

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Física y Rehabilitación



TESIS DOCTORAL

Monitorización del tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado mediante ^{18}F -FDG PET: correlación predictiva y pronóstica de la respuesta

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luis Cabezón Gutiérrez

Directores
Felipe Ángel Calvo Manuel
José Rafael Carrión Galindo

Madrid, 2014



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

PROGRAMA DE CIENCIAS RADIOLÓGICAS

**MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN
CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO MEDIANTE
¹⁸F-FDG PET: CORRELACIÓN PREDICTIVA Y
PRONÓSTICA DE LA RESPUESTA**

TESIS PRESENTADA POR EL DOCTORANDO

LUIS CABEZÓN GUTIÉRREZ

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DIRECTOR: FELIPE ANGEL CALVO MANUEL.

CO-DIRECTOR: JOSE RAFAEL CARRION GALINDO.

*A mis padres y hermana por su apoyo incondicional
A Manolo y Alicia, para que estéis orgullosos de mí allí donde estéis
A Bea, Pablo y Rocío que lo son todo.*

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar el más sincero agradecimiento a mi director de tesis el profesor Felipe Calvo. Sin su tesón, sabiduría, perseverancia, entusiasmo y paciencia, habría sido imposible llevar a buen puerto este arduo trabajo. Fuiste, eres y serás un ejemplo profesional para mí.

Al Dr. Rafael Carrión, mi co-director de tesis, gracias de todo corazón, no solo por la inestimable e impagable ayuda estadística, sino por estar disponible siempre que lo he necesitado, sin reparos ni excusas, y por enseñarme a ser mejor profesional y sobre todo, mejor persona.

Quiero agradecer a todo el personal del H.G.U Gregorio Marañón, donde me formé y donde se inició esta andadura hace ya algunos años. No sólo me enseñaron oncología sino que, potenciaron en mí valores como la humanidad, responsabilidad, capacidad de autocrítica, superación y coraje. De todos ellos he aprendido mucho, y a todos y cada uno de ellos les debo algo y les doy las gracias por todo lo recibido.

Al Hospital del Sureste y en especial al Dr. Carrión, por confiar en mí, recién salido de la “fábrica” del Marañón, acogerme, enseñarme y mostrarme el desconocido mundo de la estadística. Por supuesto a todos y cada uno de los profesionales que lo componen, en especial al Dr. Díaz Muñoz de la Espada y a todo el equipo de Hospital de Día.

A la Dra. Alicia Soria, mi compañera de residencia, por ser partícipe también de este trabajo y sobre todo por la lección de vida y superación tan abrumadora que de ella he recibido. Gracias por haberme dejado ser tu amigo aunque haya sido por mucho menos tiempo del que me hubiese gustado. Voy a echarte tremendamente de menos.

Al H.U de Torrejón y en especial al Dr. Parham Khosravi, por confiar, creer en mí y brindarme la oportunidad de crear un nuevo proyecto desde cero, mano a mano con un grupo de profesionales altamente cualificados, cercanos y accesibles. Creo sinceramente que en pocos sitios podría trabajar mejor.

A mi suegra Carmen y mi cuñada Arancha, por haberme regalado tanto tiempo, sin ellas esta tesis no habría sido posible.

A mi familia, por haberles robado tantas horas dedicadas a la investigación, por su comprensión, ánimo, paciencia y por todo el amor que de ellos he recibido. Sin vosotros nada de esto tendría sentido.

A los pacientes, porque ellos son la razón de mi profesión, porque me demuestran día a día de lo que es capaz el ser humano, su fortaleza, valentía, coraje y lucha. Sois mi motor y el único y principal motivo de mi labor investigadora y esfuerzo profesional diario. Gracias.

ÍNDICE:	<i>Página</i>
1. INTRODUCCIÓN.	9
1.1. GENERALIDADES.	11
1.1.1. <i>ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.</i>	11
1.1.2. <i>ANATOMÍA E HISTOLOGÍA.</i>	12
1.1.3. <i>MANIFESTACIONES CLÍNICAS.</i>	14
1.1.4. <i>DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.</i>	15
1.2. PET Y PET/TAC EN CÁNCER COLORRECTAL	21
1.2.1. <i>GENERALIDADES.</i>	21
1.2.2. <i>ASPECTOS TÉCNICOS.</i>	22
1.2.3. <i>LIMITACIONES DE LA TÉCNICA.</i>	26
1.2.4. <i>UTILIDADES DE LA PET.</i>	28
1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO.	32
1.3.1. <i>TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.</i>	32
1.3.2. <i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.</i>	38
1.3.3. <i>TERAPIA ADYUVANTE.</i>	42
1.3.4. <i>RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO).</i>	46
1.4. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA	49
1.4.1. <i>GENERALIDADES.</i>	49
1.4.2. <i>FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA</i>	49
1.5. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA.	60
1.5.1. <i>DEFINICIÓN.</i>	60
1.5.2. <i>CLASIFICACIÓN.</i>	62
1.5.3. <i>IMPORTANCIA.</i>	63
1.6. FACTORES PRONÓSTICOS EN CCR.	65
2. HIPÓTESIS.	71
3. OBJETIVOS.	75
4. PACIENTES Y MÉTODOS.	79
4.1. METODOLOGÍA.	81
4.1.1. <i>DISEÑO DEL ESTUDIO.</i>	81
4.1.2. <i>AMBITO.</i>	81
4.1.3. <i>POBLACIÓN.</i>	82
4.1.4. <i>MUESTREO.</i>	86
4.1.5. <i>PROTOCOLO DE ESTUDIO.</i>	86
4.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.	98
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	99
4.3.1. <i>LIMITACIONES ESTADÍSTICAS.</i>	101

5. RESULTADOS.	103
5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	105
5.1.1. <i>SEXO Y EDAD.</i>	105
5.1.2. <i>DIAGNÓSTICO.</i>	106
5.1.3. <i>TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO.</i>	106
5.2. TIPIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA.	107
5.3. TERAPIA NEOADYUVANTE.	108
5.3.1. <i>TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.</i>	108
5.3.2. <i>TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EXTERNA.</i>	109
5.3.3. <i>TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.</i>	109
5.3.4. <i>TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE.</i>	109
5.3.5. <i>TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.</i>	110
5.4. ESTUDIO 18FDG-PET O PET/TC POST-NEOADYUVANCIA.	112
5.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.	113
5.6. ESTADIFICACIÓN POST-QUIRÚRGICA (ANATOMO-PATOLOGICA).	114
5.7. VALORACIÓN DE SUV_{max} EN FUNCIÓN DE OTROS PARÁMETROS.	115
5.8. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA (PET Y TRG).	116
5.8.1. <i>VALORACIÓN DE LA RESPUESTA EN FUNCIÓN DEL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO.</i>	117
5.8.2. <i>VALORACIÓN DE LA RESPUESTA FUNCIONAL MEDIANTE ¹⁸F-FDG-PET.</i>	119
5.8.3. <i>ANÁLISIS BIVARIANTE .</i>	124
5.8.4. <i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE.</i>	132
5.9. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.	132
5.9.1. <i>SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA.</i>	132
5.9.2. <i>SUPERVIVENCIA GLOBAL.</i>	135
6. DISCUSIÓN.	139
6.1. GENERALIDADES.	141
6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.	142
6.3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.	143
6.4. ESTUDIO PET/PET-TC.	144
6.5. OBJETIVO PRINCIPAL.	147
6.6. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	150
7. CONCLUSIONES.	155
8. BIBLIOGRAFÍA.	159
9. ANEXOS.	179
10. RESUMEN.	191

1. INTRODUCCIÓN

“La mitad está hecha cuando tienen buen principio las cosas”.

Fernando de Rojas (1465-1541)

Escritor español autor de La Celestina.

1.1. GENERALIDADES.

1.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) varían considerablemente en función de la zona geográfica analizada. Globalmente es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y la segunda en mujeres, diagnosticándose 1,2 millones de nuevos casos en 2008, de los cuales murieron 608.700 como consecuencia de la enfermedad [1]. Mientras que en Estados Unidos la incidencia se ha estabilizado e incluso ha disminuido, en países como España está aumentando en los últimos años, probablemente como consecuencia de cambios dietéticos [2].

A escala nacional supone el segundo cáncer más frecuente en mujeres (tras el de mama) y el tercero en varones (después de pulmón y próstata), siendo la incidencia global mayor en hombres que en mujeres.

El cáncer de recto supone más del 30% de los casos de CCR, causando el 10% de las muertes totales por cáncer y el 40% de las muertes por cáncer digestivo. En el año 2010 se diagnosticaron en Estados Unidos 39.670 nuevos casos. La mortalidad por CCR ha disminuido progresivamente desde mediados de 1980 en Estados Unidos y en la mayoría de los países occidentales [1], debido principalmente a las técnicas de screening (detección del CCR en estadios precoces) y una mejoría de los tratamientos, principalmente la terapia adyuvante. Por todo ello, el pronóstico estimado de supervivencia a los 5 años en Estados Unidos se sitúa en torno al 60% [3].

Los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch tipo I y II (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) o enfermedad inflamatoria intestinal, tienen una mayor incidencia de cáncer colorrectal, aunque sólo representan alrededor del 10-15% de los casos, ya que la inmensa mayoría de los CCR son de carácter esporádico.

Entre los factores de riesgo del CCR se encuentra la obesidad, el alcohol, el tabaco, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y vegetales entre otros.

Por último, destacar la importancia de las pruebas de screening (cribado) en el diagnóstico precoz del CCR, principalmente la rectosigmoidoscopia. Se recomienda cada 5 años a partir de la edad de 50 años, pues se ha demostrado que reduce la incidencia de CCR un 33% y la mortalidad un 43% en el subgrupo de edad comprendida entre 55 y 64 años [4]

1.1.2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La anatomía del recto presenta unas características especiales que lo diferencian del resto de intestino grueso, siendo necesario analizarlas para comprender la evolución natural de los tumores rectales y las regiones de diseminación más frecuentes.

