de RM pélvica.

Se realizó estudio doble ciego, resultando las valoraciones del Observador 1 ocultas para el observador 2 y viceversa, así como para el equipo de Anatomía Patológica que valoró las muestras. Los 2

observadores puntuaron independientemente las imágenes post quimiorradiación utilizando un score de nivel de confianza. Una puntuación de 1 indica que la invasión tumoral de la FMR no existía, de forma definitiva. Una puntuación de 2, que la invasión era probablemente inexistente, una puntuación de 3, que la invasión era posible, una puntuación de 4 que la invasión estaba probablemente presente, y una puntuación de 5 que la invasión estaba, definitivamente, presente. Las imágenes de RM pretratamiento neoadyuvante estaban disponibles durante la evaluación y se usaron para la interpretación de la RM posttratamiento. Para la definición de este score de nivel de confianza, ambos observadores fueron libres de usar criterios subjetivos de acuerdo a su experiencia individual en la lectura de RM postquimiorradioterapia. Únicamente se predefinieron ambos extremos del espectro de nivel de confianza. Así, se consideró la existencia de una separación grasa de más de 2mm entre una masa tumoral residual y la FMR como un signo definitivo de ausencia de invasión tumoral en la RM postquimiorradioterapia. En el otro extremo, la presencia de una masa infiltrante dentro o más allá de la FMR se consideró como signo definitivo de invasión tumoral.

La FMR se definió como la estructura lineal que envuelve el compartimento mesorrectal y que incluye recto y la grasa circundante, estructura esta hipointensa en las secuencias potenciadas en T2.

En una siguiente lectura de consenso, ambos observadores describieron los cambios morfológicos del tumor observados en las imágenes combinadas de RM pre y post quimiorradioterapia, para así definir criterios morfológicos en la RM postquimiorradioterapia. Esta evaluación (con los resultados en la mano de las lecturas previas, así como los resultados anatomopatológicos) se realizó para los cuatro cuadrantes de la fascia mesorrectal (anterior, presacro y laterales izquierdo y derecho) en cada paciente y sólo en los cuadrantes que habían sido inicialmente tratados o invadidos por el tumor.

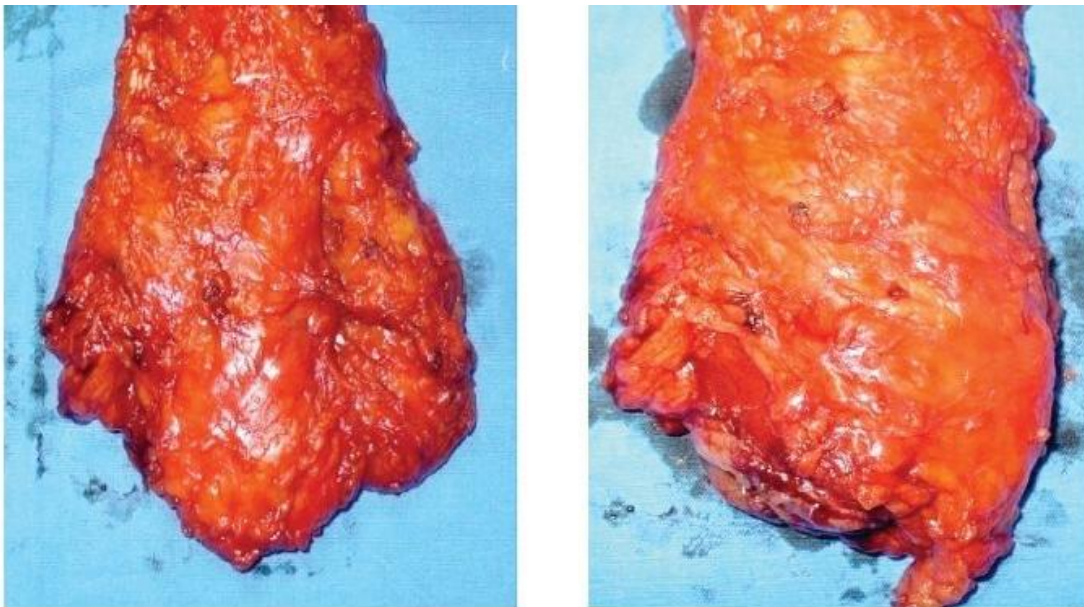


Consolas de lectura de estudios

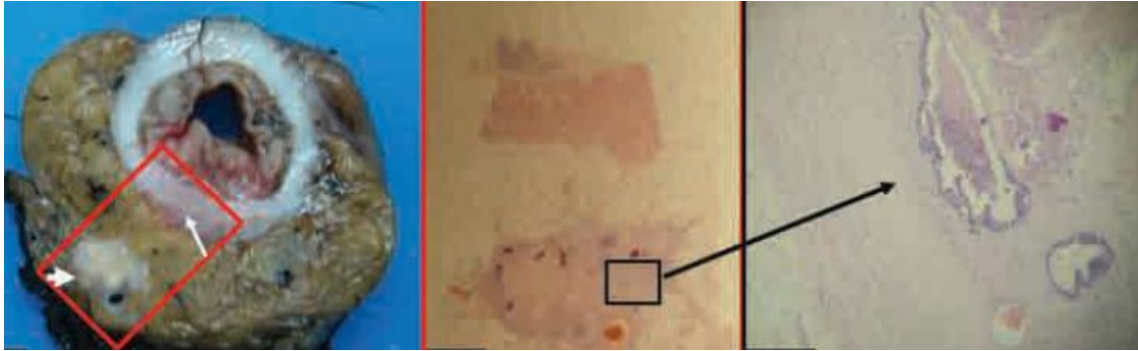
F. Standard de referencia anatomopatológico.

Para cotejar los resultados, se recabó información tanto de los partes quirúrgicos como de los informes del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, a partir de la historia clínica del paciente. La información recogida consistió en el estadiaje T, la distancia más corta medida entre el tumor y el plano de resección y/o el órgano pélvico resecado.

En los pacientes sometidos a resección multivisceral, la orientación topográfica del tumor residual relativo a la FMR fue reconstruido por medio de la interpretación de los informes patológicos en combinación con informes operatorios y los estudios de imagen pre- y postquimiorradiación.



Pieza quirúrgica de una resección anterior baja del recto donde se observa excisión completa del mesorrecto



Ejemplo de análisis anatomopatológico

G. Análisis estadístico

Se compararon los hallazgos por imagen de los estudios RM con la invasión de la FMR registrada en los exámenes histológicos y en la cirugía, que sirvieron como standard de referencia. Se definió la invasión de la fascia mesorrectal como aquella afectación tumoral igual o menor de 2 mm respecto a la FMR en la histología. Cuando existieron errores a la hora de predecir con la RM la afectación de la FMR, se revisaron los estudios con un radiólogo de al menos 6 años de experiencia en la lectura de RM rectales para determinar la posible causa del error. La concordancia interobservador se calculó utilizando un coeficiente de correlación Kappa, basado en el score de nivel de confianza descrito previamente.

Los patrones morfológicos tisulares identificados en los estudios de RM en los distintos cuadrantes se compararon de acuerdo al grado de invasión tumoral identificado en los estudios histológicos y, así, se

estableció un ranking de categorías para predecir la invasión tumoral de la fascia mesorrectal teniendo en cuenta los cambios morfológicos. El valor de estos criterios morfológicos se analizó paciente por paciente en toda la población de estudio. Cuando en un paciente se visualizaron 2 o más patrones, se dio por válido aquel que suponía una agresividad mayor. Se calcularon curvas ROC (Receiver operating characteristic curves) y el área bajo la curva (AUC) para las distintas categorías con intención de, posteriormente, comparar las AUC que se derivan de un mismo tipo de pacientes y calcular un valor z (razón crítica o critical ratio) de acuerdo al método de Hanley y McNeil (19). Un valor de p menor de 0,05 se consideró como una diferencia estadísticamente significativa.

Los niveles de confianza se dicotomizaron para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El nivel de corte para el análisis de los criterios subjetivos se situó entre valores 1-2 (se consideró que indicaban no invasión) y valores 3-5 (se consideraron como indicativos de invasión de la FMR).

El análisis estadístico se realizó con software SPSS 11.5.

Diagrama 2: Diseño del estudio. Fase1

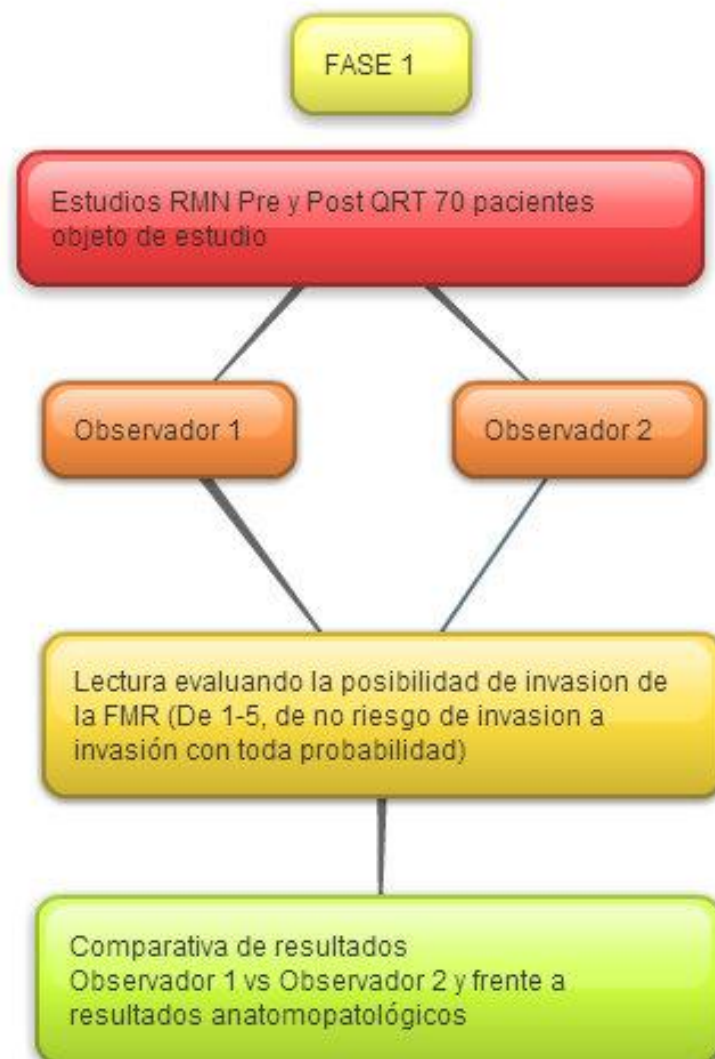
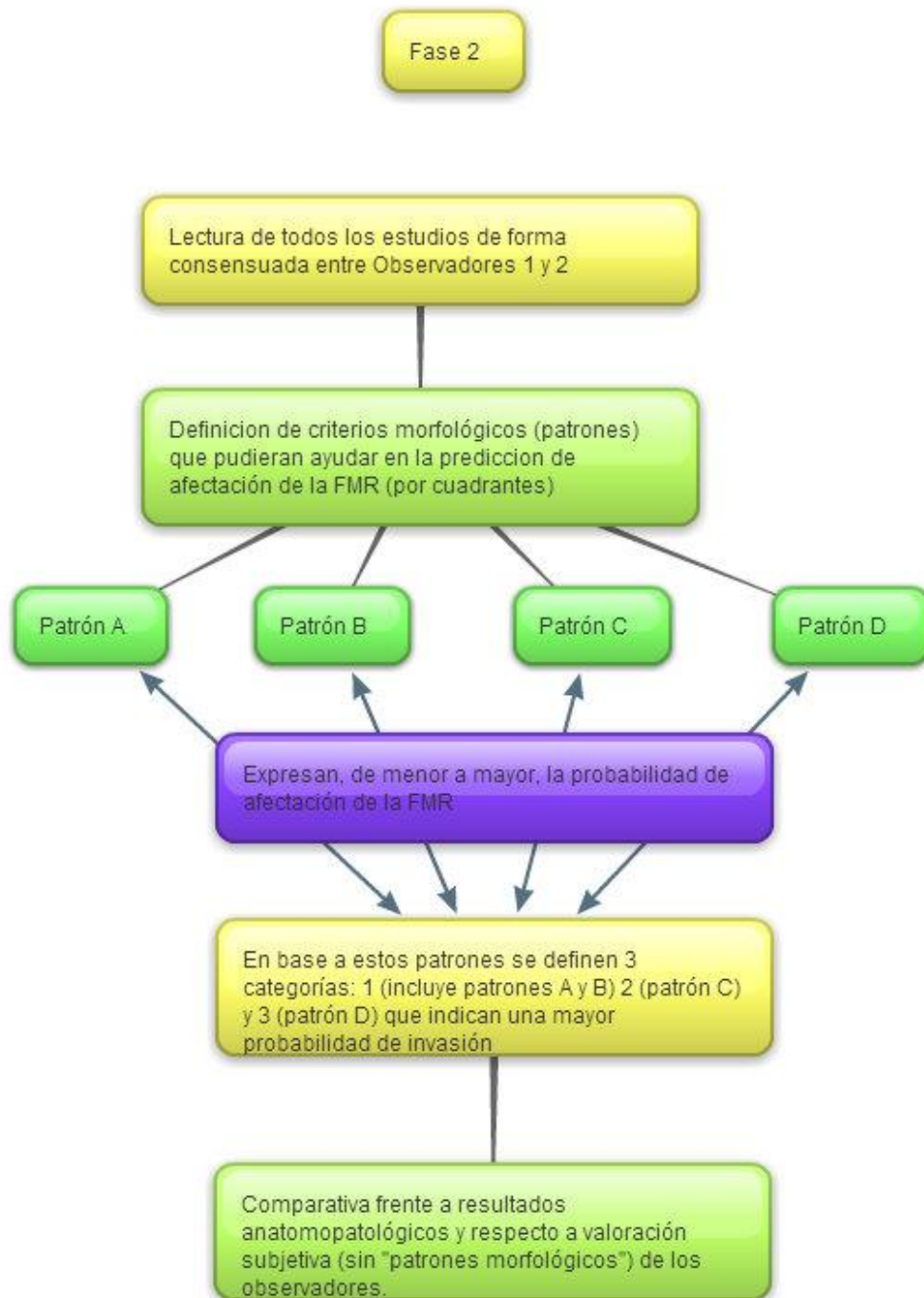