El recto es la región del intestino grueso que comprende los últimos tramos del mismo, con una longitud de 12-15 cm, extendiéndose desde la unión rectosigmoidea hasta el anillo anorrectal [figura 1.1]. Clásicamente se divide en **tres porciones**:

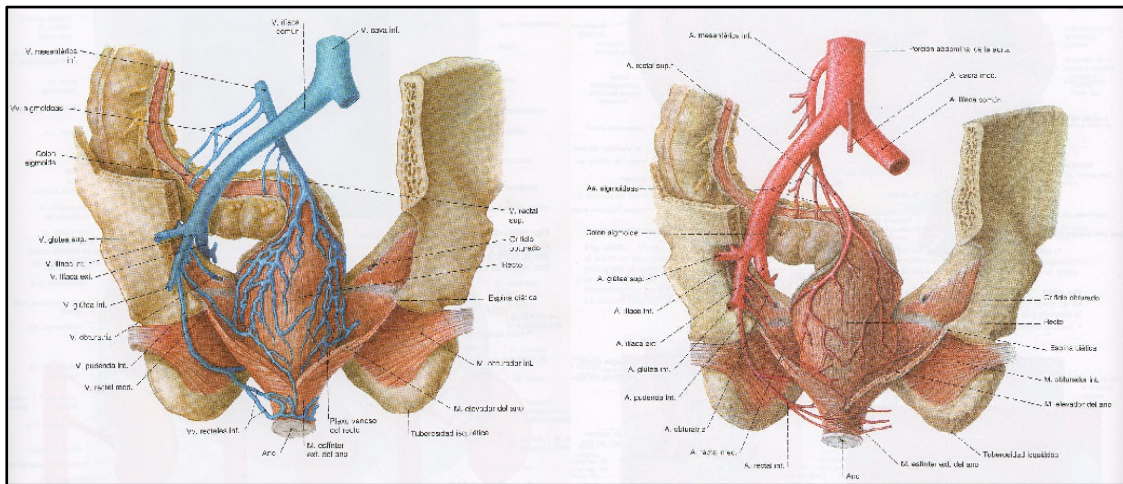
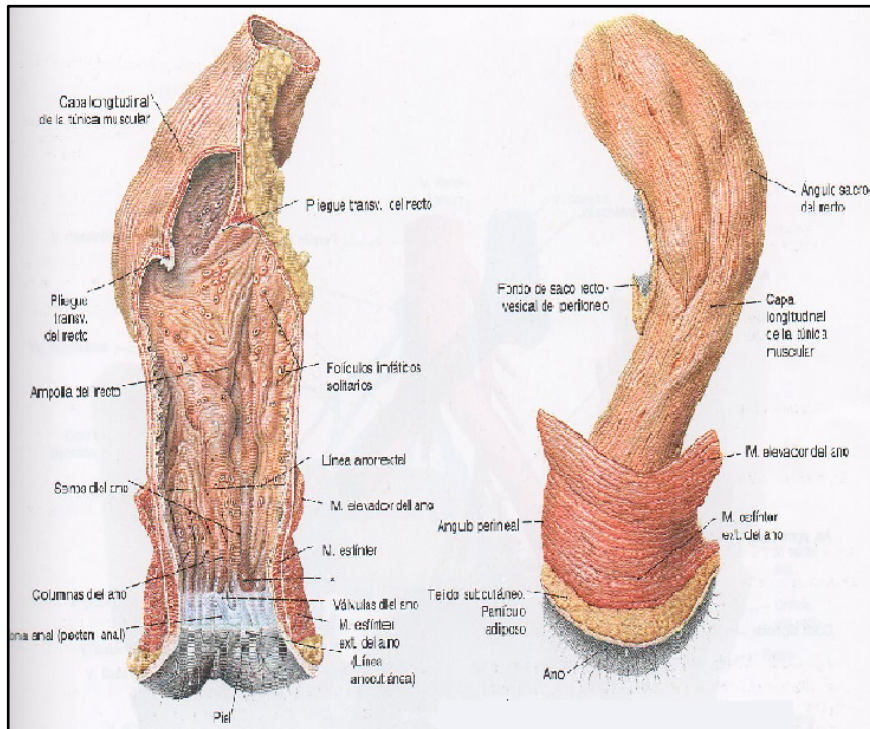
- Recto inferior: desde los 3 a los 5 cm comprendidos desde el canal anal.
- Recto medio: desde los 5 a 8-10 cm.
- Recto superior: desde los 8-10 cm a los 12-15 cm, dependiendo del límite anatómico del repliegue peritoneal (normalmente a 12 cm del canal anal).

El colon sigmoide está recubierto totalmente por peritoneo, mientras que el tercio superior del recto lo está en su porción anterior y lateral y el tercio medio sólo por delante, sin existir cobertura peritoneal en el tercio distal. El hecho de que la mayor parte del recto no esté cubierta por peritoneo, explica el mayor riesgo de recidiva local que presentan los tumores de dicha localización.

El **mesorrecto** es una estructura constituida por tejido adiposo con estructuras linfovasculares y nerviosas, que proporciona una barrera natural para el tumor y que está rodeado por la fascia mesorrectal, constituyendo un completo espacio anatómico con forma de cono. De ahí la importancia de realizar una excisión completa de dicha estructura con la tumoración para disminuir el índice de recidivas locales.

La localización exacta de los tumores rectales viene definida por la distancia comprendida entre el canal anal y el límite inferior de la tumoración, de ahí la importancia de ser medido con un rectosigmoidoscopio rígido y no flexible (sobreestima dicha distancia).

La distancia desde la musculatura del esfínter anal al tumor es clínicamente más importante que la anterior, sobre todo de cara a planificar una cirugía preservadora de esfínter.



Figuras 1.1 y 1.2: Anatomía e irrigación del recto. Imagen tomada del Atlas de Anatomía Humana Sobotta 20ª Edición.

El drenaje linfático del recto superior sigue el curso de la arteria hemorroidal superior y se continúa con la arteria mesentérica inferior [figura 1.2]. Los tercios medio e inferior del recto drenan a través de los ganglios de los vasos perirrectales en los ganglios ilíacos internos. La parte más distal del recto y la parte superior del canal anal son recogidas

por plexos de los vasos pudendos y finalmente drenan a los ganglios de las iliacas internas. Hay que tener en cuenta, que los tumores situados en el canal anal también pueden metastatizar en los ganglios inguinales superficiales.

Los ganglios perirrectales situados por encima del pliegue medio del recto drenan exclusivamente a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores. Por debajo de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral, y están asociados a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la hipogástrica (iliaca interna) e ilíaca común. Además existe abundante plexo linfático en el septo rectovaginal en la mujer y a lo largo de la fascia de Denonvilliers en el varón. Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

El mantenimiento de la **continencia fecal** depende de un correcto funcionamiento del esfínter anal y de la preservación de la musculatura local (suelo de la pelvis) y una correcta colocación y disposición de los mismos. La preservación de la continencia fecal tras la cirugía depende, no sólo de mantener intacto el esfínter anal (margen de resección inferior), si no de mantener la relación del mismo con el resto de la musculatura, la cual puede verse alterada sobre todo en los márgenes de resección laterales.

1.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes sintomáticos presentan hematoquecia o melena, dolor abdominal, anemia ferropénica sin otras causas atribuibles o cambios en el ritmo intestinal. Destacar dos estudios que evalúan la frecuencia de los síntomas iniciales de pacientes con cáncer colorrectal potencialmente resecable, siendo los síntomas más frecuentes [5,6]:

- Dolor abdominal (44%).
- Cambios en el ritmo intestinal (44%).
- Hematoquecia o melena (40%).
- Debilidad (20%)
- Anemia sin otros síntomas gastrointestinales (11%).
- Pérdida de peso (6%).

El metaanálisis de Ford y cols analiza 15 estudios [7], concluyendo que la sensibilidad de los síntomas de alarma como la pérdida de peso es mala (entre el 5-64%), mientras que la especificidad de determinados síntomas como el sangrado rectal oscuro o la palpación de masas abdominales es mayor del 95%.

Aproximadamente un 20% de los pacientes presenta metástasis a distancia en el momento del diagnóstico [1], siendo la zona más común de afectación los ganglios regionales linfáticos, hígado, pulmones y peritoneo. La presencia de dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatías supraclaviculares y/o nódulos periumbilicales, suele ser el presagio de enfermedad diseminada. A diferencia del resto del colon, el drenaje venoso del recto a través de la vena rectal inferior y su drenaje directo a la vena cava inferior (y no la porta), hace que la presencia de metástasis pulmonares sea más frecuente que en otras localizaciones como el hígado.

1.1.4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Es fundamental establecer un correcto diagnóstico y una precisa estadificación para planificar el mejor abordaje multidisciplinar y la mejor secuencia terapéutica posible.

El **diagnóstico de certeza** se establece mediante el análisis anatomopatológico de biopsias extraídas mediante estudios endoscópicos. La técnica de elección es la **recto-sigmoidoscopia rígida**, si bien es necesaria una completa exploración del intestino grueso mediante **colonoscopia flexible** para descartar tumores sincrónicos en otra localización (entre el 3-5% de los casos). En caso de no ser posible la realización de la misma por presentar estenosis tumoral que no permita el paso del endoscopio, o bien por intolerancia del paciente, se podría optar por realizar un enema opaco o bien una colonoscopia virtual para descartar lesiones groseras, si bien no permite establecer el diagnóstico de certeza mediante biopsia, recomendándose realizar una colonoscopia completa tras la cirugía.

El estadio es el principal factor que determina el enfoque terapéutico y la estimación del pronóstico de estos pacientes. Es fundamental establecer tras la confirmación histológica de CCR, una estadificación clínico-patológica rigurosa y exhaustiva. El pronóstico del cáncer

de recto está relacionado estrechamente con la clasificación TNM (tabla 1.1), la cual valora el grado de penetración del tumor en la pared intestinal, la presencia o ausencia de afectación ganglionar y la existencia de metástasis a distancia.

TNM CÁNCER COLORRECTAL	
Tumor Primario (T)	Estadios
Tx: No puede evaluarse un tumor primario T0: No hay señales del tumor primario Tis: Carcinoma in situ T1: Tumor invade la lámina propia o la submucosa T2: Tumor invade la muscularis propia o subserosa T3: Tumor atraviesa la serosa (grasa perirrectal) T4: Tumor invade estructuras adyacentes. T4a: Tumor invade el peritoneo visceral. T4b: Tumor invade otros órganos o estructuras	ESTADIO 0 Tis N0 M0 ESTADIO I T1 N0 M0 T2 N0 M0 ESTADIO IIA T3 N0 M0 ESTADIO IIB T4a N0 M0
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	ESTADIO IIC T4b N0 M0 ESTADIO IIIA T1-2 N1/N1c M0 T1 N2a M0 ESTADIO IIIB T3-4a N1/N1c M0 T2-T3 N2a M0 T1-T2 N2b M0
Nx: No pueden evaluarse N0: No hay metástasis ganglionares regionales. N1: afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales N1a: 1 ganglio linfático afecto N1b: 2-3 ganglios linfáticos afectados. N1c: depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejido pericólico o perirrectal no peritonealizado sin afectación ganglionar linfática regional N2: afectación de >3 ganglios linfáticos regionales N2a: afectación de 4-6 ganglios linfáticos regionales N2b: afectación de >6 ganglios linfáticos regionales.	ESTADIO IIIC T4a N2a M0 T3-T4a N2b M0 T4b N1-N2 M0
Metástasis a distancia (M)	ESTADIO IVA Cualquier T Cualquier N M1a ESTADIO IVB Cualquier T Cualquier N M1b
Mx: No pueden evaluarse. M0: No hay metástasis a distancia. M1: Metástasis a distancia. M1a: confinadas a un solo órgano a distancia. M1b: metástasis en más de un órgano a distancia.	

Tabla 1.1. Clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7º Edición

La estadificación clínica (cTNM) es fundamental para decidir el tratamiento inicial más adecuado, identificando aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento (neoadyuvante) previo a la cirugía (tumores localmente avanzados; T3-T4/N0/M0 o N+/M0), cirugía de entrada (T1-2/N0/M0) o tratamiento sistémico de entrada por objetivarse

diseminación a distancia (M1). El estadio clínico se basa en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscopia y estudios de imagen.

Algunos autores postulan que para homogeneizar los resultados de los diferentes estudios, sería conveniente añadir el método de imagen utilizado para la estadificación tumoral mediante un prefijo, al igual que se hace con la ecografía endorrectal (uTNM), y proponen añadir el prefijo “ct” o “mr” al estadio TNM si se ha utilizado la TC o la RNM, respectivamente [8].

El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico. Este análisis debe ser minucioso, y registrar la histología y el grado de diferenciación tumoral, número de ganglios linfáticos extirpados y número de ganglios con metástasis, afectación vascular, linfática y/o perineural, distancias y estado de los márgenes quirúrgicos (proximal, distal y radial) y grado de regresión tumoral en tumores que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación preoperatoria. En caso de haber recibido dicho tratamiento previo a la cirugía, se añade el prefijo “y” al estadio pTNM (ypTNM), con el objetivo de diferenciarlos de aquellos que han sido sometidos directamente a resección quirúrgica sin ningún tipo de terapia neoadyuvante.