Diagrama 2: Diseño del estudio. Fase2



RESULTADOS

A. Rentabilidad diagnostica

global

B. Patrones morfológicos

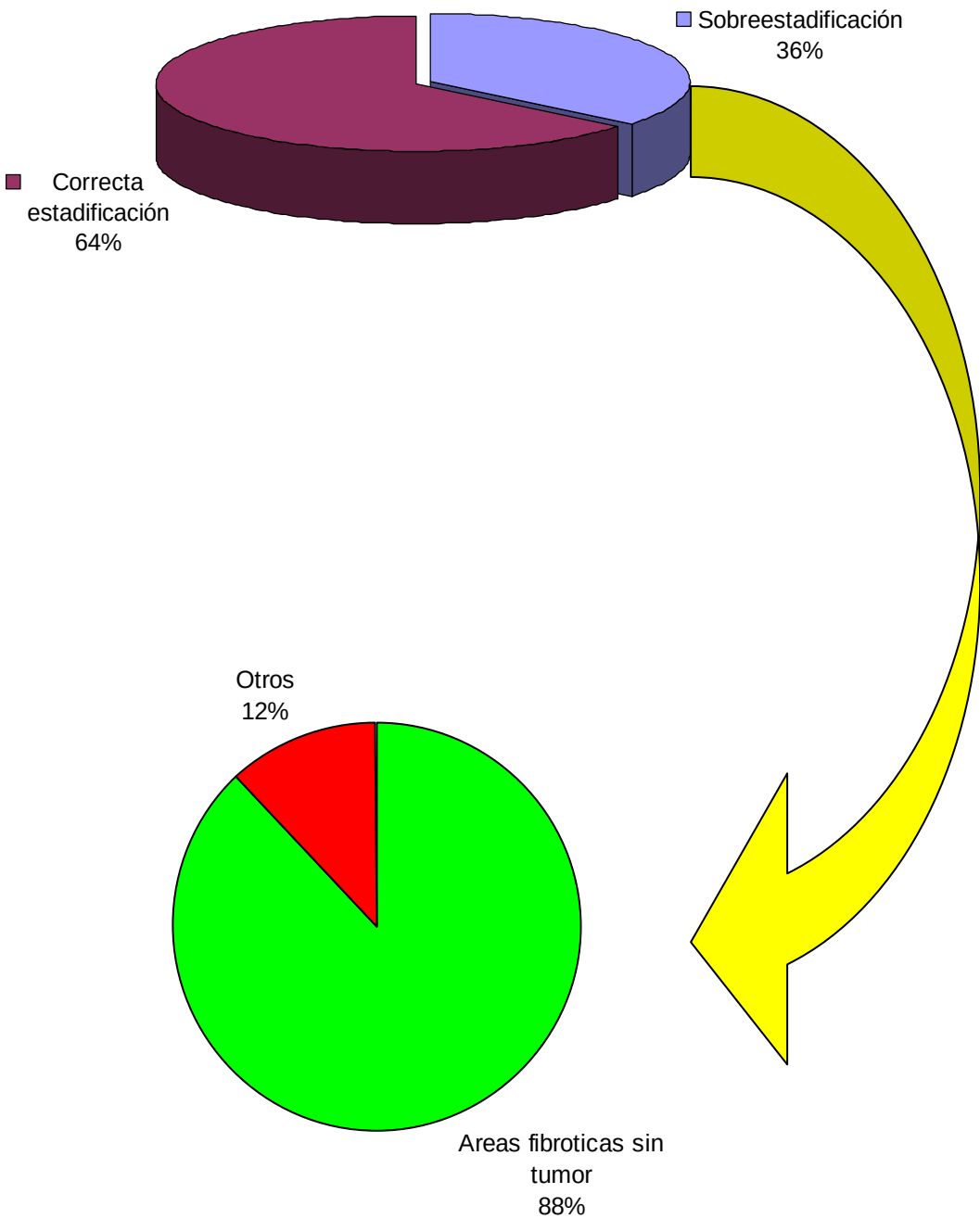
A. Rentabilidad diagnostica global

Los resultados de los análisis de las RM post quimiorradiación respecto a los hallazgos histológicos mostraron una substancial sobreestadificación de la invasión tumoral de la fascia mesorrectal en la resonancia magnética, lo cual ocurrió en 25 (36%) de los 70 pacientes para el observador 1 y en 15 (22%) para el observador 2 (tabla 5). En la mayoría de los pacientes sobre-estadiados (22 de 25 pacientes para el observador 1 y 12 de 15 pacientes para el observador 2), se identificó un tejido hipointenso difuso en la FMR en el estudio de imagen que correspondió histológicamente con áreas de fibrosis libres de tumor. La sensibilidad para la predicción de invasión tumoral en la FMR fue del 100% para ambos observadores, pero la especificidad fue solo del 32% para el observador 1 y del 59% para el observador 2 (tabla 6).

La concordancia interobservador fue $\kappa=0.38$ (95% Intervalo de confianza: 0.14-0.62).

Concordancia de estadiaje mediante RM y resultado anatomopatológico basado en criterios subjetivos (sobre un total de 70 pacientes)

OBSERVADOR 1



Concordancia de estadiaje mediante RM y resultado anatomopatológico basado en criterios subjetivos (sobre un total de 70 pacientes)

OBSERVADOR 2

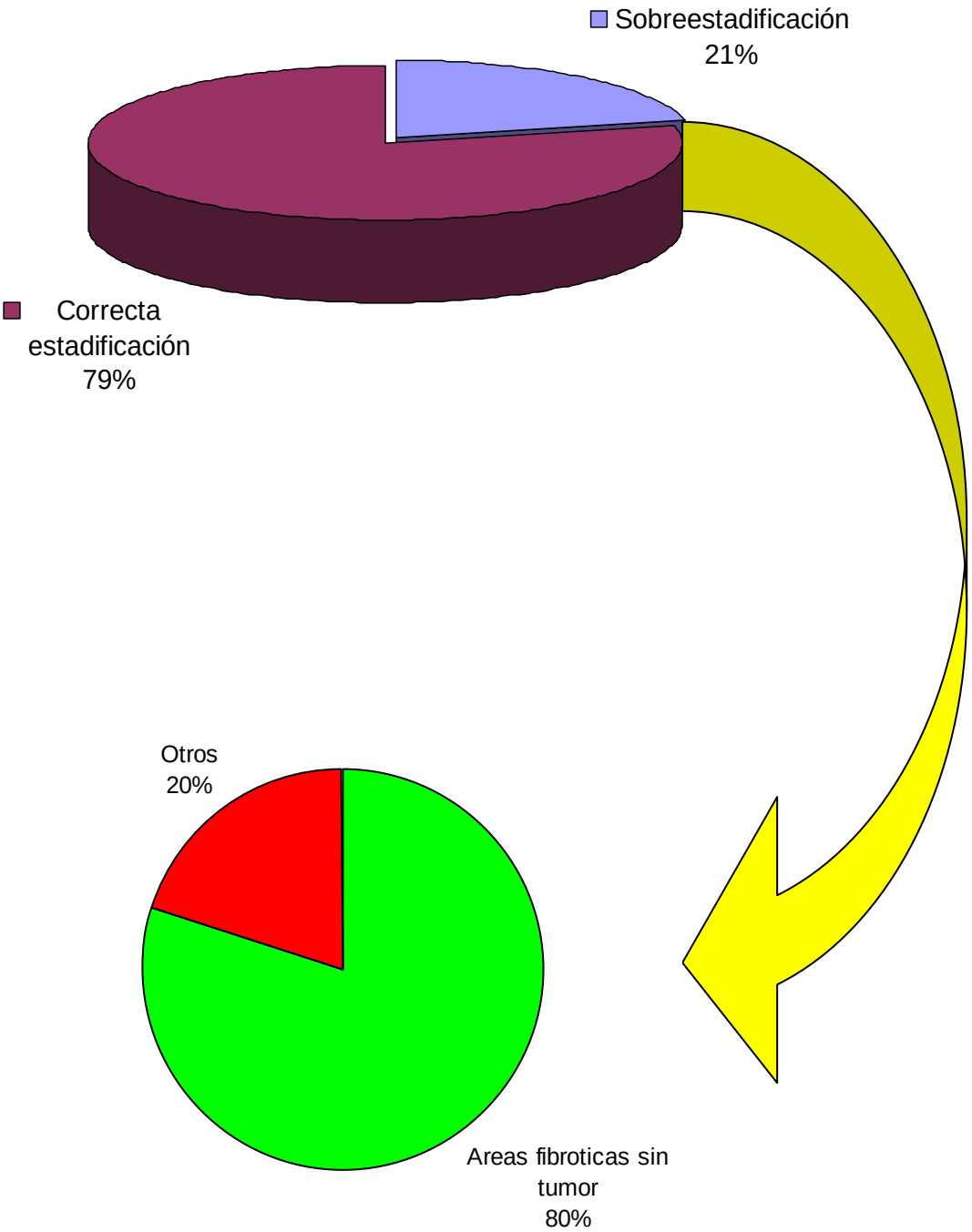


Tabla 5: Predicción de invasión de la FMR con criterios subjetivos en el estudio RM post-quimiorradiación por los observadores 1 y 2 comparando con los resultados histológicos.

		Hallazgos histológicos	
		Invasión	No invasión
Observador y predicción en RM			
Observador 1	RM	Invasión 33	25
	No invasión	0	12
Observador 2	RM	Invasión 33	15
	No invasión	0	22

Nota: Los datos representan número de pacientes. El punto de corte para la definición de invasión tumoral se situó en scores 1 y 2 (no invasión) y, por otra parte, scores 3, 4 y 5 (invasión de la FMR)

Tabla 6: Área bajo la curva ROC (AUC), sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del estudio RM para predecir invasión tumoral de la FMR. Los datos entre paréntesis suponen un 95% de intervalo de confianza.

Parámetros	Observador 1	Observador 2
AUC	0,81 (0,71-0,92)	0,82 (0,71-0,92)
Sensibilidad	100% (33/33)	100% (33/33)
Especificidad	32% (12/37)	59% (22/37)
VPP	57%(33/58)	68% (33/48)
VPN	100% (12/12)	100%(22/22)

B. Patrones morfológicos

Se observó invasión de la FMR en los estudios RM en 122 de un total de 280 cuadrantes de los estudios practicados a los 70 pacientes. No se pudo encontrar en los informes anatomopatológicos descripción de 13 de los 122 cuadrantes, por lo que fueron excluidos del análisis posterior; por tanto, fue posible evaluar 109 cuadrantes. Se identificaron los siguientes patrones morfológicos en el estudio combinado de las RM pre y post quimiorradiación:

- A. Plano graso de separación mayor de 2 mm entre la masa tumoral residual y la fascia mesorrectal
- B. Desarrollo o persistencia de espiculaciones invadiendo la FMR (figuras 1 y 2)
- C. Desarrollo de tejido difuso hipointenso “fibrotico” infiltrando la FMR en zona de asiento inicial de tumor (figura 3)
- D. Persistencia de tejido difuso iso/hiperintenso infiltrando la FMR (figura 4)

La comparación de estos patrones en la RM con el resultado anatomopatológico mostro una frecuencia progresivamente aumentada de invasión tumoral del patrón A al patrón D (tabla 7)

Los criterios morfológicos en la RM para la predicción de la invasión de la FMR se definió en base al análisis de los hallazgos en las muestras de tejido, y se estableció un valor de 1 a 3 de la forma que sigue:

Un valor de 1 supuso que, definitivamente, no se identificó invasión de la FMR, e incluyó los patrones A y B. Un valor de 2 indicó posible invasión e incluyó al patrón C. Finalmente, un valor de 3 indicó probable invasión e incluyó al patrón D.