La evaluación inicial del CCR debe incluir la exploración física general que incluya el tacto rectal, analítica y colonoscopia con tomas de biopsias.

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, es obligado realizar un correcto **diagnóstico de extensión**, siendo obligada la realización de las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica de sangre que incluya hemograma, coagulación, bioquímica y concentración sérica del *antígeno carcinoembrionario* (CEA).
- Tomografía computerizada (TC) toraco-abdomino-pélvica para descartar diseminación a distancia (en principio la realización de TC torácica no es obligada en caso de presentar una radiografía simple de tórax normal).
- Resonancia magnética (RM) pélvica/Ecografía endorrectal (EER) para definir mejor la afectación locorregional (opcional).

- Tomografía por emisión de positrones (PET) o bien PET/TC para descartar con mayor precisión diseminación a distancia y como herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante (opcional)

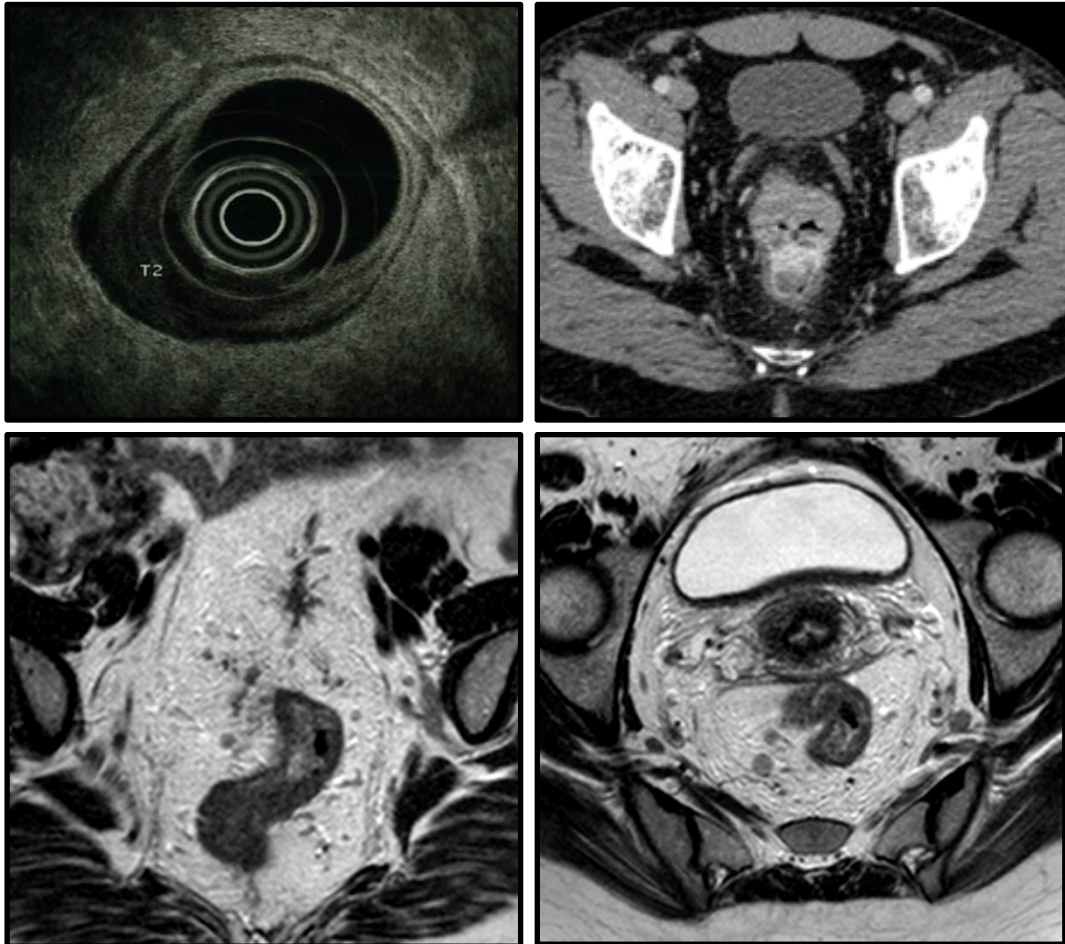


Figura 1.3 Imágenes de cáncer de recto obtenidas mediante TC, RMN y EER.

La determinación de **niveles de CEA**, debe realizarse preoperatoriamente para establecer un pronóstico, ya que aquellos con niveles mayores a 5-10 ng/ml, presentan un peor pronóstico estadio por estadio que aquellos con valores <5 [9]. El hecho de mantener CEA elevado tras la cirugía, indica persistencia de enfermedad y necesidad de realizar más exploraciones complementarias.

La **TC abdomino-pélvica** presenta una mayor sensibilidad para detectar metástasis a distancia (75-87%) que para demostrar afectación ganglionar perirrectal (en torno al 45%) o invasión transmural (70%). Por tanto es una técnica muy útil para determinar la posible

afectación de órganos vecinos, así como la diseminación hematológica a distancia, pero presenta como principal limitación el no ser capaz de diferenciar con eficiencia las distintas capas de la pared rectal ni discriminar adecuadamente la afectación de la grasa perirrectal.

La **ecografía endorrectal (EER)** permite una mejor caracterización de la tumoración primaria (T) y la afectación ganglionar locorregional (N) en comparación con la TC. Múltiples estudios que comparan la eficacia entre la EER, TC y RM, sugieren que la EER es superior al resto a la hora de valorar la T, con una precisión en torno al 80-95% en comparación con el 65-75% de la TC y el 75-85% de la RM. En una revisión llevada a cabo por Solomon y cols. [10], la precisión de la EER fue >95% para distinguir si el tumor estaba confinado a la pared rectal o la invadía (T1/2 vs T3/4), lo cual es de vital importancia, ya que en aquellos pacientes sin afectación clínica ganglionar (N0), la distinción entre T1-2 y T3-4 establece la indicación de tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación o bien cirugía de entrada.

Uno de los inconvenientes de la técnica es la considerable variabilidad interobservador que presenta y la necesidad de una larga experiencia para obtener la precisión que demuestran los estudios previos. Existen algunos trabajos que han estudiado la variabilidad entre distintos observadores, siendo la concordancia buena para los tumores T3, pero menor para las lesiones T1 y T2 [11, 12].

El error más frecuente descrito con la EER es la infraestadificación de la T, como pudo comprobarse en el estudio de Hulsmans y cols., donde el 30% de los pacientes (N=24) diagnosticados por EER como T2, presentaron en la anatomía patológica definitiva invasión transmural (T3) [13]. A pesar de ello, la probabilidad de cometer dicho error es menor que con la TC. Destacar a su vez el papel limitado de la técnica en lesiones circunferenciales estenosantes. Debido a la incorporación de la EER en la estadificación del CCR, la clasificación TNM propone una modificación de la T diagnosticada ecográficamente, atribuyéndole el prefijo u a la T [14].

La precisión para valorar la afectación ganglionar perirrectal es menor (entre el 70-75%), siendo parecida a la que ofrecen otras técnicas como la TC (55-65%) o la RM (50-95%).

La **resonancia magnética pélvica (RMP)** presenta las siguientes ventajas en comparación con la EER; permite un mayor campo de visión, presenta menor variabilidad interobservador y

permite el estudio de lesiones estenosantes [15-17]. El meta-análisis realizado por Bipat y cols.[18] que analiza en torno a 90 artículos publicados entre el año 1985-2002, compara la precisión entre el diagnóstico clínico mediante RMP, EER y la TC y el diagnóstico patológico tras la cirugía, llegando a las siguientes conclusiones:

- En tumores que invaden la muscularis propia (T1 vs T2), la EER y la RMP presentan una similar sensibilidad, siendo más específica la EER (86 vs 69%).
- En tumores que invaden la grasa perirrectal (T3), la sensibilidad de la EER fue mayor que con la RMP y la TC (90 vs 82 vs 79% respectivamente).
- En tumores que invaden órganos adyacentes (T4) y para la valoración ganglionar locorregional, la precisión de las tres técnicas fue similar.

Con la aparición de la RM de alta resolución (realiza cortes mucho más finos) y la utilización de contrastes paramagnéticos que incluyen micropartículas derivadas del hierro, la capacidad de diferenciar tejido tumoral del normal y de definir el grado de infiltración tumoral y su relación con la fascia mesorrectal han aumentado considerablemente [19,20], haciendo de la RM una técnica más precisa. Dicho aumento en la precisión queda reflejado en el estudio multi-institucional MERCURY [21] en el que se obtiene una alta precisión de la técnica para evaluar la invasión mural tumoral, el margen circunferencial libre de tumor y la invasión del mesorrecto. A pesar de ello, esta elevada precisión no se ha comprobado en otros estudios [22], probablemente por elementos de confusión en aspectos técnicos-humanos (interpretación de las imágenes).

Con la evidencia científica que disponemos hasta el momento, tanto la EER como la RMP de alta resolución son técnicas válidas para la valoración preoperatoria de los tumores rectales, con una muy buena valoración de la T y el margen circunferencial [23], siendo ambas técnicas superiores a la TC en la estadificación local del CCR.

Por último, hay que recordar que la re-estadificación tras tratamiento quimioradioterápico previo a la cirugía, plantea problemas de interpretación con cada una de las pruebas descritas debido a la fibrosis reparadora y al edema radioinducido de los tejidos tratados. Esta es la razón por la que la valoración de dicha respuesta (descenso de estadificación o downstaging) se reserve a la descripción de los hallazgos quirúrgicos y a la

estadificación patológica definitiva. Es especialmente en este campo donde otras técnicas diagnósticas han fracasado, en el que la tomografía por emisión de positrones (PET) y los actuales híbridos (PET-TC y PET-RM) juegan un importante papel como se pretende demostrar en el presente estudio.

1.2 PET Y PET/TC EN EL CÁNCER COLORRECTAL

1.2.1. Generalidades

La tipificación de la lesión orgánica subyacente a una determinada sintomatología clínica es el primer paso en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada. En el caso de los procesos tumorales, donde es imprescindible el diagnóstico precoz como única forma de establecer una terapia con intención curativa, se hace necesaria la evaluación de los parámetros que más precozmente sufren alteraciones. En este sentido, las funciones celulares, y por consiguiente el soporte vital de la célula, dependen primariamente del metabolismo. De ahí que los cambios iniciales en el proceso de malignización celular se produzcan a nivel bioquímico y molecular.

La tomografía por emisión de positrones (PET), como técnica de diagnóstico por imagen que pone de manifiesto cambios en la actividad metabólica tisular, se adelanta a otras exploraciones en el estudio de una gran variedad de procesos oncológicos. Los altos valores predictivo negativo y positivo de la técnica, así como la capacidad de rastreo corporal, hacen de la PET un método de exploración idóneo para el diagnóstico de malignidad de lesiones estructurales, estadificación inicial del proceso tumoral, monitorización de la respuesta al tratamiento de quimioterapia, valoración de enfermedad residual al finalizar el esquema terapéutico estándar, planificación del tratamiento radioterápico, técnica guía para facilitar la realización de biopsias y para establecer el diagnóstico de recidiva y re-estadificación.

La tecnología PET-TC consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TC, en un único dispositivo.

1.2.2. Aspectos técnicos

La PET se basa en la obtención de imágenes mediante la detección de elementos emisores de positrones. Los positrones son electrones de carga positiva emitidos desde el núcleo de algunos átomos radioactivos, produciéndose la mayoría de ellos en ciclotrones.

Estos emisores de positrones marcando moléculas específicas son administrados al paciente vía endovenosa y se concentran en los órganos y sistemas de interés al cabo de un corto tiempo. Existe una gran variedad de radiotrazadores que pueden ser utilizados para estos fines. Los más importantes se presentan en la Tabla 1.2 [24].

Isótopo	¹⁸ F	¹¹ C	⁶⁸ Ga	¹³ N	¹⁸ O
Vida media (min)	109,8	20,4	68,3	9,96	2,07
Rango máximo (mm)	2,4	5,0	9,1	5,4	8,2
Rango medio (mm)	0,35	0,56	1,1	0,72	1,1

Tabla 1.2. Vida media y rangos del positrón máximos y medios de los isótopos habitualmente utilizados en PET.

El radiotrazador más empleado en la práctica clínica es la 2-(¹⁸F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([¹⁸F] FDG), molécula análoga de la glucosa, diferenciándose químicamente de ella porque tiene en la posición 2 un átomo de F-18 en vez de un grupo OH. El fundamento en la utilización de dicho radiotrazador en oncología se basa en el elevado metabolismo de la glucosa en el interior de las células tumorales en comparación con las células sanas, el cual se produce como resultado de un incremento en la expresión de las proteínas transportadoras de la glucosa como la GLUT1 y la hexoquinasa (una enzima que fosforila la glucosa). El [¹⁸F] FDG intracelular es el sustrato básico del PET. La imagen de la PET-FDG se realiza por la rápida capacidad para minimizar la inhibición competitiva de la captación de FDG por la glucosa (Figura 1.4)

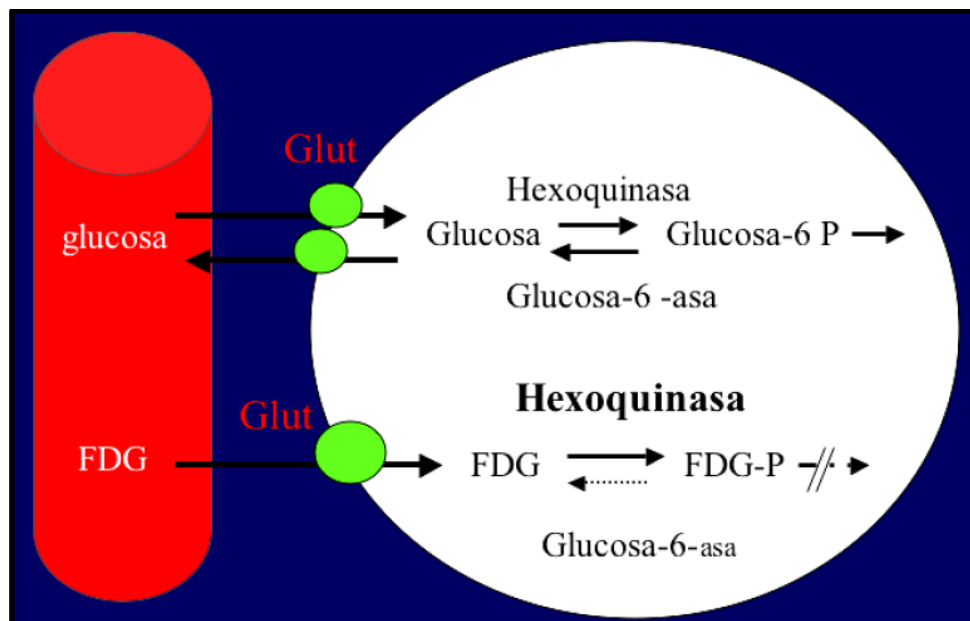


Figura 1.4: Cinética de glucosa y ^{18}F FDG: los péptidos transportadores (Glut) que vehiculizan la glucosa y F-18 FDG desde los vasos sanguíneos al interior de la célula están aumentados en los tumores, por lo que la fosforilación de la F-18 FDG no es metabolizada, acumulándose intracelularmente y facilitando su detección en los tejidos neoplásico.

Los positrones obtenidos de la desintegración de los radiotrazadores, también conocidos como partículas β^+ , tienen prácticamente las mismas características que los electrones, salvo la polaridad de la carga, que es positiva. Si un positrón y un electrón se encuentran durante un determinado intervalo de tiempo, se aniquilan dando como resultado la liberación de dos fotones gamma de igual energía (511 keV), en teoría en la misma dirección pero con sentidos opuestos. Dichos fotones son detectados por un colimador que genera una imagen de proyección, utilizándose una colimación electrónica en vez de física, siendo posible recoger un conjunto suficiente de datos que ordenados convenientemente representan las distintas proyecciones del objeto a estudio (sinogramas) (figura 1.5).

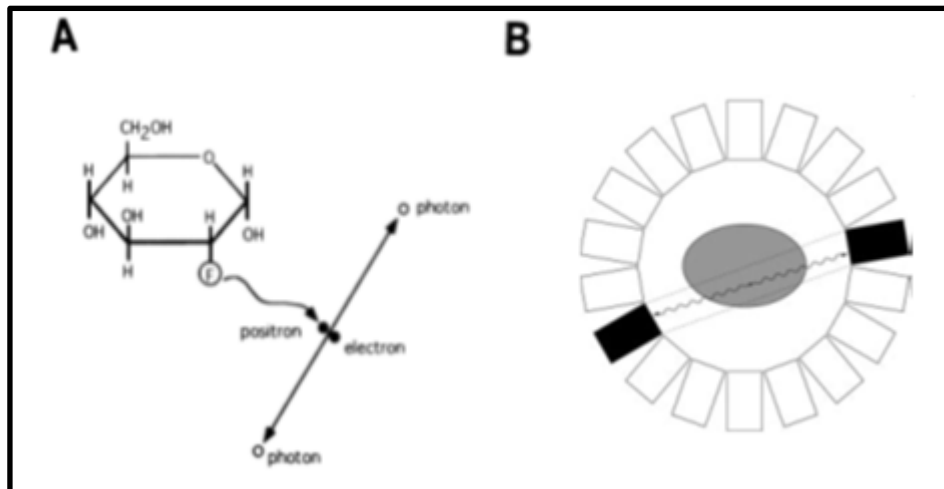


Figura 1.5 (extraída del artículo Clinical applications of PET in oncology. Radiology 2004; 231:305-332): muestra el esquema de detección de la cámara de positrones. El positrón emitido desde el Flúor-18, se aniquila con un electrón negativo, dando lugar a dos fotones gamma de 511 Kev c/u, que salen en direcciones opuestas de prácticamente 180°, los cuales son detectados por el anillo de cristales de la cámara PET. Esto permite su localización exacta y posterior reconstrucción de las imágenes tomográficas.

Posteriormente se reconstruyen las imágenes tomográficas a partir de estos sinogramas, dependiendo la calidad final de la imagen del diseño del sistema y de sus parámetros. Dichas imágenes pueden ser cuantificadas para determinar el grado de captación del radiotrazador, utilizando el índice SUV (Standardized Uptake Value) que relaciona la actividad metabólica tumoral con la dosis inyectada y el peso del paciente. Como nivel de corte referencial relativo se trabaja con el valor $SUV = 2.5$, ya que las lesiones benignas tienden a presentar valores más bajos y las malignas más altos sobre esta cifra. Más útil aún resulta para el seguimiento, puesto que frente a una buena respuesta terapéutica, dicho valor disminuye significativamente, siendo el paciente su propio control. Por dicho motivo el índice SUV se ha investigado como una posible variable de agresividad neoplásica y factor pronóstico [25], asociándose con factores de proliferación celular como el Ki-67 y el antígeno nuclear de proliferación celular [26].

El aumento metabólico de las células neoplásicas sugiere que, a mayor SUV de un tejido, mayor probabilidad existe de ser neoplásico o altamente proliferativo, estableciéndose como punto de corte de SUV el 2.5-3.0, siendo los valores superiores, de alta

probabilidad de malignidad [27-29]. Es importante señalar que también depende de la zona anatómica que se estudie, ya que existen estructuras del organismo con una alta captación fisiológica del radiotrazador sin traducir foco neoplásico (cerebro, corazón, intestino y vejiga principalmente).

En Mayo de 1998 se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh [30] el primer prototipo de la **modalidad combinada de PET y TC (PET/TC)** mediante la fusión, a través de un hardware especializado, de las imágenes obtenidas con ambas técnicas, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores.

La TC es una técnica cuantitativa de imágenes desarrollada hace más de tres décadas, y que tiene un papel central en el estudio de diversas patologías en prácticamente todas las áreas de la medicina. Mediante un conjunto formado por una fuente emisora de rayos X y un anillo de detectores que giran sincrónicamente alrededor del paciente, es posible calcular la capacidad de los distintos tejidos para atenuar la radiación. A su vez, el uso de medio de contraste yodado por vía intravenosa permite caracterizar los tejidos en base a propiedades farmacocinéticas que dependen de variables circulatorias y especialmente, de las proporciones relativas que en cada uno de dichos tejidos, tienen el compartimento intracelular, intravascular y extracelular. En este sentido, el desarrollo de la tecnología helicoidal en equipos con múltiples filas de detectores (MDCT) ha constituido un avance revolucionario. No solamente se pueden obtener imágenes multiplanares isotrópicas (con igual resolución en todas las direcciones), sino que es posible adquirir imágenes de amplias zonas anatómicas en pocos segundos, minimizando los artefactos de movimiento y permitiendo estudios contrastados multifásicos. Estos últimos son especialmente apropiados para la caracterización de tejidos normales y patológicos en base a su cinética de impregnación. Sin embargo, la información proporcionada por la MDCT es fundamentalmente anatómica. Esto es especialmente evidente con respecto a los ganglios linfáticos, cuyos criterios de benignidad/malignidad son difíciles de determinar en base a las características morfológicas disponibles, aportando la PET una información complementaria muy valiosa que ayuda a discernir su naturaleza.

Por todo ello, las ventajas de la técnica combinada radican en poder obtener una localización más precisa de las áreas de captación incrementadas de metabolismo glucídico, ya que los datos de la TC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET. De forma general se puede concluir que el combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TC, que corregistra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra.

1.2.3. Limitaciones de la técnica

1.2.3.1. PET

La realización de medidas cuantitativas con esta técnica requiere una cuidadosa comprensión del proceso de formación de imagen y de todas las fuentes de error que distorsionan la verdadera información fisiológica objeto de estudio. Dependiendo del modelo que se aplique para el análisis de los datos, distintas fuentes de error pueden ver disminuido su efecto o, al contrario, hacerse más patentes llegando a desvirtuar notablemente los resultados. Aunque los sistemas comerciales normalmente utilizados en la rutina clínica incorporan mecanismos de corrección que pretenden eliminar esos artefactos, no se puede ignorar ni el hecho de la existencia de esas fuentes de error, ni que las correcciones son imperfectas. Las causas que limitan la calidad final de la imagen PET son múltiples:

- Limitaciones impuestas por la física del proceso de aniquilación y por la instrumentación utilizada.
- Propiedades intrínsecas del trazador, como pueden ser la actividad específica o las interacciones con otros fármacos
- Efectos exógenos inevitables, como pueden ser los movimientos del paciente (respiración, el propio latido del corazón, etc.).