Así, con la aplicación de estos criterios morfológicos en la RM para la predicción de invasión tumoral de la FMR paciente por paciente en toda la población de estudio, existió sobre-estadificación de la enfermedad en el 34% (24 de los 70) de los pacientes e infra-estadificación en el 0% (cero de los 70) cuando el punto de corte se situó entre la categoría 1 (que indicaba no invasión) y las categorías 2 y 3 (indicativas de invasión tumoral). Estableciendo el punto de corte entre las categorías 1 y 2 (indicativas de no invasión) y la categoría 3 (invasión) resultó en un infraestadiaje de la enfermedad en el 25% (17 de los 70) de los pacientes y en un sobrestadiaje de enfermedad en el 3% (2 de los 70) de los pacientes (tabla 8).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la utilización de criterios subjetivos utilizados por los observadores y los criterios morfológicos en los estudios RM para la predicción de la invasión de la FMR en el estudio post-quimirradiación ($p=0,73-0,76$).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO SEGÚN PATRONES MORFOLÓGICOS

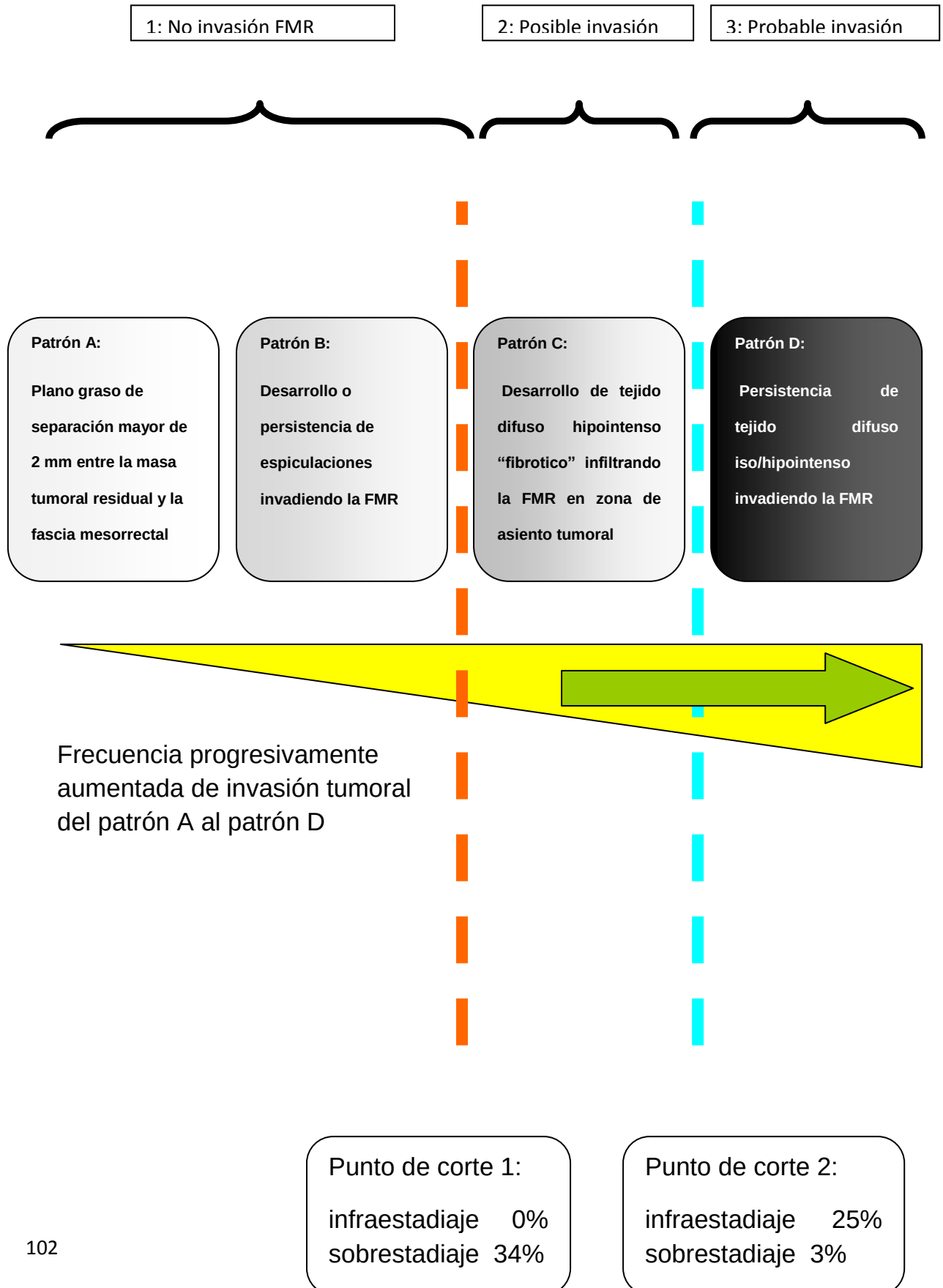


Ilustración 7. Figura 1:

Espiculaciones en una resonancia magnética pre y post quimiorradiación correlacionadas con ausencia de tumor en la fascia mesorrectal. Imágenes potenciadas en T2. La imagen prequimiorradiación (A) muestra espiculaciones (flecha) que alcanzan una fascia mesorrectal que se aprecia mínimamente engrosada y retraída. T= tumor.

La imagen post quimiorradiación muestra que estas espiculaciones (flecha) permanecen sin cambios.

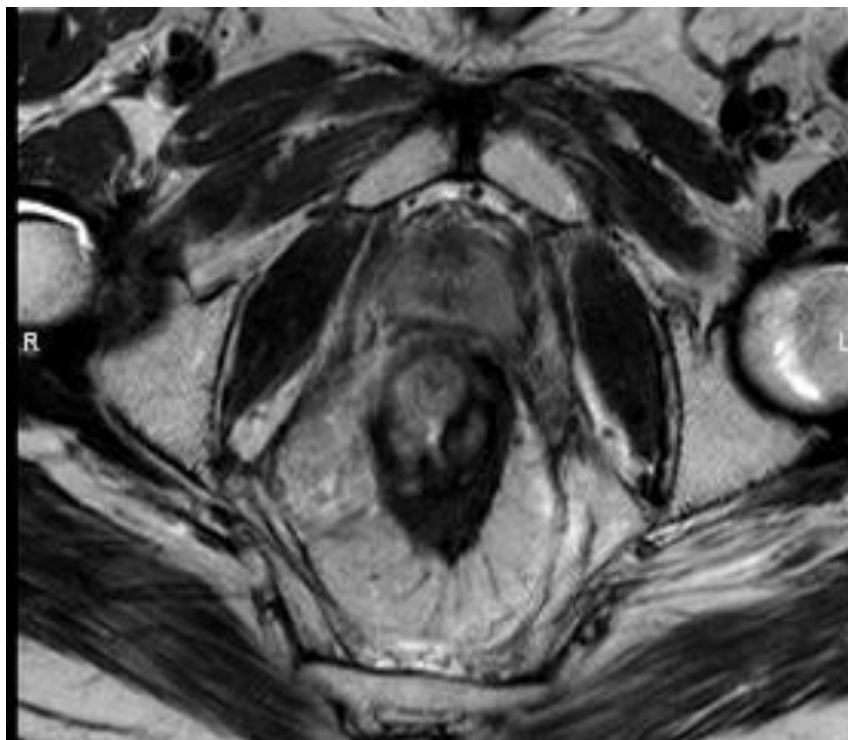
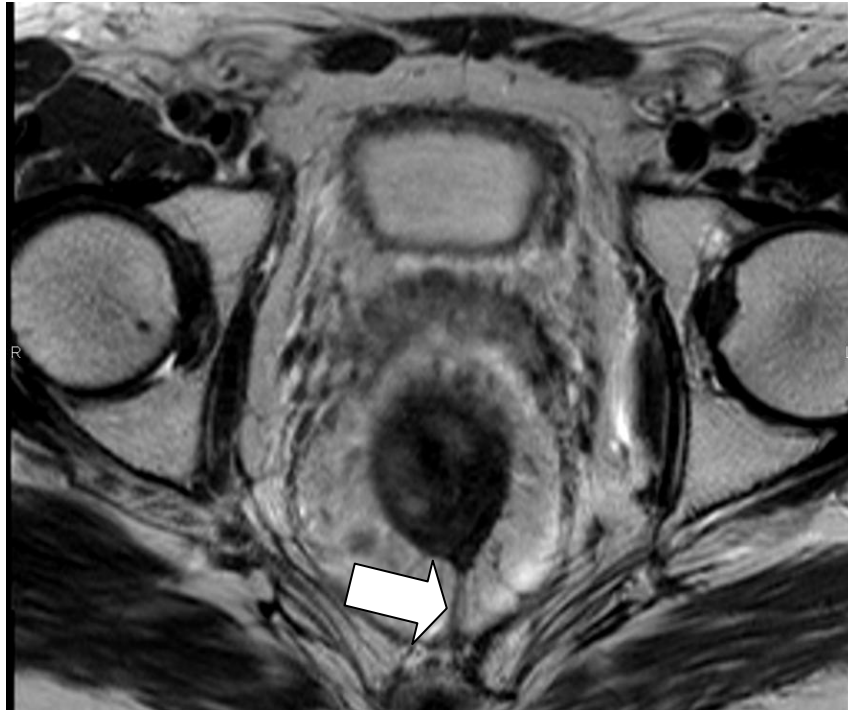


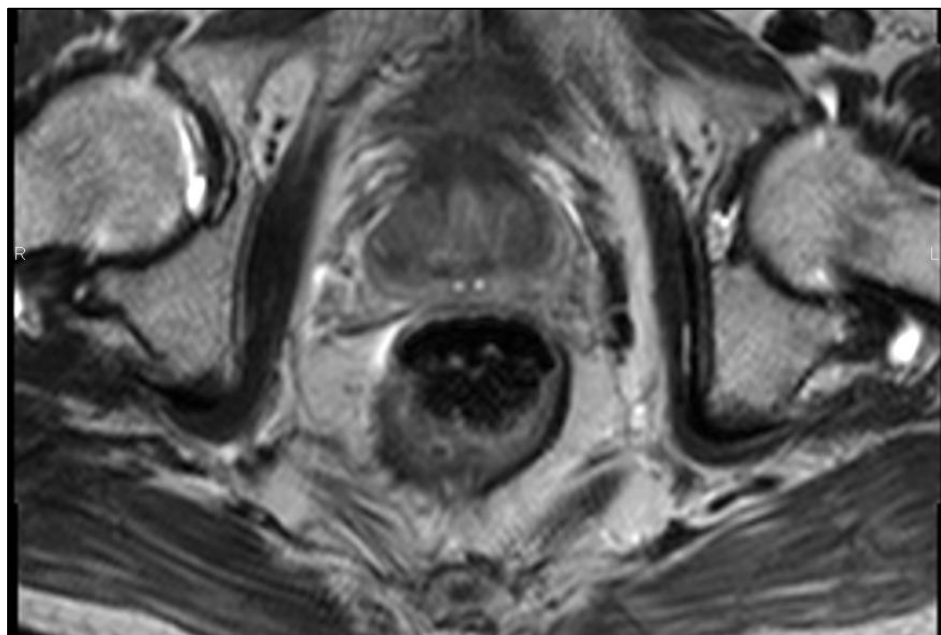
Ilustración 8. Figura 2:

Espiculaciones en resonancia magnética pre y post quimiorradiación que se asociaron con ausencia de tumor en la fascia mesorrectal. Imágenes potenciadas en T2.

(A) La imagen previa a la quimiorradiación muestra pequeñas espiculaciones (flecha) proyectándose en la fascia mesorrectal (cabezas de flecha). (B) La imagen post quimiorradiación muestra que estas espiculaciones (flecha) permanecen sin cambios.



A

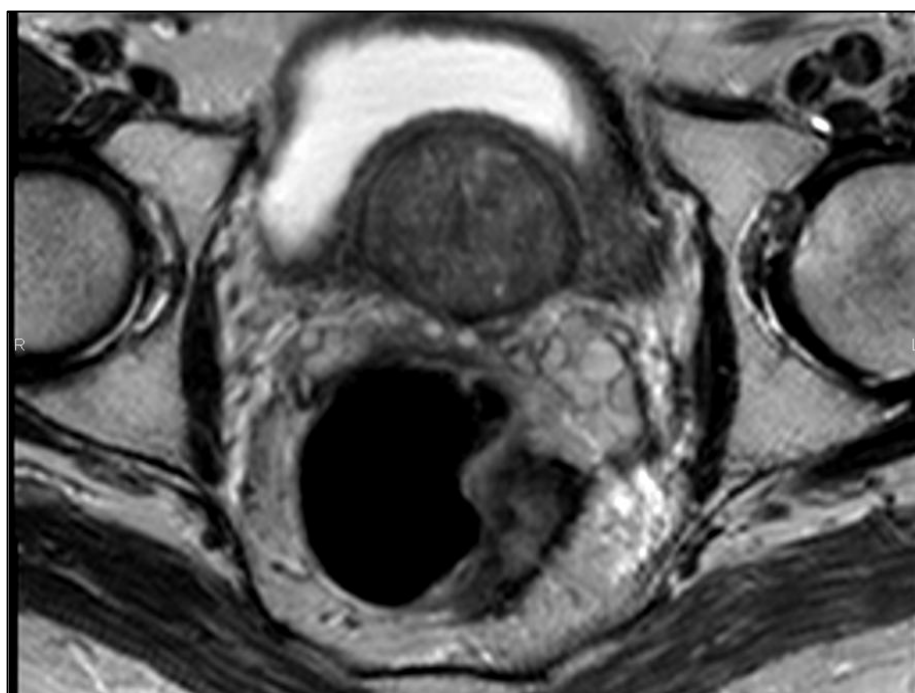
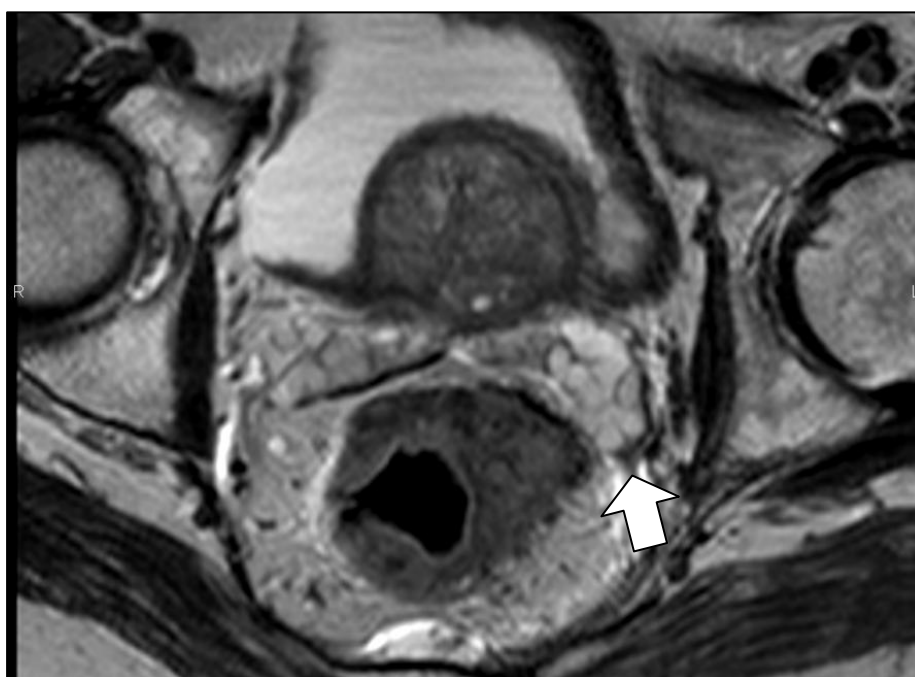


B

Ilustración 9. Figura 3:

La presencia de tejido difuso hipointenso infiltrante en un estudio de resonancia magnética post quimiorradiación puede estar asociado con invasión de la fascia mesorrectal causada por restos tumorales incluidos en zonas fibróticas.

Imágenes potenciadas en T2 en plano axial. (A) La imagen previa a la quimiorradiación muestra tejido isointenso difuso que invade anteriormente la fascia mesorrectal (flechas) y la vesícula seminal. (B) La imagen post quimiorradiación muestra que este tipo de invasión ha cambiado mostrando un patrón hipointenso difuso de tejido infiltrando la fascia, sugestivo de corresponder a fibrosis difusa. El estudio anatomopatológico posterior mostró una reacción fibrótica difusa que alcanza la vesícula seminal y contiene pequeños residuos tumorales. Estos restos no pudieron verse en el estudio de resonancia magnética. Así, no es posible diferenciar la fibrosis que contiene pequeños restos tumorales de la que no los contiene (las técnicas de imagen y la resolución de las mismas no lo permite con este abordaje técnico).



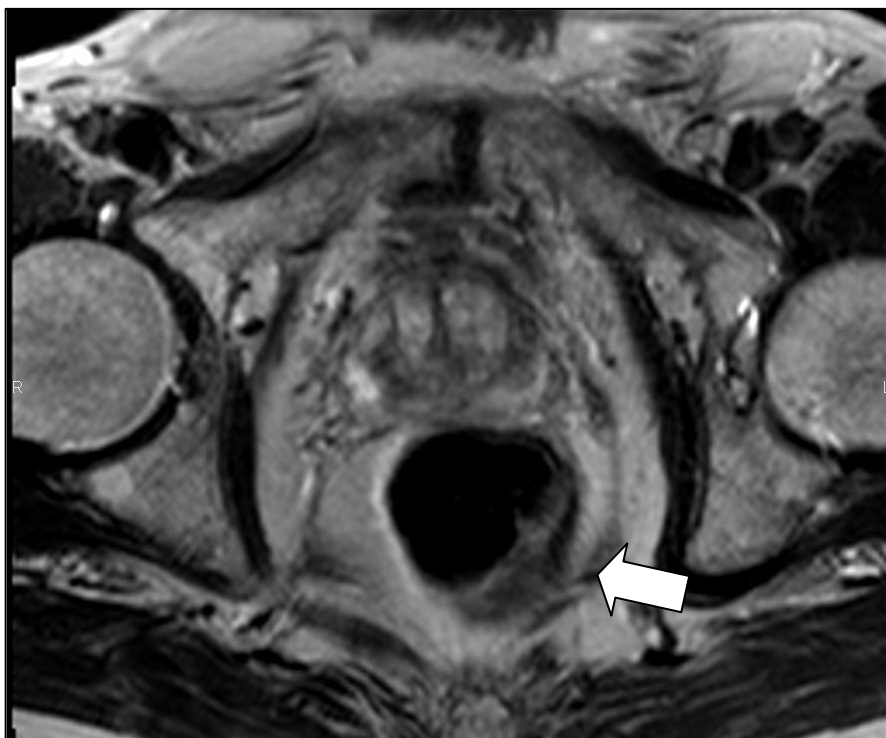
A

B

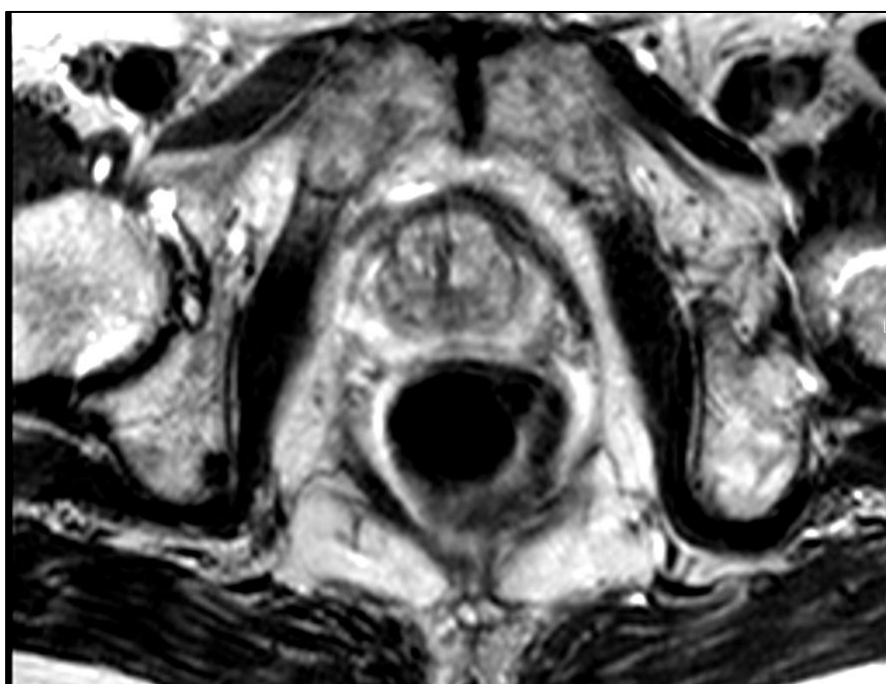
Ilustración 10. Figura 4:

Infiltración por tejido difuso hiperintenso (patrón morfológico D) asociado con invasión tumoral. Imágenes potenciadas en T2. (a) La imagen previa a la quimiorradiación muestra tejido hiperintenso (comparado con el músculo) invadiendo la fascia mesorrectal (flecha).

(b) La imagen tras quimiorradiación muestra que la infiltración por tejido hiperintenso difuso en la fascia mesorrectal está todavía presente. La anatomía patológica demostró que persistían restos groseros de tumor residual.



A



B

Tabla 7: Patrones morfológicos tisulares identificados combinando los estudios pre y post quimiorradiación de resonancia magnética versus hallazgos histológicos de invasión tumoral de la fascia mesorrectal.

	Hallazgos	
	Invasión tumoral	No invasión tumoral
Cambios tisulares en el estudio de RM		
Patrón A: Distancia de grasa >2mm	0	4
Patrón B: Espiculaciones	0	24
Patrón C: Infiltración difusa hipointensa "fibrótica"	23	35
Patrón D: Infiltración difusa iso/hiperintensa	21	2

Nota: Los datos suponen el número de patrones morfológicos específicos identificados en cuadrantes individuales de fascia mesorrectal de todo el grupo de 70 pacientes.

Tabla 8: Aplicación de criterios morfológicos en estudios de resonancia magnética para la predicción de invasión tumoral de la fascia mesorrectal aplicado paciente por paciente con diferentes puntos de corte.

	Nivel de corte 1	Nivel de corte 2
Parámetros		
Sensibilidad (%)	100 (33/33)	47 (15/33)
Especificidad (%)	35 (13/37)	94 (35/37)
PPV (%)	58 (33/57)	88 (15/17)
NPV (%)	100 (13/13)	67 (36/53)

Nota: los datos incluidos entre paréntesis son datos en bruto. El área bajo la curva para la aplicación global de criterios morfológicos en estudios de resonancia magnética para predecir la invasión tumoral de la fascia mesorrectal fue cero. 80 (95% de intervalo de confianza: 0.69-0.90)

DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la utilidad de la resonancia magnética post-quimiorradiación para predecir la invasión de la fascia mesorrectal.

Se encontró un área bajo la curva relativamente alta (0,81-0,82), alta sensibilidad y valor predictivo negativo (ambos 100%) para los dos observadores. Además, los resultados mostraron una especificidad (32-59%) y valor predictivo positivo (57-68%) moderados.

La principal dificultad a la hora de evaluar los estudios de resonancia magnética post quimiorradiación es valorar la invasión tumoral de la fascia mesorrectal por parte del tejido fibrótico hipointenso difuso en el área en donde inicialmente estaba presente tejido tumoral, un hecho que se aprecia en más del 50% de los pacientes. En uno de cada tres cuadrantes, este tejido fibrótico identificado en el estudio de resonancia magnética mostró infiltración tumoral en el examen histológico. El tumor residual incluido en estas áreas fibróticas está a menudo confinado a pequeños restos tumorales que están más allá del nivel de detección de la resonancia magnética [142]. Así, es virtualmente imposible diferenciar estas áreas de zonas completamente libres de tumor.

No existe mucha experiencia en otros estudios que hayan sido capaces de responder a la cuestión respecto a la capacidad de la resonancia magnética de predecir la invasión de la fascia mesorrectal tras largos periodos de quimiorradiación [143-145]. No obstante, existen varios artículos que intenta predecir el estadio T en resonancia magnética tras

el tratamiento neoadyuvante. La precisión de estos estudios ronda el 47 - 53%, confirmando la capacidad limitada de la resonancia magnética tras tratamiento neoadyuvante para ayudar a diferenciar entre tumor y tejido fibrótico de inflamación radiactiva.

La valoración del observador de mayor experiencia resultó generalmente libre de las limitaciones de la resonancia magnética en el despistaje de tumor residual en los cambios fibróticos difusos hipointensos y situó el nivel de corte de tal manera que se minimizó el número de hallazgos falsos negativos, a expensas de muchos falsos positivos. Desde un punto de vista clínico, el sobrestadaje de la enfermedad es mucho más aceptable que el infraestadaje por cuanto este último puede llevar a resecciones incompletas con un alto riesgo, inaceptable, de recurrencia tumoral [146].

Se identificó una concordancia interobservador ($Kappa = 0.38$) entre dos observadores con cierta experiencia, lo cual implica una dificultad sustancial interpretando las imágenes de resonancia magnética tras quimiorradiación. Esto es un reflejo de la pérdida de uniformidad respecto a los criterios de imagen de resonancia magnética para definir la invasión tumoral de la fascia mesorrectal. La aplicación de criterios de resonancia magnética para dar uniformidad en base del análisis de los cambios morfológicos en el tejido no mejoró los resultados en cuanto al estadaje comparado con la evaluación subjetiva de ambos observadores ($P = 0.73-0.76$)

Se encontraron datos de sobrestadiaje sustanciales en el 34% (24 de los 70) de los pacientes cuando se situó el nivel de corte de tal manera que se aceptaba que no existiera infraestadiaje. Por otro lado, existió un muy importante infraestadiaje de hasta el 25% (17 de los 70) cuando se escogió un nivel de corte más conservador para considerar casos de tejido fibrótico difuso como negativos para afectación de la fascia mesorrectal.