1.2.3.2. PET/TC

La combinación de ambas técnicas puede ocasionar los siguientes artefactos:

- Presencia de prótesis, implantes o marcapasos metálicos: la radiodensidad de dichas estructuras es significativamente superior al rango normal de los tejidos, por lo que se puede producir una excesiva corrección que ocasione áreas hipercaptantes en las imágenes PET finales.
- Utilización de contrastes en la TC:
 - *Endovenosos*: suelen ser yodo no iónico y generalmente ocasionan artefactos con los vasos venosos y una leve alteración en el *SUV*. Los contrastes de alta concentración ocasionan, sobre todo en la fase arterial, alteraciones en la cuantificación, especialmente en los grandes vasos.
 - *Orales (bario o yodo)*: si se administran pocas horas antes de la realización de la PET/TC y se distribuyen de forma homogénea en el intestino, no causan artefactos en las imágenes PET, ni alteran el cálculo de los parámetros semicuantitativos. Pero, a medida que transcurre el tiempo, el contraste se hace compacto y aumenta su radiodensidad. Esto ocasiona unos altos coeficientes de atenuación debido al efecto (absorción) fotoeléctrico [31] y, con ello, una sobrecorrección de los datos PET [32]. Una solución para dichos artefactos, es la utilización de un agente oral de contraste negativo («*hydro-CT*»), que distiende el intestino permitiendo diferenciar entre asas intestinales y estructuras circundantes. Estos agentes, a diferencia del yodo y el bario, no alteran el *SUV* (por ejemplo el manitol).
- Movimientos del paciente: producen una falta de alineación entre las imágenes PET y TC. La diferencia en el tiempo de duración de cada una y la diferente resolución espacial, causan errores en el registro de las imágenes, lo que conduce a una mayor o menor corrección de las imágenes PET y aparición de áreas de aumento o disminución de actividad del radiotrazador, respectivamente. Con el fin de mantener al paciente lo más inmovilizado posible, se utilizan diferentes dispositivos de sujeción.

- Movimientos de los órganos internos y del diafragma durante la respiración: En la PET, este movimiento ocasiona un ligero borramiento de las siluetas de los órganos cercanos al diafragma. Se pueden producir pequeños errores en la localización y determinación del tamaño de lesiones hepáticas y/o esplénicas.
- Artefacto por truncamiento: Normalmente, dada la duración de los estudios PET, el paciente mantiene los brazos situados a lo largo del cuerpo. Esto es un problema para el estudio TC porque el campo de visión axial suele ser sólo de 50 cm, por lo que, a menudo, parte de los brazos y hombros queda fuera del mismo. Este artefacto aparece en las imágenes como unas finas líneas onduladas a lo largo del eje axial del paciente, que se observan fundamentalmente en los cortes sagitales. El truncamiento puede eliminarse levantando los brazos por encima de la cabeza.

1.2.4. Utilidades de la PET-PET/TC en el CCR

Estudio de extensión

El papel de la PET en la estadificación del CCR ha sido poco estudiado, destacando 2 estudios [33,34] en los que la PET presenta una alta sensibilidad (100-96%) en la detección de la tumoración primaria (T) y de las metástasis a distancia (87-78%), siendo pobre en la detección de la afectación ganglionar (sensibilidad del 29%).

Estudios que evalúan la utilidad de la PET/TC colonoscopia corroboran una mayor sensibilidad que la TC en la detección de la tumoración 1º y metástasis a distancia sin hallar diferencias en la estadificación ganglionar [35,36], cambiando la estrategia terapéutica hasta en el 9% de los casos debido a los hallazgos en la PET/TC [36].

Es por tanto útil para el diagnóstico de metástasis no detectadas mediante otras técnicas de imagen, cambiando radicalmente la actitud terapéutica y el pronóstico de la enfermedad en caso de afectación M1 [37-40]. Con la evidencia científica actual, no puede recomendarse de manera rutinaria la utilización de la PET o la PET/TC como herramienta habitual en el estudio de extensión del CCR.

Recidiva de la enfermedad

Un problema frecuente en el CCR es la caracterización de lesiones en tejidos blandos que aparecen tras el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico en espacio presacro o pared pélvica, para los cuales la TC tiene baja especificidad.

En el estudio de Selzner y cols [41] se demuestra como la PET/TC en comparación con la TC presenta una mayor precisión diagnóstica a la hora de detectar recurrencias locales (sensibilidad del 93% vs 53%), metástasis extrahepáticas (sensibilidad del 89% vs 64%), metástasis hepáticas en pacientes previamente hepatectomizados (especificidad del 100% vs 50%), siendo similar en la detección de metástasis hepáticas en pacientes sin cirugía hepática previa (sensibilidad del 91% vs 95%). Los resultados de la PET/TC ocasionaron cambios en la actitud terapéutica en el 21% de los pacientes.

Cohade y cols [42] describen un aumento de la exactitud diagnóstica del 78% de la PET al 89% de la PET/TC. Lesiones de pequeño tamaño o con escasa actividad tumoral, así como los implantes peritoneales, se caracterizan con mayor exactitud con PET/TC.

Cuando hay sospecha de recurrencia, la PET/TC puede utilizarse también para guiar la biopsia. Además, esta tecnología contribuye a diferenciar entre implantes hepáticos y lesiones en la superficie hepática.

Planificación del tratamiento radioterápico

Los nuevos sistemas de planificación radioterápica permiten la utilización de uno o más conjuntos de datos que pueden añadirse a la información estructural que aporta la TC, mejorando su delineación y visualización y por tanto aumentando la precisión en la irradiación [43].

La incorporación de la PET puede ayudar a distinguir las imágenes de la TC entre tejido tumoral viable de áreas de atelectasia o necrosis [44].

La administración de la dosis exacta de radiación y la posibilidad de modularla con IMRT (radioterapia de intensidad modulada, modalidad avanzada de radioterapia que permite que la dosis de radiación se conforme con mayor precisión a la forma tridimensional del tumor mediante la modulación de la intensidad del haz de radiación), hacen de la PET una

herramienta prometedora en la selección de áreas específicas tumorales más resistentes al tratamiento [45].

El uso potencial de la PET/TC en la planificación de la radioterapia en CRLA se analiza en el estudio llevado a cabo por Ciernik y cols [46] en el que evalúan la precisión de la PET para definir el volumen a tratar (GTV del inglés gross tumor volumen) en 11 pacientes, encontrando que dicho volumen no se correlacionaba bien con el volumen tumoral patológico (no obstante el estudio presenta importantes limitaciones metodológicas).

Existen múltiples estudios que evalúan el papel de la PET en la planificación de la radioterapia en otras múltiples localizaciones tumorales como el pulmón, cabeza y cuello y esófago principalmente, con buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad [47-50].

Como conclusión, la evidencia científica disponible, indica que la planificación de la RT con la PET en cáncer de recto no puede considerarse como un estándar, si bien (principalmente por los estudios en otras localizaciones tumorales) puede ser útil para aumentar la precisión en la delimitación del target (volumen irradiado), aumentando por tanto la precisión del tratamiento y disminuyendo los efectos tóxicos de la irradiación de tejidos sanos adyacentes.

Predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante

Se desarrollará extensamente en el apartado 1.4.2.

Papel pronóstico

Existen pocos estudios que evalúen el papel de la PET como factor pronóstico en el CCR. Caben destacar en este sentido únicamente 3 artículos que se examinan a continuación.

Kalff y cols [51] evaluaron la utilidad pronóstica de la PET en 34 pacientes con CRLA a los que se realizó una PET antes y después del tratamiento con quimiorradiación (de los que analizaron 30 pacientes), catalogando la respuesta en tres grupos; respuesta metabólica completa (RMC), parcial (RMP) o sin respuesta (SRM) y analizando la evolución de los pacientes (supervivencia libre de enfermedad SLE y supervivencia global SG) en función de dicha respuesta con un seguimiento de 37 meses. Únicamente en 6 pacientes se obtuvo una

remisión completa patológica (RCP), de los cuales 5 presentaban una RMC y 1 una RMP. Los 17 pacientes que presentaron una RMC se encontraron libres de enfermedad, los 3 pacientes sin respuesta metabólica habían fallecido por la enfermedad tumoral incontrolada y de los 10 pacientes con RMP, 6 se encontraban libres de enfermedad, 2 muertos con enfermedad y 2 vivos con enfermedad. En el análisis multivariante la respuesta por PET se relacionó con la SG y SLE ($p < 0.0001$), siendo la RCP la única otra variable con implicaciones pronósticas, sin demostrarse que el porcentaje de cambio en el valor del SUV fuese un factor pronóstico.

Capirci y cols [52] analizaron 88 pacientes con CRLA a los que se les realizó entre otras pruebas una PET a las 7 semanas de finalizar el tratamiento de quimiorradiación. Se analizó de forma global la SLE y la SG a los 5 años, las cuales fueron 73% y 83%, realizándose a su vez dicho análisis en función de la captación del PET previo a la cirugía (se establecieron 5 grupos en función del SUV (SUV_{max} > 6; SUV_{max} entre 3-5.9; SUV_{max} entre 1.5-2.9; SUV_{max} entre 1-1.4 y SUV_{max} < 0.9 que se consideró como PET negativo). Se comprobó como aquellos pacientes con PET positivo (79/88) presentaron una evolución más desfavorable que aquellos con PET negativo (9/88), con una SG de 72% vs 91% ($p = 0.024$) y una SLE del 62% vs 81% a los 5 años ($p = 0.003$). En el análisis multivariante fue el único factor pronóstico junto con la estadificación post-quirúrgica.

Por último cabe comentar el estudio de Martoni y cols [53], el cual se desarrollará en extenso en apartados posteriores, en el que se demuestra que aquellos pacientes en los que en la PET/TC post-neoadyuvancia obtiene un valor de SUV₂ ≤ 5, presentan una baja incidencia de recurrencia, confirmándose éste parámetro como un factor pronóstico en el análisis multivariante (no así el índice de respuesta por PET ni el valor del SUV₁).

Como conclusión, se sugiere que la PET es una herramienta de interés pronóstico en el CCR, si bien existen datos contradictorios, condicionados fundamentalmente por el escaso número de estudios y pacientes incluidos. La variable que parece relacionarse más con el pronóstico es el valor de SUV₂ (post-neoadyuvancia), ya que si bien el IR > 66.3% (índice de respuesta) podría diferenciar claramente un grupo de pacientes con mejor evolución, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

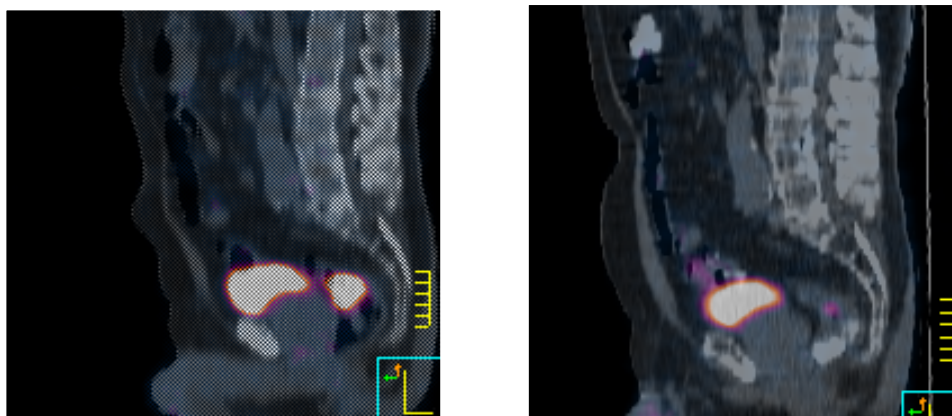


Figura 1.6. Imágenes de PET pre y post quimiorradiación neoadyuvante en cáncer de recto

1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

El manejo terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado ha experimentado un desarrollo notable durante las últimas dos décadas. Hasta hace relativamente poco tiempo, la cirugía exclusiva permanecía como el tratamiento de elección, pero a pesar de lograr resecciones radicales, un porcentaje significativo de pacientes (20-50%) desarrollaban posteriormente recidiva pélvica [55,56].

Los resultados comunicados por grupos cooperativos norteamericanos y europeos, han establecido que un abordaje terapéutico multidisciplinar, que incluya radioterapia con quimioterapia concomitante, resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante obtiene resultados significativamente superiores a la cirugía exclusiva en términos de control definitivo del cáncer de recto.