Independientemente de los problemas de la resonancia magnética en la interpretación de fibrosis tras quimiorradioterapia se identificaron algunos patrones morfológicos específicos de utilidad. La presencia de tejido iso o hiperintenso difuso respecto a la fascia mesorrectal en la resonancia se asoció con invasión tumoral en el examen histológico en el 90% (21 de 23 de los cuadrantes en los cuales se observó este patrón). Por otra parte, cuando se apreciaron espiculaciones tras quimiorradiación o estas se observaron de forma combinada en los estudios pre y post quimiorradiación, este hallazgo se asoció siempre con ausencia de tumor en la fascia mesorrectal en el examen histológico. Se advirtió que en algunos de estos pacientes, la invasión inicial del tumor de la fascia mesorrectal antes de la quimiorradiación fue dudosa, apreciándose que en algunos pacientes el tumor estaba, hablando con propiedad, más próximo a la fascia que invadiéndola [147].

Cuando se considera los resultados del estudio, se debe tener en cuenta que el diseño del mismo planteó varias limitaciones.

En primer lugar, aunque el "gold standard" del estudio se basó en el análisis combinado de los informes anatomopatológicos y quirúrgicos, pueden aparecer imprecisiones dado el carácter retrospectivo de este estudio.

En segundo lugar, es posible que exista un sesgo de selección dada la inclusión de pacientes no consecutivos y la exclusión de hallazgos en algunos cuadrantes en los estudios de resonancia magnética para los cuales no se pudo reconstruir una referencia anatomopatológica válida. Éste hecho ocurrió, en cualquier caso, en sólo una minoría de cuadrantes. En cualquier caso, es posible que esto no haya influido sustancialmente en los hallazgos principales.

La tercera limitación fue el tiempo observado entre los exámenes con resonancia magnética tras quimiorradiación y la resección. En este periodo, con una media de 24 días, una posterior regresión del tumor es un hecho que habitualmente puede ocurrir y teóricamente esto debería ser tenido en cuenta para algunos de los errores que principalmente ocurrieron en la interpretación de las áreas de fibrosis [148].

Más allá, el protocolo de resonancia magnética podría ser problema de debate. En algunos estudios se han demostrado que las secuencias potenciadas en T1 con gadolinio no tienen un valor adicional en asegurar la invasión de la fascia mesorrectal en pacientes con cáncer rectal no

irradiado, por lo que este tipo de secuencias fue omitido en el estudio estandarizado en nuestro departamento [147]. El uso de secuencias dinámicas tras la administración de contraste ha demostrado ser útil en otras aplicaciones como puede ser diferenciar tumor (recurrencias) de tejido benigno (postoperatorio) aplicando medidas que correlacionen tiempo y valores de intensidad o bien índices de perfusión [149, 150]. En cualquier caso sigue siendo cuestionable que podrían haber ofrecido estas técnicas a la hora de resolver el principal problema de nuestro estudio: la detección de pequeñas áreas de tumor dentro de tejidos fibróticos, pobremente particularizados. A este respecto, la tomografía de emisión de positrones (PET) sufre de la misma limitación, tal y como se ha demostrado en publicaciones que no confirman aumento del trazador utilizado en la mayoría de los tumores respondedores, con pequeñas áreas de afectación tumoral residual [151]. Adicionalmente, el aumento en la captación de ^{18}F -FDG en zonas no tumorales con tejido inflamatorio tras la terapia neoadyuvante podría llevar a errores de interpretación.

Así, la detección por imagen de pequeñas cantidades de tumor viable, si en algún momento va a ser posible con gran calidad, será por medio de avances en el campo de la imagen molecular de la mano del PET o la resonancia magnética.

Cuando se consideran las limitaciones de la interpretación de las resonancias magnéticas post quimiorradiación en los estudios de

imagen, es lógico plantearse su utilidad. Muchos cirujanos escogerán resecar el área tumoral descrita inicialmente, teniendo más o menos en cuenta la cantidad de respuesta. En el momento actual, aún no está claro cuándo es seguro realizar resecciones más conservadoras en base a los hallazgos de los estudios de imagen que evalúan la respuesta a un tratamiento neoadyuvante y, yendo más allá, probablemente no se tiene demasiado en cuenta en la evolución global del paciente los hallazgos de la resonancia magnética post quimiorradiación. En cualquier caso, con mejores respuestas y mejores métodos de imagen, la cirugía se verá forzada a replantearse esta estrategia. Hoy en día, incluso con nuestras limitaciones, es innegable la utilidad de la resonancia magnética tras un tratamiento neoadyuvante y si resulta útil para el cirujano de cara a saber qué puede esperar de su evolución ocasionalmente; por ejemplo, en pacientes con una buena respuesta plantearse una resección más conservadora como posibilidad. Así, una resección a lo largo de la fascia mesorrectal (cirugía de excisión total mesorrectal) está tipificada y sería perfectamente planteable a priori cuando se aprecian espiculaciones "fibróticas" en estudios de resonancia postquimiorradiación. Está claro que cuando se aprecie infiltraciones tumorales difusas bien iso o bien hiperintensas en el estudio de resonancia, será necesaria una resección global de todo el área. Quizá sea de más importancia a este respecto el hecho de que el estudio con resonancia puede alertar al cirujano y cambiar el plan quirúrgico en caso de regresión tumoral tras una terapia

neoadyuvante. En los patrones más comúnmente observados de infiltración tisular intensa de aspecto "fibrótico" sigue siendo difícil la interpretación. Será necesario informar al cirujano de los cambios que se aprecian respecto a la fascia mesorrectal (un tercio de los pacientes valorados en nuestro estudio) correspondiéndole a él ponderar el beneficio de un abordaje quirúrgico menos agresivo frente a un borde de resección potencialmente libre.

En la actualidad es imprescindible la toma de decisiones en los pacientes con cáncer rectal en un ámbito interdisciplinario, dado el desarrollo en los últimos años de nuevos conocimientos en cuanto al diagnóstico, manejo y tratamiento de esta entidad. En sinergismo con esto, se hace imprescindible contar con nuevas herramientas en el campo de las imágenes que permitan establecer con mayor precisión la estadificación inicial de la enfermedad como así también los cambios producidos post-neoadyuvancia. Esto permitiría, por ejemplo, una conducta expectante en pacientes con lesiones distales y buena respuesta a la neoadyuvancia, alcanzando de esta forma una mejor calidad de vida debido a la preservación del aparato esfinteriano.

Con los nuevos esquemas de neoadyuvancia, la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cancer de recto se sitúa hoy entre el 20% y el 30%, siendo el porcentaje de infraestadiaje aproximadamente del 60% según las series. Habr-Gama y col [152] han reportado el seguimiento de grupos de pacientes con

cáncer rectal con respuesta clínica completa post-neoadyuvancia mostrando excelentes resultados a largo plazo.

Por otro lado, va ganando terreno en los últimos años la conducta expectante de ver y esperar (wait and see) en aquellos pacientes portadores de tumores del recto inferior con respuesta clínica completa post-neoadyuvancia, obteniendo similares resultados a los observados en pacientes con carcinomas anales.

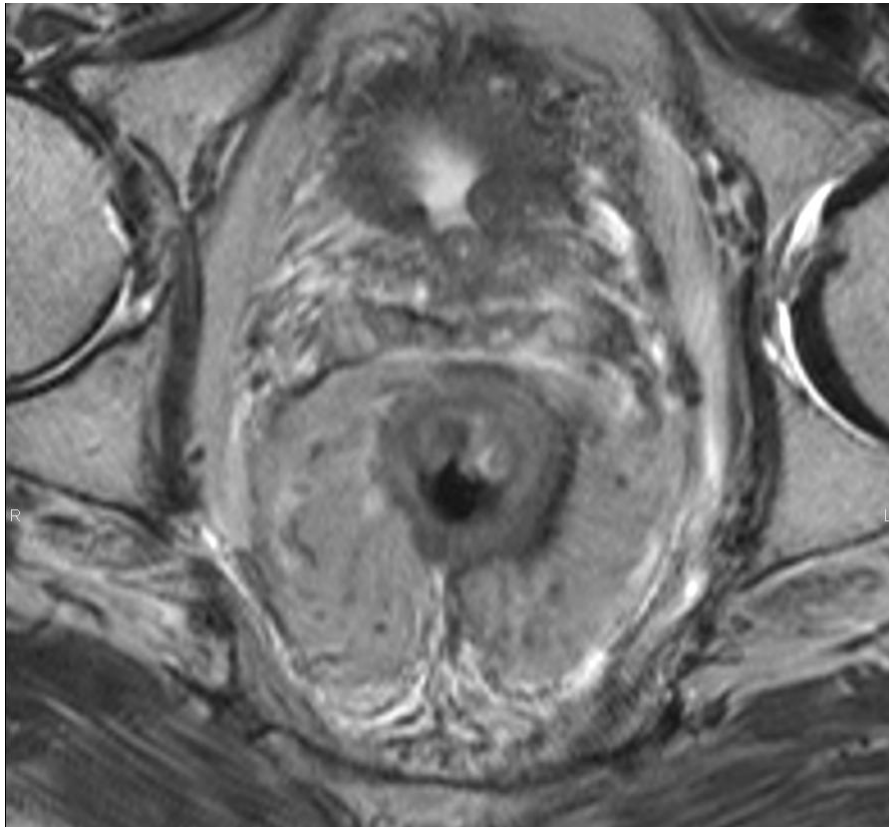
En los últimos años, la RM se ha establecido como una herramienta fundamental en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con cáncer rectal, especialmente en aquellos casos con tumores avanzados. Esto es debido fundamentalmente a su alto poder de discriminación tisular con el desarrollo de nuevas técnicas de alta resolución. Si bien la RM permite reconocer las lesiones tumorales, evaluar su extensión al mesorrecto y el compromiso de la fascia mesorrectal, también presenta no obstante limitaciones en cuanto al poder de diferenciar tumor residual de fibrosis postneoadyuvancia. Existen algunas publicaciones que avalan este concepto, por ejemplo, el trabajo publicado por Maretto y col, quienes concluyen que la RM convencional no debería ser utilizada como predictor de respuesta tumoral post-neoadyuvancia en pacientes con cáncer rectal [153].

En esta dirección, y con el fin de suplir la debilidad de la RM, ha emergido en los últimos años la RM-Difusión como una herramienta útil

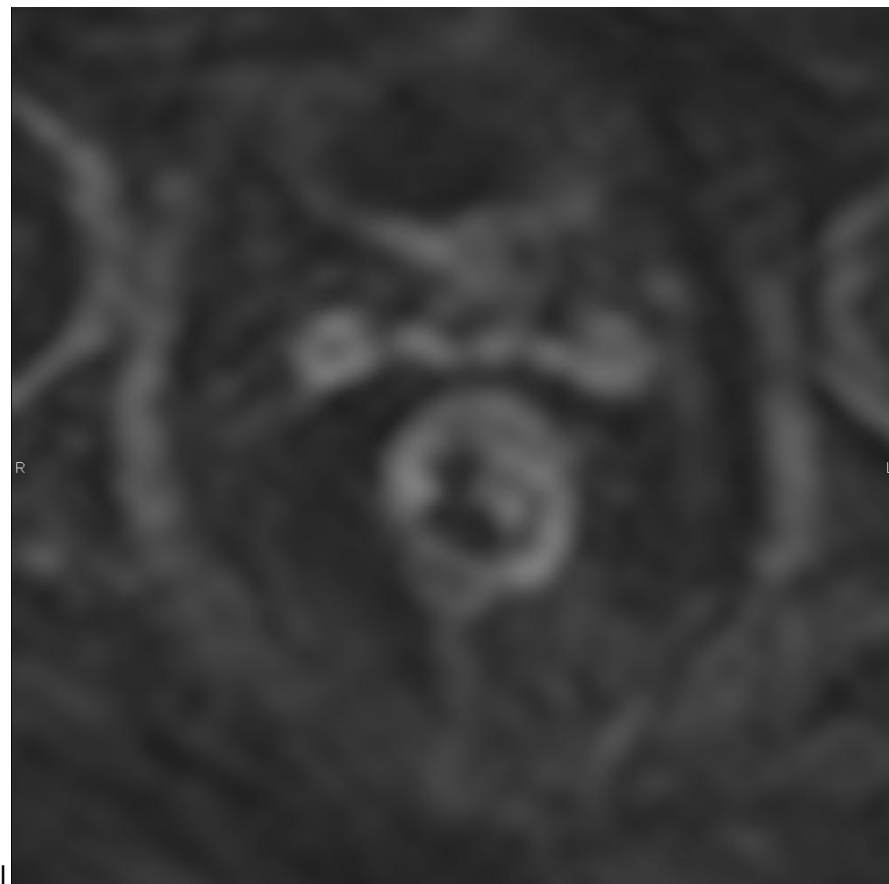
dado que posibilitaría monitorear la respuesta tumoral, permitiendo así diferenciar tumor viable de fibrosis en pacientes con cáncer rectal avanzado tratados con QRT. Dentro de sus ventajas mencionamos la de ser una técnica no invasiva, que no emplea radiación ionizante ni requiere el uso de material de contraste endovenoso. Otra ventaja de la RM-Difusión es que demanda un mínimo tiempo adicional al protocolo habitual de estudio.

El principio en que se basa la RMD se centra en su capacidad para evaluar los cambios en la difusión de las moléculas de agua dentro del tejido tumoral, lo cual es un hecho dinámico que cambia durante el transcurso de la neoadyuvancia.