1.3.1. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante preoperatorio con quimio-radioterapia en el CRLA (T3-T4 y/o N+), tiene como objetivo contribuir a controlar la enfermedad pélvica (mejorar el control locorregional), reducir la toxicidad del tratamiento con respecto a los esquemas de adyuvancia (en términos de enteritis sintomática) y preservar el complejo esfinteriano ano-rectal en tumores de recto medio-inferior [57, 58]. Debido a que dicho tratamiento está

pendiente de demostrar su utilidad en estadios localizados (T1-T2, N0, M0), es importante asegurar una estadificación adecuada con el arsenal diagnóstico actual.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha se han centrado en dos cuestiones principalmente: comparar el beneficio del tratamiento preoperatorio versus postoperatorio (adyuvante) y seleccionar el agente de quimioterapia óptimo para administrar concomitante con la radioterapia.

1.3.1.1. TRATAMIENTO DE QUIMIO-IRRADIACIÓN NEOADYUVANTE VERSUS ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante de quimiorradioterapia (QT-RT) fue el tratamiento estándar de los CCR resecables hasta la realización del estudio cooperativo alemán que consolidó la neoadyuvancia como nuevo estándar.

El German Rectal Cancer Group [56] aleatorizó a 823 pacientes con CRLA a recibir el mismo esquema de QT-RT antes o después de la cirugía; radioterapia a dosis de 50.4 Gy administradas en 28 fracciones diarias sobre la región pélvica concomitante con 5-fluorouracilo (5-FU) a dosis de 1000mg/m²/día durante 5 días la 1ª y 5ª semana de la RT. Todos los pacientes se sometieron a cirugía y QT adyuvante esquema 5-FU a dosis de 500mg/m² durante 5 días cada 4 semanas por 4 ciclos. Con un seguimiento de 46 meses, el tratamiento preoperatorio en comparación con el postoperatorio, se asoció con tasas de recaída local (6 vs 13%) significativamente menores, siendo la SLE (68 vs 65%) y SG (76 vs 74%) similares.

El ensayo NSABP R-03 [57] es un estudio norteamericano que también comparó el tratamiento de QT-RT pre y postoperatorio en CRLA; el tratamiento preoperatorio consistía en administrar un ciclo de QT esquema 5-FU-leucovorín, posteriormente RT pélvica concomitante con dos ciclos del mismo esquema y tras la cirugía se administraban otros cuatro ciclos más de QT; el tratamiento postoperatorio consistía en cirugía y posteriormente se administraba el ciclo de QT, RT-QT y 4 ciclos de QT (mismo esquema y dosis que en el tratamiento preoperatorio). Finalmente se analizaron 267 pacientes (no se completó el reclutamiento planificado), objetivándose una superioridad en términos de SLE a favor del

tratamiento preoperatorio (65 vs 53%, $p < 0.05$) y una tendencia a mejor SG (75 vs 66%, $p = 0.065$).

Como conclusión señalar que en los últimos diez años, la tendencia dominante en el desarrollo terapéutico del cáncer de recto, tanto en Europa como en Norteamérica, ha sido la utilización de radioterapia fraccionada preoperatoria junto con quimioterapia concomitante y cirugía programada de forma diferida. El objetivo de la quimio-irradiación preoperatoria continúa siendo contribuir al máximo control local y supervivencia, aunque se añaden como elementos interesantes de análisis selectivo la evaluación del descenso de estadificación (*downstaging*) y de tamaño (*downsizing*), su influencia potencial sobre la práctica quirúrgica en términos de preservación esfinteriana, y la identificación de pacientes portadores de tumores radioquimiorresistentes.

1.3.1.2. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE QUIMIO-IRRADIACION VS RADIOTERAPIA

Existen múltiples estudios y un meta-análisis que avalan el uso de RT concomitante con QT, destacando los que se citan a continuación.

El estudio de la EORTC 22921, analiza el beneficio de la QT-RT concurrente (5-FU-leucovorín durante 5 días la semana 1 y 5 de la RT) versus la RT (45 Gy administrados durante 5 semanas) y la contribución de la QT postoperatoria (cuatro ciclos de 5-FU-leucovorín en bolo), utilizando un diseño factorial 2x2 [58,59]. En comparación con la RT sola, los pacientes que recibieron QT-RT obtuvieron una mayor tasa de respuestas completas patológicas (5 vs 14%) y mayor T-N downstaging, con menos casos de afectación tumoral linfocelular y/o perineural. No se objetivaron diferencias en la supervivencia a 5 años (56% vs. 54%), sin embargo, el control local fue significativamente superior en el grupo de QT-RT.

El meta-análisis de Ceelen publicado en 2009 [60] concluye que el tratamiento combinado preoperatorio aumenta significativamente el grado de la respuesta tumoral patológica, incrementa el riesgo de toxicidad grado 3-4 y reduce significativamente la incidencia de recidiva local (Odds ratio: 0.53 [0.39-0.72]), sin producir impacto sobre la supervivencia global ni libre de progresión.

La información disponible sugiere que, aunque no existan pruebas definitivas de que el tratamiento combinado de quimio-irradiación ofrezca un beneficio estimable en la promoción de la supervivencia en comparación con la radioterapia exclusiva, el tratamiento combinado se asocia a un beneficio consistente y de interés clínico indudable: una disminución significativa de la tasa de recidiva local, con implicaciones pronósticas y socio-sanitarias incuestionables.

1.3.1.3. TIPO DE CITOSTÁTICOS CONCOMITANTES CON RADIOTERAPIA

El 5-Fluoracilo (5-FU) se ha utilizado clásicamente desde hace casi 50 años de forma concomitante a la radioterapia en el cáncer de recto debido a sus propiedades como agente citostático y radiosensibilizante. Los resultados descritos en esquemas adyuvantes se han extrapolado a los programas de neoadyuvancia y su administración a dosis bajas mediante infusión continua es el tratamiento preferido [61].

En los últimos años, se han desarrollado nuevas formas orales de quimioterapia, generalmente derivados de las fluoropirimidinas (Tegafur, UFT, Capecitabina), con el fin de reducir costes, aumentar la accesibilidad para los pacientes y evitar los inconvenientes asociados a las infusiones intravenosas prolongadas (necesidad de catéter venoso central y las complicaciones derivadas del mismo).

Fluoropirimidinas orales versus 5-FU

La cuestión principal es si la administración de fluoropirimidinas orales puede sustituir al 5-FU en infusión endovenosa como agentes radiosensibilizantes en términos de eficacia.

Tegafur versus 5-FU

Calvo y cols., han publicado la serie institucional del H.G.U. Gregorio Marañón, en la que se comparaba un esquema convencional de quimio-irradiación preoperatoria basado en 5-FU en infusión continua intravenosa con otro esquema neoadyuvante utilizando Tegafur a dosis altas (1200 mg/día v.o. todos los días de irradiación, incluyendo fines de semana). El índice de efecto *downstaging* T fue del 46% en el grupo de 5-FU y del 53% en el de Tegafur, mientras que la tasa de respuestas patológicas completas fue del 2.3% vs. 6.9%,

respectivamente [62]. En una reciente actualización de esta serie de pacientes tratados con Tegafur, se ha comunicado un índice global de *downstaging* del 68%, con un 8% de respuestas patológicas completas (ypT0) y un 47% de casos con residuo tumoral microscópico en el espécimen quirúrgico (ypTmic) [63].

El estudio no aleatorizado realizado por Fernández-Martos y cols., analiza la eficacia del esquema de RT neoadyuvante concomitante con UFT (tegafur más uracilo), posterior cirugía y QT adyuvante esquema 5-FU-leucovorín, objetivando como principal toxicidad ≥ 3 la diarrea (14%) y unas tasas de respuesta completa patológica del 9% con un 23% de enfermedad residual focal microscópica tras la cirugía [64].

Capecitabina versus 5-FU

Diversos estudios han comunicado tanto la eficacia como la eficiencia de la capecitabina en monoterapia en comparación con el 5-FU como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico o como terapia adyuvante en pacientes de alto riesgo [65-69]. La utilización de Capecitabina en combinación con radioterapia ha mostrado tasas de respuestas similares o superiores al 5-FU y, por lo tanto, este fármaco parece prometedor para generar nuevos esquemas de tratamiento neoadyuvante [70-72].

Estudios fase II han constatado la eficacia de esta fluoropirimidina oral junto con radioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto, mostrando una tasa máxima de respuestas del 80% y un índice de esterilizaciones tumorales en la pieza quirúrgica entorno al 20% [71-75]. La aparición de diarrea aguda, estomatitis y neutropenia son habituales, aunque algo menos frecuentes que con 5-FU; sin embargo, la incidencia de síndrome de mano/pie es mayor con capecitabina [76].

El estudio NSABP R-04 [77] incluye 1608 pacientes y compara capecitabina con 5-FU como agentes radiosensibilizantes en el contexto de la neoadyuvancia el CRLA, demostrando en ambos grupos similares tasas de respuesta completa patológica y *downstaging*.

Hofheinz y cols., llevaron a cabo un estudio fase III que compara la QT-RT con capecitabina versus 5-FU en infusión continua en 401 pacientes con CRLA. La SG a 5 años en el grupo de la capecitabina no fue inferior a la del 5-FU (76% vs 67% $p=0.0004$) y lo mismo con la SLE (75% vs 63%, $p=0,07$), con similares tasas de recidiva local (6% vs 7%) pero menor

recaída metastásica en el grupo de la capecitabina (19% vs 28%, $p=0,04$). El grupo tratado con capecitabina presenta mayor toxicidad en forma de síndrome mano-pie pero menor neutropenia [78]. La tasa de respuestas completas patológicas fue mayor en el grupo de capecitabina (14 vs 5%), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$).

Por ello la capecitabina puede sustituir al 5-FU en el tratamiento concomitante de quimio-irradiación en CRLA, al demostrar no inferioridad en términos de SLE con impacto positivo en la SG (al disminuir la tasa de recaída sistémica manteniendo la eficacia en el control local), pudiéndose considerar por tanto, como un nuevo estándar de tratamiento.

Oxaliplatino e Irinotecán

Se ha explorado la posibilidad de introducir nuevos agentes quimioterápicos con eficacia demostrada en cáncer colorrectal metastásico, como Oxaliplatino o Irinotecan, en combinación con 5-FU o Capecitabina dentro de programas de quimio-irradiación simultánea preoperatoria.

El **Oxaliplatino** es uno de los citostáticos por excelencia en el manejo actual del cáncer de colorrectal, tanto en la adyuvancia como en el manejo de la enfermedad diseminada. Por dicho motivo se comenzó a estudiar su uso como agente concomitante con la RT en CRLA, sin embargo los dos estudios más importantes realizados hasta la fecha en este contexto, han demostrado mayor toxicidad del brazo que utiliza oxaliplatino sin obtener beneficio en el control local de la enfermedad [79,80]. Por dicho motivo, la incorporación del oxaliplatino a las fluoropirimidinas como tratamiento neoadyuvante concomitante en el segmento de irradiación del CRLA no puede recomendarse.

El **Irinotecan** es un agente ampliamente utilizado en el manejo de la enfermedad diseminada, si bien no ha demostrado su utilidad en la adyuvancia. Estudios no aleatorizados sugieren beneficio del irinotecan en los regímenes de quimio-irradiación [81, 82]. Sin embargo en el estudio de la RTOG-0012, que comparó la utilización de 5-FU vs 5-FU más irinotecan concomitante con RT, no se objetivaron diferencias en la tasa de respuesta completa patológica (RCP) ni en toxicidad aguda y crónica [83].