Dentro de las ventajas y aporte de esta nueva técnica al conocimiento y práctica médica diaria, se menciona su potencial capacidad de predecir la respuesta tumoral en forma no invasiva, hecho que evitaría la realización de biopsias u otros procedimientos invasivos innecesarios. Por este motivo creemos que su mayor utilidad radicaría en el seguimiento de aquellos pacientes con cáncer rectal con respuesta clínica completa post-neoadyuvancia, dado que un examen de RM-Difusión orientativo de respuesta patológica completa permitiría mantener una conducta expectante. Por otro lado, brindaría la posibilidad de realizar biopsias dirigidas y más precisas, a fin de confirmar el diagnóstico en aquellos casos en que se pusiera en evidencia sectores sugestivos de una posible persistencia tumoral.



A.



B.

(A) T2 Axial. Se evidencia engrosamiento concéntrico de la pared rectal con un tracto hipointenso que se proyecta posteriormente traccionando de la fascia mesorrectal. La secuencia de difusión (B) no demuestra una clara restricción de dicha banda que sugiera hiper celularidad, a diferencia del contorno rectal.

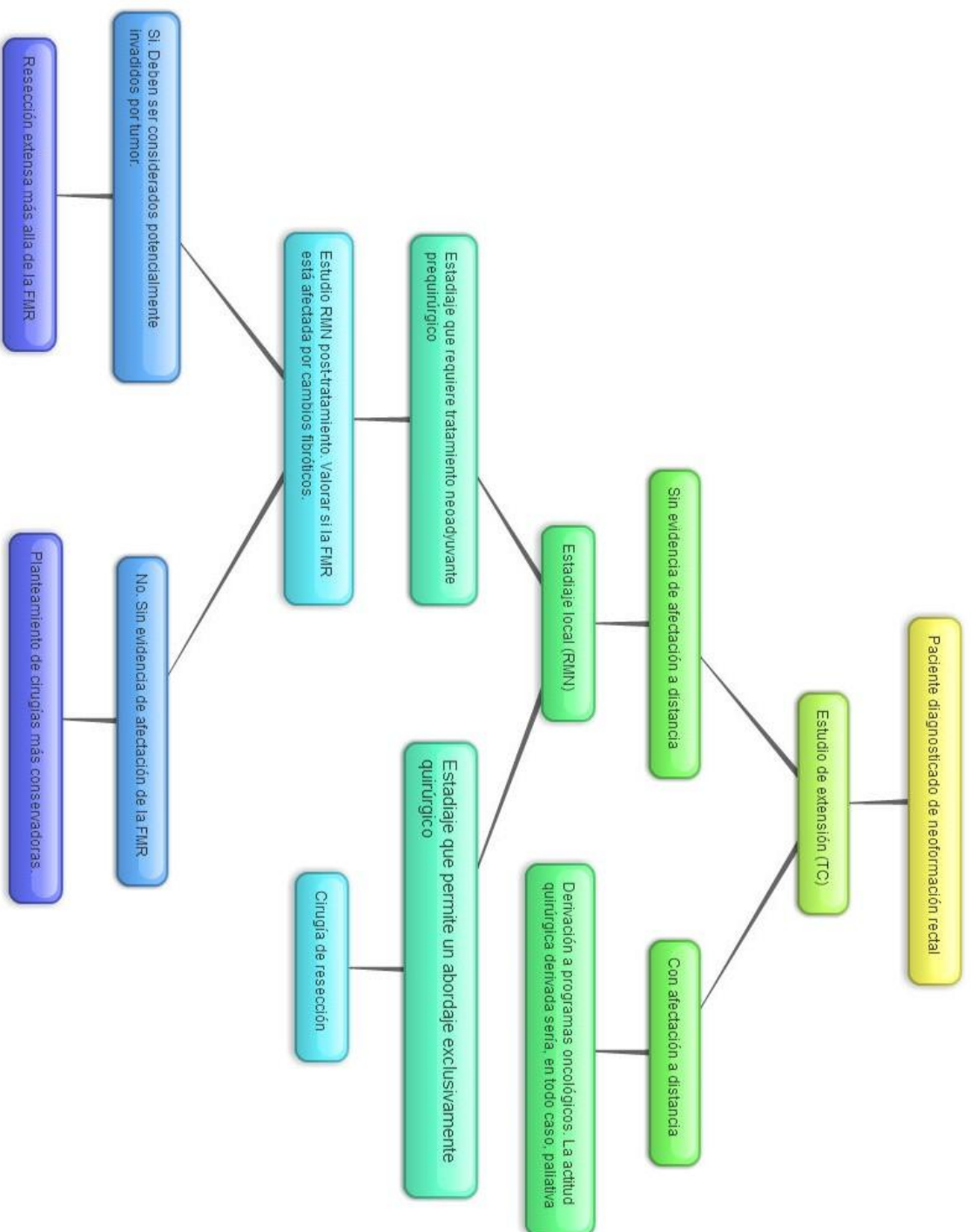
CONCLUSIONES

1. La RM post quimiorradiación mostró una substancial sobreestadificación de la invasión tumoral de la fascia mesorrectal respecto a los hallazgos histológicos.
2. En la mayoría de los pacientes sobre-estadiados se identificó un tejido hipointenso difuso en la FMR en el estudio de imagen que correspondió histológicamente con áreas de fibrosis libres de tumor
3. Se identificó una concordancia interobservador ($Kappa = 0.38$) entre dos observadores con cierta experiencia, lo cual implica una dificultad sustancial interpretando las imágenes de resonancia magnética tras quimiorradiación.
4. Pese a todo, se observaron algunos patrones morfológicos específicos de utilidad. La presencia de tejido iso o hiperintenso difuso respecto a la fascia mesorrectal en la resonancia se asoció con invasión tumoral en el examen histológico en el 90% de los casos.

5. Existe un importante infraestadiaje de hasta el 25% cuando se escoge un nivel de corte más conservador para considerar casos de tejido fibrótico difuso como negativos para afectación de la fascia mesorrectal.
6. Será necesario informar al cirujano de los cambios que se aprecian respecto a la fascia mesorrectal (un tercio de los pacientes valorados en nuestro estudio) correspondiéndole a él ponderar el beneficio de un abordaje quirúrgico menos agresivo frente a un borde de resección potencialmente libre.
7. La detección por imagen de pequeñas cantidades de tumor viable, si en algún momento va a ser posible con gran calidad, será por medio de avances en el campo de la imagen molecular de la mano del PET o la resonancia magnética.
8. La RM-Difusión ha surgido en los últimos años como una herramienta útil dado que posibilitaría monitorizar la respuesta tumoral, permitiendo así diferenciar tumor viable de fibrosis en pacientes con cáncer rectal avanzado tratados con QRT.

REFLEXIONES FINALES – PROPUESTA DE INTEGRACIÓN DE LA RM
EN EL MANEJO DIAGNOSTICO DEL CANCER RECTAL

- La resonancia magnética ha demostrado una gran utilidad en el manejo diagnóstico del cáncer rectal. No obstante, existe una gran dificultad en la valoración de las imágenes una vez que el paciente ha recibido tratamientos complementarios (quimio y radioterapia).
- La imagen con resonancia magnética en pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante (post quimiorradiación) tiene una moderada utilidad (sensibilidad 100% y, especificidad 32 - 59%) para predecir la invasión tumoral de la fascia mesorrectal, lo cual está relacionado de forma directa en la limitación en los estudios de resonancia en diferenciar cambios "fibróticos" difusos que escondan pequeños focos tumorales frente a áreas completamente libres de tumor en un contexto de fibrosis. Así, las áreas fibróticas debieran ser consideradas como potencialmente invadidas.
- En el futuro, la aparición de nuevas secuencias en técnicas de resonancia magnética (como las secuencias de difusión, que informan de posibles zonas de hipercelularidad) podrán ayudar a detectar la persistencia o nueva aparición de focos tumorales incluso en el contexto de cambios post quimio y radioterapia.



- Son necesarios nuevos estudios, con series más amplias y homogéneas, que permitan una mejor caracterización de los cambios morfológicos “cicatriciales” que se presentan tras los tratamientos neoadyuvantes e incorporar otras técnicas de imagen que ayuden a diferenciar a estos de las zonas potencialmente invadidas. La especificidad de las secuencias convencionales de resonancia (al menos la demostrada en nuestra serie) hace necesaria la incorporación de nuevas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.<http://surveillance.cancer.gov/statistics>)and(http://seer.cancer.gov/fatstats/htm/inc_colorect.html).
- 2.Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33.
- 3.Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1999; 42:741.
- 4.Staszewski J, Haenszel W. Cancer mortality among the Polish-born in the United States. J Natl Cancer Inst 1965; 35:291.
- 5.Kune S, Kune GA, Watson L. The Melbourne colorectal cancer study: incidence findings by age, sex, site, migrants and religion. Int J Epidemiol 1986; 15:483.
- 6.Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. CA Cancer J Clin 1998; 48:6.
- 7.Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. Cancer 1997; 80:193.
- 8.Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. Br J Surg 1998; 85:246.
- 9.Fleshner P, Slater G, Aufses AH Jr. Age and sex distribution of patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1989; 32:107.
10. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994; 331:1669.
11. Burt RW, Bishop DT, Cannon LA, et al. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. N Engl J Med 1985; 312:1540.
12. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA:Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst 1997; 89:948-955.

13. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman DL, Giovannucci EL: Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle- age US men. *Causes Control* 2000; 11:579-88.
14. Mc Keown-Eyssen GE, Toronto Polyp Prevention Group: Insulin resistance and the risk of colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:235.
15. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al: Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1147-1154.
16. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:483.
17. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998; 148:761.
18. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664.
19. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:516S.
20. Caderni G, Palli D, Lancioni L, et al. Dietary determinants of colorectal proliferation in the normal mucosa of subjects with previous colon adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:219.
21. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916.
22. Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993; 73:13.
23. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8:215.

24. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340:169.
25. Planck M, Anderson H, Bladstrom A, Moller T, Wenngren E, Olsson H: Increased cancer risk in offspring of women with colorectal carcinoma: A Swedish register-based cohort study. *Cancer* 2000; 89:741-749.
26. Potter JD: Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:127.
27. Willett WC: Diet and cancer. One view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:3-8.
28. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: A randomized double blinded placebo controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1307.
29. Bergsma-Kadijk JA, Van't Veer P, Kampman E, Burema J: Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology* 1996; 7: 590-597.
30. Martínez ME, Willett WC: Calcium, vitamin D, and colorectal cancer. A review of epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:163-168.
31. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:915.
32. Seitz HK, Simanowski UA, Garzon FT, et al. Possible role of acetaldehyde in ethanol-related rectal cocarcinogenesis in the rat. *Gastroenterology* 1990; 98:406.
33. Kikendall JW, Bowen PE, Burgess MB, et al. Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology* 1989; 97:660.

34. Rosenberg L, Werler MM, Palmer JR, et al. The risks of cancers of the colon and rectum in relation to coffee consumption. *Am J Epidemiol* 1989; 130:895.
35. Hartman TJ, Tangrea JA, Pietinen P, et al. Tea and coffee consumption and risk of colon and rectal cancer in middle-aged Finnish men. *Nutr Cancer* 1998; 31:41.
36. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121:241.
37. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333:609.
38. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1593.
39. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998; 82:2326.
40. Volgestein B, Feron E, Hamilton S, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525-532.
41. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancer. *Science* 1990; 247:49-56.
42. Fearon E, Volgestein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-767.
43. Lengauer C, Kinzler KW, Volgestein B: Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997; 386:623-627.
44. Bodmer WR, Bailey DJ, Bodmer J, et al. Localization of the gene for familial adenomatosis poliposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328:614-616.
45. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17:79.

46. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75:951.
47. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331:1694.
48. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839.
49. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colorectal cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-92.
50. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991 May;34(5):424-5.
51. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1453
52. Burt RW. Colon Cancer Screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-53.
53. Brown SR, Finan PJ, Hall NR, Bishop DT: Incidence of DNA replication errors in patients with multiple primary cancers. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:765.
54. Haigies KM, Caya JG, Reichelderfer M, Dove WF: Intestinal adenomas can develop with a stable karyotype and stable microsatellites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8927-31.
55. Mann B, Gelos M, Siedow A, et al: Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1603-1608.
56. Keino-Masu K, Masu M, Itinck L, et al. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a natriuretic receptor. *Cell* 1996; 87:175-185.
57. Miyaki M, Iijima T, Komishi M, et al: Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastases. *Oncogene* 1999; 18:3098-3103.

58. Hamamoto T, Beppa H, Okada H, et al. Compound disruption of Smad2 accelerated malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62:5955-61.
59. Dietrich WF, Lander ES, Smith JS, et al. Genetic identification of Mom-1, a major modifier locus affecting Min-induced intestinal neoplasia in the mouse. *Cell* 1993; 75:631-639.
60. Hawkins NJ, Bariol C, Ward RL: The serrated neoplasia pathway. *Pathology* 2002; 34:548-555.
61. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Deggett BA: Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123:862-876.
62. Chan TL, Zhao W, Cancer Genome Project, Leung SY, Yuen ST: BRAF&KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenoma. *Cancer Res* 2003; 63:4878-4881.
63. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993; 13:355.
64. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.
65. William F.R, Nader H, Philip D, Alfred M.C. "Cáncer de Recto". En: *Oncología Clínica*. 3ªed. Elsevier España, 2005.1943-1965.
66. Bailey HR, et al: Local excision of carcinoma of the rectum for cure. *Surgery* 1992; 111(5):555-561.
67. Taylor RH, Hay JH, Larsson SN: Transanal local excision of selected low rectal cancer. *Am J Surg* 1998; 175(5):360-363.
68. Compton CC. *Surgical pathology of colorectal cancer*. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247.
69. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1196.

70. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2002:113.
71. Astler VB, Coller FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139-846.
72. Mac Donald JS: Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:202-219.
73. Glaser F, Schlag P, Herfarth C: Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77(8):883-887.
74. Solomon MJ, McLeod RS: Endoluminal transrectal ultrasonography: Accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(2):200-205.
75. Kim NK, et al: Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(6):770-775.
76. Durdey P, Williams NS: Pre-operative evaluation of patients with low rectal carcinoma. *World J Surg* 1992; 16 (3):430-436.
77. Haggit R, et al: Prognostic Factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328.
78. Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology*, 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996, pp 754-799.
79. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.
80. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance [Discussion]. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:143; 154.

81. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896.
82. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:55.
83. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg E.K, Van de Velde CJH, Krieken JHJM. Circumferencial margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:350-7.
84. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1189.
85. De Bruine AP, Wiggers T, Beek C, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. *Int J Cancer* 1993; 54:765.
86. Palma P, Freudenberg S, Samel S, Post S. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. *Colorectal Dis.* 2004 Sep;6(5):350-5.
87. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis colon Rectum.* 43 (8): 1064-1071; 2000.
88. Palma P, Horisberger K, Joos A, Rothenhoefer S, Willeke F, Post S. Local Escisión of Early Rectal Cancer: Is Transanal Endoscopic Microsurgery an Alternative to Radical Surgery. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 Mar; 101(3):172-8.
89. Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum.* 2006 Oct;49(10):1492-506; discussion 1500-5.

90. Head RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479-1482.
91. Havenga K, et al. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182(6):495-502.
92. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181:335.
93. Kapiteijn E, Marijne CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638.
94. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21; 351(17):1731-40.
95. De Haas-Kock DF, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(6):781-785.
96. Ng IO, et al. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993; 71(6):1972-1976.
97. Hanna NN, et al. Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4):506-512.
98. Pikarsky AJ, et al. Laparoscopic total mesorectal excision. *Surg Endosc* 2002; 16(4):558-562.
99. Scheidbach H, et al: Laparoscopic abdominoperineal resection and anterior resection with curative intent for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2002;16(1):7-13.
100. Williams NS: The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br JSurg* 1984;71(8):575-581.

101. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T: Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76(3):388-392.
102. Vernava AM3rd, et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175(4):333-336.
103. Rider WD, et al. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: Report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977; 20(4):335-338.
104. Stearns MW Jr, et al. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138(4):584-586.
105. Higgins GA, et al. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986; 58(2):352-359.
106. Gerard A, et al. preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606-614
107. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980.
108. Camma C, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284(8):1008-1015.
109. Chen ET, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):169-175.
110. Janjan NA, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51(2):153-160.
111. Kaminsky-Forrett MC, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable

T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5):935-941.

112. Mohiuddin M, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4):1075-1080.

113. Onaitis MW, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(10):801-806.

114. Ahmad NR, MarksG, Mohiuddin M: High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(4):773-778.

115. Mohiuddin M, et al: Reirradiation for rectal cancer and surgical resection after ultra high doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(5):1159-1163.

116. Mohiuddin M, et al: Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):883-888.

117. Frykholm G, GlimeliusB, Pahlman L: Preoperative irradiation with and without chemotherapy (MLF) in the treatment of primarily nonresectable adenocarcinoma of the rectum. Results from two consecutive studies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(11):1535-1541.

118. Minsky BD, et al. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(6):1409-1416.

119. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM, et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:888.

120. Pahlman L, Glimelius B: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211(2):187-195.
121. Lee JH, et al. Randomized train of postoperative adjuvant therapy in stage Ily III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1751-1758.
122. Francois Y, et al: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer. The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396.
123. Cummings BJ, et al. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26(1):30-36.
124. Holyoke ED: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312(23):1465-1472.
125. Douglass HO Jr, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315 (20).
126. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444-1450.
127. Wolmark N, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project Protocol r-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(5):388-396.
128. O'Connell MJ, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331(8):502-507.
129. Tepper JE, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1744-1750.

130. Rodel C, Anorld D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2008;70(4)1081-1086.
131. August DA, ottow RT, Sugarbaker PH: Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3(4):303-324.
132. Saltz L, Raben D, Minsky BD, et al. Rectal cancer: presentation with metastatic and locally advanced disease. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. *Radiology* 2000;[Suppl 215]:1491.
133. Matheme H, et al: Prognosis after surgery in patients with incurable rectal cáncer: A population-based study. *BrJ Surg* 1996; 83(8):1116-1120.
134. Assersohn L, et al: Influence of metastatic site asa an additional predictor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *Br j Cancer* 1999;79(11-12):1800-1805.
135. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1974; 22(3):277-281.
136. Nagtegaal ID, Manjnen CA, Kranenbarg EK, et a.l Circumferential margin involvement is still an important predictor al local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two rnillimeters is the limit.*Am J Surg Pathol* 2002; 26(3):350-357.
137. Bissett IR Fernando CC, Hough DM, et al Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Vis Colon Rectum* 2001; 44(21:259-265.
138. Beets- Tan RG, Beets GL, Vllegen RE el al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357(9255):497-504.
139. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D; Royal Marsden Hospital, Colorectal Cancer Network. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment

strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? Br J Cancer 2006;94(3):351-7.

140. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26(2):303-12.

141. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A; Norwegian Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. Br J Surg 2009;96(11):1348-57

142. Beets-Tan R, Beets G, Borstlap A, et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high resolution MRI. Abdom Imaging 2000;25:533-541.

143. Kuo L, Chern M, Tsou M, et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. Dis Colon Rectum 2005;48:23-28.

144. Hoffmann K, Rau B, Wust P, et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. Coloproctology 2002;24:253-261.

145. Chen C, Lee R, Lin J, et al. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? Dis Colon Rectum 2004;48:722-728.

146. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. J Surg Oncol 2005;90:20-25.

147. Vliegen R, Beets G, von Meyenfeldt M, et al. Rectal cancer-MR imaging in local staging: is gadolinium-based contrast material helpful? Radiology 2005;234:179-188.

148. Moore H, Gittleman A, Minsky B, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative

combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286.

149. Toricelli P, Pecchi A, Luppi G, et al. Gadolinium-enhanced MRI with dynamic evaluation in diagnosing the local recurrence of rectal cancer. *Abdom Imaging* 2003;28:19-27.

150. Rudisch A, Kremser C, Judmaier W, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a non-invasive method to evaluate significant differences between malignant and normal tissue. *Eur J Radiol* 2005;53:514-519.

151. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004;58:451-457.

152. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717.

153. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, Mescoli C, Belluco E, Burzi S, Rugge M, Muzzio PC, Nittii D. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:455-461.

Indice de tablas, ilustraciones y diagramas

TABLAS:

1. Etiología del cáncer de colon: Factores ambientales, pag. 16
2. Correspondencia entre Clasificación Astler-Coller y Dukes, pag. 29
3. Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio frente al postoperatorio, pag. 49
4. Comparativa entre modalidades terapéuticas y supervivencia, pag. 51
5. Predicción de invasión de la fascia mesorrectal entre distintos observadores, pag. 98
6. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de distintos observadores, pag. 99
7. Patrones morfológicos en RM vs. Hallazgos histológicos, pag. 107
8. Aplicación de criterios morfológicos y predicción de invasión tumoral de la fascia mesorrectal, pag. 108

ILUSTRACIONES:

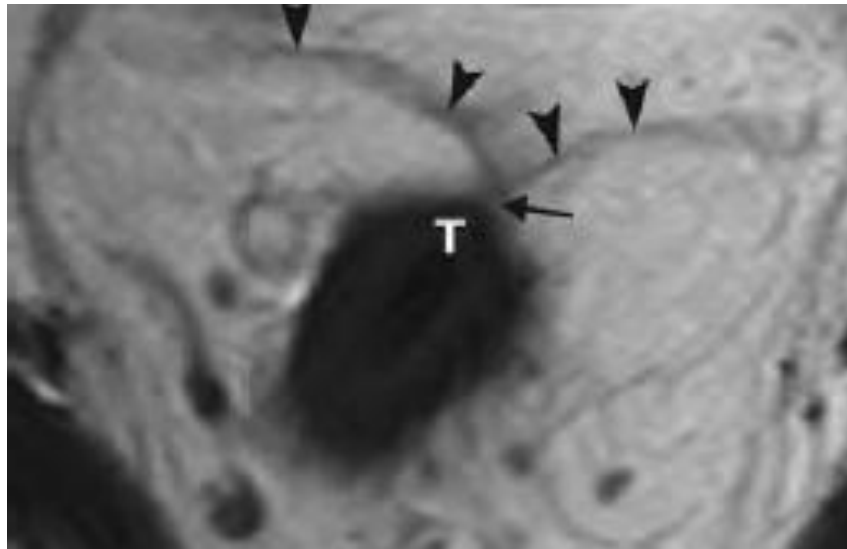
1. Clasificación Astler-Coller, pag. 26
2. Resección mesorrectal total, pag.44
3. Corte sagital del recto y estructuras pélvicas del varón en secuencia potenciada en T2, pag. 60
4. Esquema pelvis de varón y excisión mesorrectal total, corte axial, pag. 63
5. Anatomía básica del recto. Corte axial T2 y correspondencia anatómica, pag. 64
6. Corte axial T2 del recto. Fascia mesorrectal, pag. 65
7. Patrones morfológicos, figura 1, pag. 103
8. Patrones morfológicos, figura 2, pag. 104
9. Patrones morfológicos, figura 3, pag. 105
10. Patrones morfológicos, figura 4, pag. 106

DIAGRAMAS:

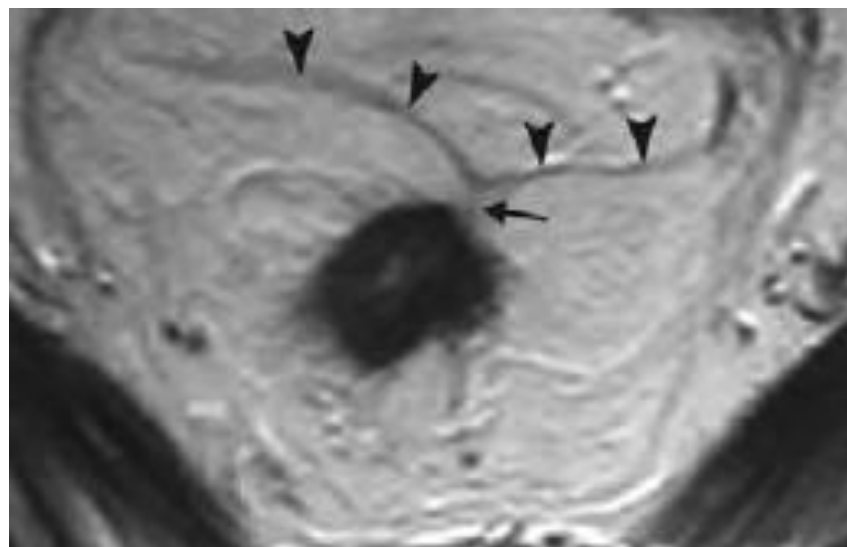
1. Criterios de inclusión, pag. 81
2. Diseño del estudio. Fase 1, pag. 90
3. Diseño del estudio. Fase 2, pag. 91
4. Propuesta de integración de la RMN en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer rectal, pag. 128

ANEXO: Casos ejemplo que ilustran la dificultad en la interpretación de los hallazgos mediante RM en la valoración de los cambios fibróticos post neoadyuvancia.