Aunque no existen estudios aleatorizados fase III que hayan establecido la utilización de QT neoadyuvante previa a la quimio-irradiación como un estándar de tratamiento, es una práctica clínica habitual en muchos centros, ya que permite realizar una planificación del tratamiento de RT con mayor tiempo y existen estudios como el de Calvo y cols [84] en el que demuestran que añadir dos ciclos de QT esquema FOLFOX-4 en el CRLA antes de la QT-RT aumenta la incidencia de respuestas patológicas completas y T downstaging respecto al grupo de tratamiento que no lo recibe, sin un incremento relevante en la toxicidad.

Anticuerpos monoclonales

Existen estudios fase I-II que analizan nuevos esquemas de quimioirradiación preoperatoria utilizando combinaciones innovadoras que incorporan fármacos dirigidos a dianas biológicas (**Cetuximab**, **Bevacizumab**) junto a citostáticos de probada eficacia (Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan), objetivándose incrementos en la tasa de RCP sin aumentar la toxicidad [85-88].

Los resultados son alentadores, aunque necesitan madurar para poder incorporarse a la práctica clínica asistencial en el tratamiento del cáncer de recto, ya que la mayoría de estos ensayos están en un nivel preliminar como series institucionales prospectivas o corresponden a estudios fase I o II, los cuales aportan experiencia y resultados iniciales. Las conclusiones de los estudios fase III que están en marcha, contribuirán a entender el papel de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento neoadyuvante del CRLA.

1.3.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La cirugía constituye el pilar fundamental en el tratamiento radical del cáncer de recto. Los principios generales de la cirugía oncológica incluyen la seguridad y la eficacia de la resección del tumor con intención curativa, siendo el control local la prioridad de la misma. El objetivo primario de la cirugía del cáncer de recto debería ser la resección completa de la tumoración primaria, ganglios linfáticos regionales y el pedículo de la arteria hemorroidal superior. Es fundamental la experiencia del cirujano, habiéndose demostrado en múltiples estudios que tanto la técnica quirúrgica como la experiencia y el volumen de pacientes de los cirujanos y la institución sanitaria, son predictores de la supervivencia,

recidiva local, tasa de curación y tasa de colostomías tras la cirugía del cáncer de recto [89-92].

La cirugía se considera de calidad desde el punto de vista oncológico cuando se cumplen las siguientes premisas;

- **Tumoración primaria:** se pueden distinguir dos abordajes quirúrgicos principales: la resección rectal anterior (resección rectal del tumor con margen de seguridad y anastomosis término-terminal) y la amputación abdómino-perineal (extirpación completa del recto y complejo esfinteriano anorrectal con reparación funcional mediante colostomía). Por regla general, los tumores localizados en tercio medio y superior son candidatos a una resección anterior, mientras que los de tercio inferior requieren una amputación abdómino-perineal para asegurar la radicalidad de los márgenes. No obstante, con los avances en instrumentación quirúrgica y la tendencia a márgenes de resección más económicos, es posible, en algunos pacientes seleccionados, llevar a cabo procedimientos de resección anterior baja o ultrabaja con anastomosis término-terminal, salvaguardando así la funcionalidad del esfínter anorrectal.
- **Linfadenectomía:** la disección ganglionar del territorio de la mesentérica es recomendable para realizar una correcta estadificación y control local de la enfermedad. El número exacto de ganglios que son necesarios reseca para considerar la cirugía óptima, es un aspecto controvertido, estableciéndose por las diferentes guías internacionales (American College of Pathology, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y la American Association of Clinical Oncology (ASCO)) un número mínimo de 12 [93-95]. En el contexto de la valoración ganglionar tras el tratamiento neoadyuvante, el número de ganglios reseca considerado adecuado es menor de 12 [96,97].
- **Preservación del esfínter anal:** uno de los objetivos de la cirugía es mantener la función anorrectal y poder restablecer la continuidad intestinal (evitar una colostomía permanente), siempre y cuando no se comprometa el margen de resección quirúrgico. En algunos tumores muy bajos, se planifica un estoma temporal para

disminuir el riesgo de dehiscencia de la anastomosis, programando una reconstrucción del mismo de forma diferida [98].

- **Márgenes de resección:** son fundamentales, especialmente el margen distal y radial, siendo factores determinantes en el riesgo de recaída local;
 - Margen distal: la distancia óptima de dicho margen es controvertida. La realización habitual de amputación abdomino-perineal en tumores bajos recomendó la necesidad de obtener un margen distal libre de tumor de unos 5 cm [99]. Sin embargo, estudios retrospectivos posteriores, consideran que márgenes libres < 1cm no se asocian con un mayor riesgo de recurrencia [100,101]. Posteriormente, estudios patológicos y clínicos han hecho pensar que puede ser suficiente un margen distal de 2cm sin que ello aumente significativamente la incidencia de recidiva locorregional, ya que se ha descrito que la propagación distal intramural del tumor rara vez supera los 15mm desde el polo tumoral inferior [102]. La reducción de este margen distal ha dado lugar a un aumento significativo de la probabilidad de preservación del esfínter tras procedimientos quirúrgicos radicales. La recidiva anastomótica es un evento infrecuente después del tratamiento neoadyuvante. En la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (180 pacientes analizados con un seguimiento medio de 41,1 meses) fue del 5% y no estaba en relación con la respuesta post-neoadyuvante ni con la posibilidad de sección intratumoral virtual teniendo en cuenta el efecto de reducción del tamaño tumoral (Downsizing) [103].
 - Margen radial: también llamado margen circunferencial, siendo el criterio fundamental para establecer la necesidad de practicar una escisión mesorrectal total en la cirugía del cáncer de recto, con el objetivo de obtener un margen de resección circunferencial de seguridad, de vital importancia para evitar/disminuir el riesgo de recidiva local, sobre todo en tumores que invaden toda la pared intestinal o la sobrepasan. Se ha demostrado en múltiples estudios que la positividad de dicho margen es un factor predictor independiente de recurrencia local y supervivencia, siendo la

variable patológica más importante en pacientes que han recibido QT-RT neoadyuvante [104-107]. Se considera adecuado un margen de resección radial libre de infiltración tumoral entre los 3-5 cm [108].

- **Resección mesorrectal completa:** a partir de los hallazgos sobre la importancia del margen radial de resección, se extendió el concepto de resección mesorrectal completa (TME, *Total Mesorectal Excision*), que consiste en la disección-escisión en bloque del recto con el mesorrecto que lo recubre, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal (Figura 1.6).

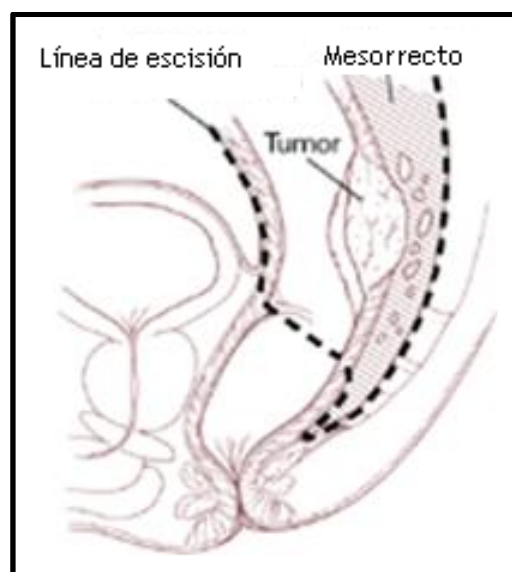


Figura 1.7. Imagen modificada de Heald et al. Límites quirúrgicos de la resección mesorrectal total

En términos generales, se acepta que la tasa de recidiva local después de TME a 5 años en cáncer de recto en estadios iniciales oscila entre el 4 y el 8% en series de grupos quirúrgicos expertos (datos no estratificados por estadios). Diversas experiencias institucionales que han incorporado la TME como tratamiento convencional en su protocolo quirúrgico para cáncer de recto han informado de tasas mínimas de recurrencia local (4-7%) y una mejora en la supervivencia global, acercándose al 80-85% para el estadio II y 65-70% para el estadio III de la enfermedad [107,109,110]. La presencia de infiltración tumoral del margen circunferencial es más frecuente cuando se realiza una amputación abdomino-perineal que cuando se lleva a cabo una resección anterior, siendo esta diferencia todavía más marcada en los casos

de tumores localizados en el tercio distal del recto, lo que podría explicarse por la conización distal del mesorrecto y la dificultad que supone su disección a ese nivel [111,112].

1.3.3. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Debido a los modestos resultados de control local (50-60%) y de supervivencia global a los 5 años (20-50%) en cáncer de recto localmente avanzado (estadios B y C de Dukes) tratados con cirugía exclusiva, se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el beneficio de añadir un tratamiento adyuvante. Aunque los estudios publicados hasta la fecha en cáncer de colon avalan exclusivamente el tratamiento con quimioterapia, la radioterapia en el cáncer de recto emergió como un elemento indispensable debido a la alta tasa de recidivas locales, a diferencia del cáncer de colon que suelen ser sistémicas. La mayoría de los estudios evalúan el papel de la RT en monoterapia y en combinación con QT.

1.3.3.1. RADIOTERAPIA ADYUVANTE

El tratamiento exclusivamente quirúrgico del cancer de recto, ocasiona recaídas locales en <10% en T1-T2N0, del 15-35% en los T3N0 y en el 45-65% en los T3-T4N+ [113-115].

Ensayos clínicos aleatorizados obtienen mejores tasas de control local y mayor intervalo libre de enfermedad en aquellos pacientes con cáncer de recto estadio II-III en los que se administra RT adyuvante tras la cirugía [116-119]. Sin embargo en ninguno de los estudios se objetiva beneficio en la SG.

El meta-análisis del Colorectal Cancer Collaborative Group analizó 22 ensayos clínicos con un total de 8507 pacientes, de los cuales 2157 pacientes con cáncer de recto incluidos en 8 ensayos eran aleatorizados a recibir cirugía más RT adyuvante frente a cirugía sola, confirmó los resultados obtenidos, reduciéndose la recidiva local en el grupo de RT (17 vs 28%) sin impactar en la SG (58 vs 59%) [120].

1.3.3.2. RADIOQUIMIOTERAPIA

La combinación de la RT con QT (5-Fluorouracilo) tras el tratamiento quirúrgico en los tumores rectales T3-T4 o N+, sí obtiene una mejoría en supervivencia global. Se Destacan los siguientes estudios que apoyan este argumento.

En 1975 el Gastrointestinal Tumor Study Group llevó a cabo un estudio aleatorizado y prospectivo (GITSG 7175), en el que se evalúa la eficacia del tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia, por separado o en combinación. El estudio finalizó el reclutamiento en 1980 con 227 pacientes y se publicaron sus resultados con un seguimiento medio de 80 meses. La aleatorización se llevó a cabo según la asignación de cuatro brazos terapéuticos después de cirugía curativa: 1) observación, 2) quimioterapia consistente en 5-FU y semustine, 3) radioterapia pélvica y 4) combinación de radioterapia y quimioterapia. La comparación del brazo de quimioirradiación frente al de observación mostró una diferencia significativa en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global favorable al tratamiento combinado (54% vs 27%) [121]. No se identificaron diferencias significativas en la comparación de los otros brazos terapéuticos entre sí (quimio-radioterapia vs radioterapia, quimio-radioterapia vs quimioterapia, quimioterapia vs radioterapia, quimioterapia o radioterapia vs control).