Caso 1:



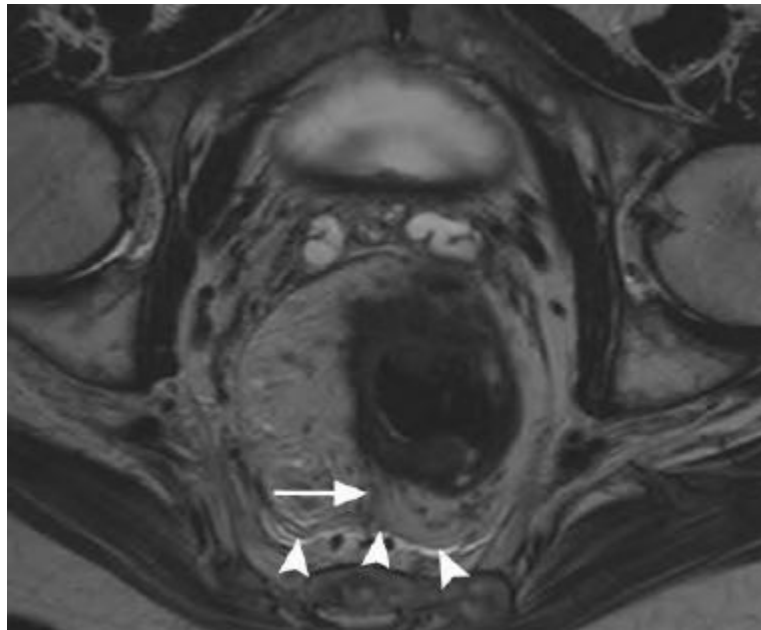
Estudio pre QRT



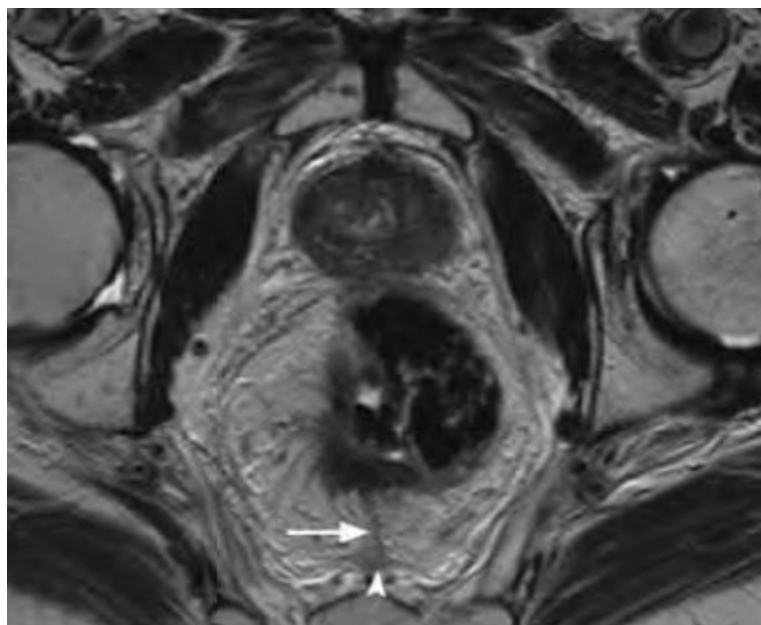
Estudio post QRT

La imagen pre QRT muestra espiculaciones (flechas) que alcanzan una fascia mesorrectal mínimamente engrosada y retraída (T=tumor). En la imagen post QRT se aprecia que estas espiculaciones permanecen sin cambios, identificándose una significativa reducción del tumor. La anatomía patológica no evidenció restos tumorales en las espiculaciones fibróticas.

Caso 2:



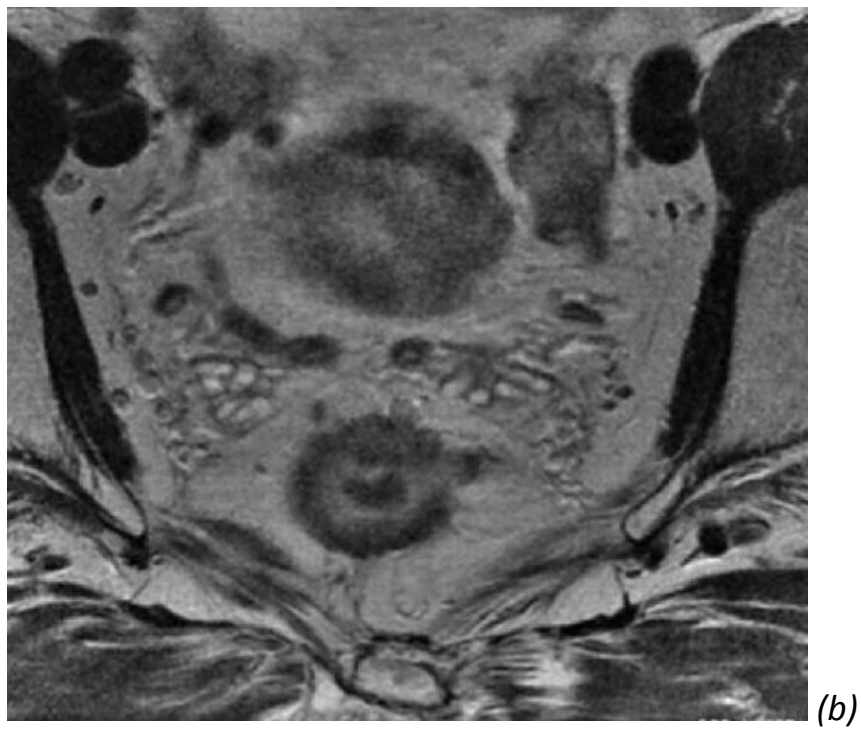
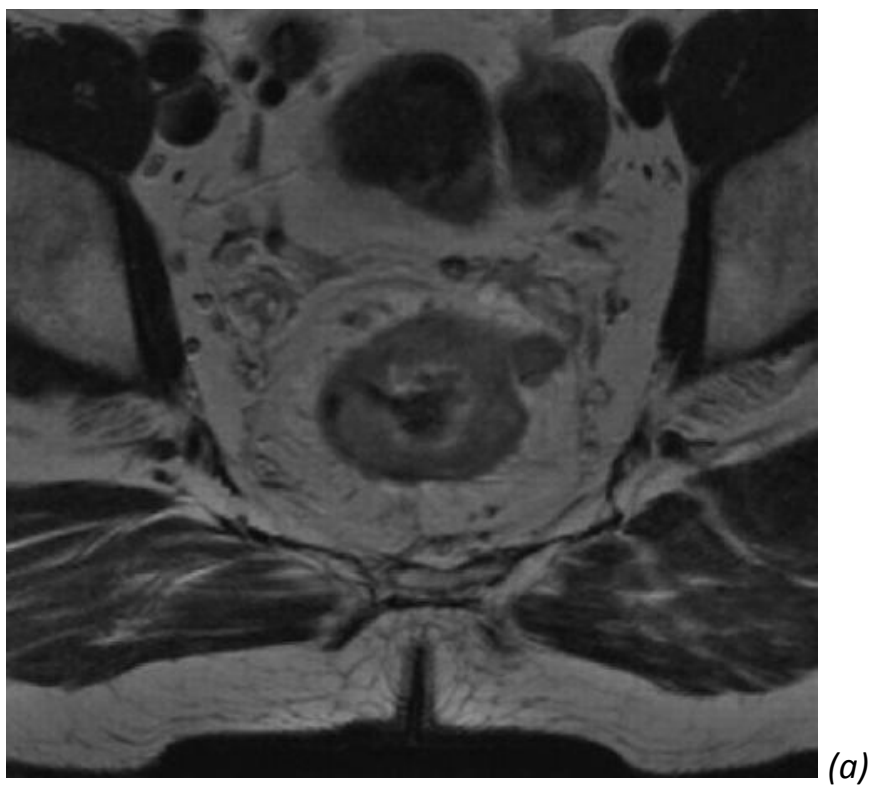
Estudio pre QRT

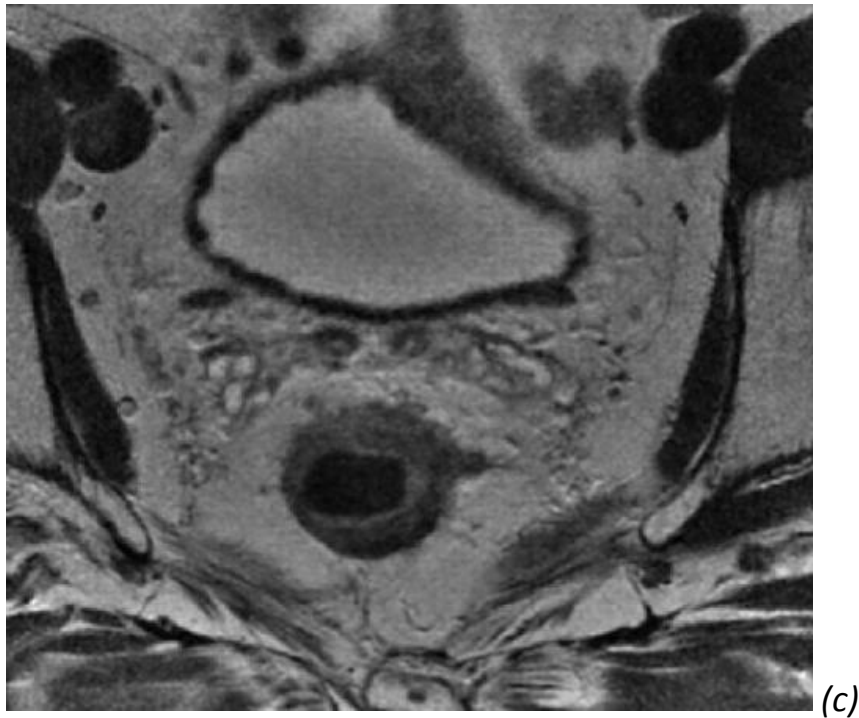


Estudio post QRT

La imagen pre QRT muestra espiculaciones (flecha) proyectándose sobre la fascia mesorrectal. En la imagen post QRT se aprecia que estas espiculaciones permanecen sin cambios, identificándose una significativa reducción del tumor. La anatomía patológica reveló persistencia tumoral confinada en la pared rectal junto con espiculaciones fibróticas libres de tumor.

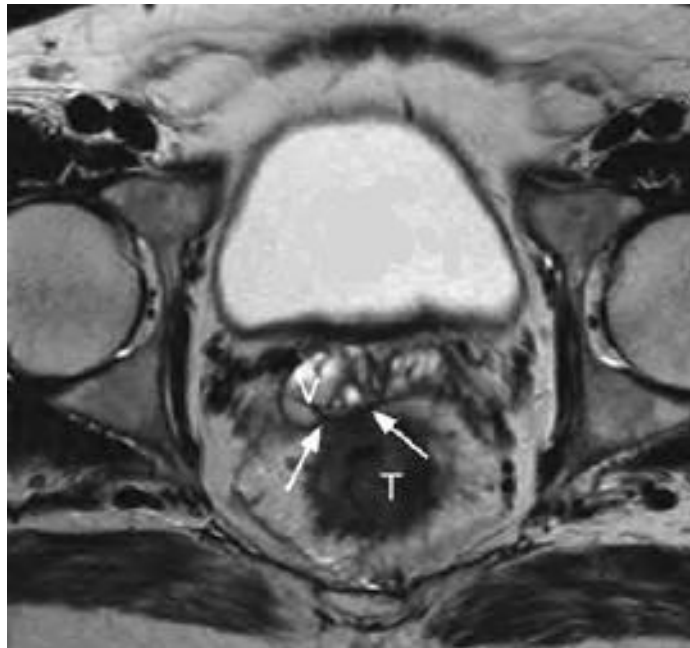
Caso 3:



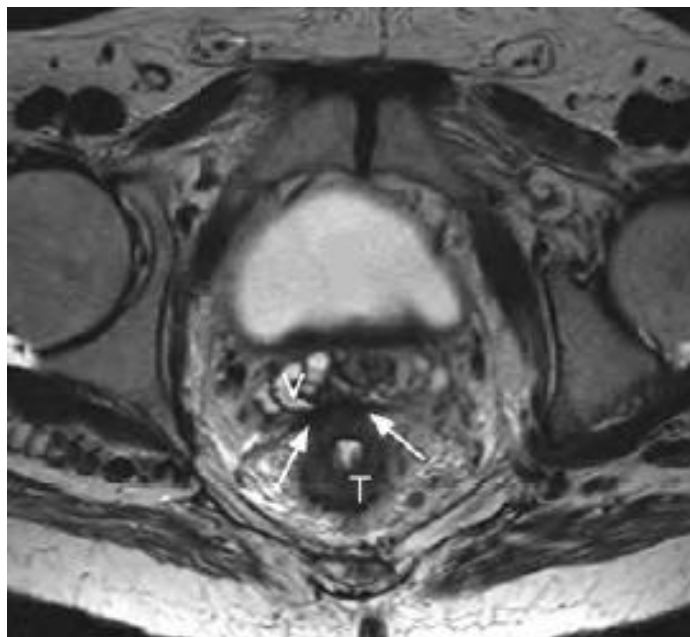


Estudios de resonancia secuenciados de un paciente de 66 años, varón, con cáncer rectal. En el estudio inicial de estadiaje (a) se identificó tejido a menos de 1 mm del margen de resección circunferencial, por lo cual recibió tratamiento neoadyuvante (T3N1). En el estudio post QRT (b) persiste un tejido nodular cerca del margen de resección circunferencial, aunque en este parece estar respetado. Finalmente y dada la evolución, a este paciente se le realizó un tercer estudio (c) prequirúrgico evidenciándose un claro cambio de la proyección nodular previamente descrita hacia una banda de baja señal, de aspecto fibrótico. La anatomía patológica informó de respuesta completa sin evidencia de tumor viable (TONO).

Caso 4:



Estudio pre QRT



Estudio post QRT

La imagen pre QRT muestra invasión difusa por un tejido isointenso de la vesícula seminal y la fascia mesorrectal anterior que en la imagen post QRT se ve sustituido por áreas hipointensas sugestivas de fibrosis. La anatomía patológica reveló persistencia de nidos tumorales embebidos en magma fibrótico.