El North Central Cancer Treatment Group (NCCTG-Mayo 794751) [122] diseñó un estudio en el que trataba de detectar si la combinación de radioterapia y quimioterapia postoperatoria (régimen basado en 5-Fluoruracilo) superaba a la radioterapia postoperatoria exclusiva en control local y supervivencia. Se publicaron los resultados con una mediana de seguimiento superior a 7 años. El tratamiento adyuvante combinado lograba una reducción del 34% de las recaídas tumorales ($p=0,002$) - reducción del 46% de recidiva local y del 37% de metástasis a distancia - así como una reducción del 36% en las muertes por cáncer ($p=0,007$) con un aumento significativo de la supervivencia global a 5 años (55% vs. 40%).

El ensayo del NSABP R-01, aleatorizó tras la cirugía a 555 pacientes con cáncer de recto estadio B y C de Dukes a tres brazos: observación, quimioterapia adyuvante (CCNU, vincristina y 5-FU) o RT sola (46-47 Gy) [118]. Ningún grupo recibió QT-RT. Se objetivó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en el brazo de la QT en comparación con la

cirugía o la RT. Los pacientes que recibieron RT presentaron una reducción en las recaídas locales en comparación con la cirugía, pero sin obtener beneficio en la SG.

O'Connell y cols [123] desarrollaron e investigaron un esquema de administración de la quimioterapia en combinación con radioterapia que fuera más activo y menos tóxico. Para ello diseñaron un estudio (NCCTG 864751) en el que distribuyeron aleatoriamente a 660 pacientes en dos brazos de tratamiento de quimiorradiación postoperatoria con 5-FU. Un brazo recibió el 5-FU en bolus (500 mg/m²) concomitante a la radioterapia en dos ciclos de 5 días en la 1ª y 5ª semana de radioterapia, y en el otro brazo se administraba en infusión continua (225 mg/m²) durante todo el periodo de irradiación. Se demostró una reducción de la tasa global de recaída (de 47% a 37%; p=0,01) y de metástasis (de 40% a 31%; p=0,03) en el esquema con infusión continua. Asimismo, se identificó un aumento significativo del tiempo a la recaída y un beneficio global en supervivencia global a los 4 años del 10% (70% vs. 60%) en la administración mediante infusión continua. Aunque se detectó una disminución de la incidencia de recaída local, ésta no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido al limitado número de eventos locales observados.

Tanto la Conferencia de Consenso del National Institute of Health norteamericano [124] como las guías internacionales de mayor reconocimiento (NCCN y ESMO) [125,126], recomiendan el tratamiento adyuvante con la combinación de radioterapia y quimioterapia tras cirugía radical en cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III), basándose en la opinión del panel de expertos y en los resultados de los estudios descritos anteriormente.

1.3.3.3. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE TRAS QT-RT NEOADYUVANTE

Existe controversia acerca del beneficio de la quimioterapia adyuvante en aquellos pacientes con cáncer de recto que previamente han recibido QT-RT neoadyuvante y cirugía. La evidencia que existe al respecto se obtiene de extrapolaciones sobre la QT-RT adyuvante en cáncer de recto en la era previa a la neoadyuvancia. Únicamente se analiza el papel de la QT adyuvante en el contexto de la neoadyuvancia previa en 2 ensayos clínicos (uno de ellos en forma de comunicación/resumen) [58, 131].

En el estudio de la EORTC 22921 [58], los pacientes que recibieron RT preoperatoria con o sin QT, fueron sometidos a una segunda aleatorización a observación o bien 4 ciclos de QT adyuvante esquema 5-FU-leucovorín. La utilización de QT antes o después de la cirugía incrementó el control local de la enfermedad y se objetivó una tendencia a una mejor supervivencia libre de enfermedad (58 vs 52%) y SG (67 vs 63%) no estadísticamente significativa. En un análisis de subgrupos no planificado que incluyó 785 pacientes en los que se obtuvo una cirugía R0 (márgenes microscópicos negativos) sin evidencia de enfermedad a distancia, reveló que añadir QT adyuvante al tratamiento aumentaba la SG en el subgrupo de pacientes con ypT0-2 pero no en aquellos ypT3-T4 [127]. Dichos resultados podrían dar a entender que la QT-RT neoadyuvante es un factor predictivo de respuesta a la QT adyuvante, existiendo datos contradictorios al respecto [128,129], por lo que probablemente el factor determinante sea la respuesta completa patológica, que se comporta como factor pronóstico [130].

Se llevó a cabo un segundo estudio prospectivo aleatorizado por parte de un grupo cooperativo italiano que analizó 635 pacientes aleatorizados a recibir 6 ciclos de QT postoperatoria esquema 5-FU-leucovorín vs únicamente observación tras ser sometidos a QT-RT neoadyuvante y posterior cirugía [131]. En su última actualización en 2010, no se objetiva beneficio a 5 años de la QT adyuvante ni en tasa de recurrencias ni en SG (ni siquiera cuando el análisis se restringe a pacientes con tumores ypT0-2).

Por tanto, no existe ningún estudio que demuestre el beneficio de la QT adyuvante en pacientes con cáncer de recto que reciben QT-RT preoperatoria y posterior cirugía, si bien los estudios disponibles son escasos y con esquemas de QT antiguos, sin analizar el papel del oxaliplatino. A este respecto las guías internacionales son contradictorias:

- La guía americana NCCN recomiendan QT adyuvante a todos los pacientes que reciben QT-RT preoperatoria incluso si se obtiene remisión completa patológica [125].
- La guía europea ESMO recomienda QT adyuvante en los mismos casos que en el cáncer de colon tras la cirugía (estadios II de alto riesgo y todos los estadios III) [126].

- Por el contrario los expertos reunidos en la conferencia europea del cáncer de recto concluyen que no existe evidencia científica que soporte el beneficio de la QT adyuvante tras el tratamiento preoperatorio con QT-RT [132].

A pesar de la falta de evidencia científica, el amparo de las guías internacionales (NCCN, ESMO) conducen a la práctica totalidad de los oncólogos a ofrecen QT adyuvante a los pacientes con CRLA sometidos a QT-RT preoperatoria y posterior cirugía (incluso si se objetiva remisión completa patológica), utilizándose como tratamiento de referencia el esquema de QT FOLFOX (oxaliplatino más leucovorín y un curso corto de 5-FU en infusión continua) en base a los resultados del ensayo MOSAIC en cáncer de colon [133].

1.3.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO)

En el contexto del tratamiento con QT-RT preoperatoria y resección quirúrgica completa, hasta 1/3 de los pacientes con CRLA presentan recaída local. El análisis de la topografía de las recurrencias pélvicas ha identificado clásicamente la región presacra como el área anatómica dominante de recidiva local en el cáncer de recto: 67% en región presacra, 13% perineal, 18% peri-anastomóticas o pared lateral de la pelvis, 0.5% en la pared posterior de la vagina y 2% en área prostática o vejiga [134].

Debido a que la región presacra es el área dominante de recidiva local, se han estudiado alternativas terapéuticas selectivas con la intención de disminuir este componente de progresión. Con la RIO se pretende realizar una sobreimpresión selectiva del área presacra, focalizando la irradiación sobre dicha región con la intención de disminuir los efectos nocivos en tejidos sanos intrapélvicos no infiltrados por el tumor, ya que estructuras desplazables durante el acto quirúrgico son excluidos de la zona de intensificación radioterápica.

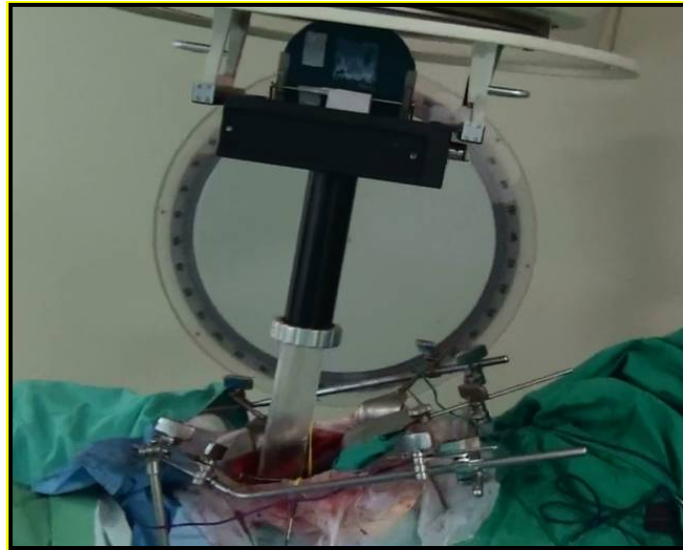


Figura 1.8. Colocación del aplicador biselado de RIO sobre el espacio presacro.

El Hospital General de Massachusetts, la Clínica Mayo y otros centros de Estados Unidos, Europa y Asia, han utilizado RIO además de la RT preoperatoria (con o sin 5-FU) en aquellos casos con tumor residual en la cirugía, márgenes de resección positivos o importantes adherencias tumorales presentes en el acto quirúrgico.

Se suele prescribir una dosis de sobreimpresión que se sitúa entre los 10-20 Gy, en función del residuo tumoral en el momento de la cirugía (si resección completa con márgenes negativos: 10-12.5 Gy; si resección subtotal con márgenes microscópicos positivos: 12.5-15 Gy; si tumor residual macroscópico: 17.5-20 Gy) que complementará la dosis recibida mediante tratamiento con radioterapia externa de forma pre- o postoperatoria.

La experiencia institucional con RIO del Massachusetts General Hospital (MGH) [135] analiza el papel de la misma en pacientes tratados con radioterapia preoperatoria junto con 5-FU en infusión continua y cirugía programada a las 4-6 semanas. La RIO se desestimó en presencia de metástasis en el momento de la cirugía, márgenes suficientes (>1 cm) o estadio inferior a T4. Se acordaron tres niveles de dosis de RIO: 10-12.5 Gy en caso de resección completa, 12.5-15 Gy si existía riesgo de enfermedad microscópica residual y 17.5-20 Gy para

residuo macroscópico. El índice de control local a 5 años fue del 90%, 65% y 55% para los tres niveles de dosis, y la supervivencia cáncer-específica a 5 años fue del 65%, 45% y 15%, respectivamente. No se objetivaron recidivas dentro del área de irradiación con RIO. El riesgo de neuropatía periférica fue del 20% para las dosis superiores a 15 Gy.

La Clínica Mayo [136] analizó el papel de la RIO en pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado (106 recto, 40 colon), los cuales reciben RT preoperatoria, cirugía y RIO (10-20 Gy). Las tasas de supervivencia libre de recaída local a 3 y 5 años fueron del 90 y 86%, siendo la SLE del 52 y 43% respectivamente. Los pacientes sin enfermedad residual o con enfermedad residual microscópica presentaron una SG mayor que aquellos con enfermedad residual macroscópica (56 vs 22%). Se objetivaron complicaciones tardías en el 53% de los pacientes, siendo las más frecuentes: neuropatía periférica (19%), obstrucción intestinal (14%) y obstrucción ureteral (12%).

Calvo y cols. [137] han señalado la importancia de la sobreimpresión con RIO tras la resección quirúrgica en el cáncer de recto, presentando una única recidiva dentro del campo de RIO en 62 pacientes tratados con quimiorradiación preoperatoria, cirugía diferida y radioterapia intraoperatoria con electrones sobre el espacio presacro (10- 12.5 Gy). Una reciente actualización de esta serie institucional del H.G.U. Gregorio Marañón, con 281 pacientes tratados mediante quimiorradiación preoperatoria con o sin RIO, muestra como la sobreimpresión con electrones es determinante en el índice de control local pélvico (92.2% vs. 86.5%), presentando una supervivencia libre de recidiva presacra a los 10 años del 95.4% en el grupo tratado con RIO vs. 84% en el grupo sin RIO ($p=0.013$), aunque sin impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad [138].

Debido a los resultados expuestos anteriormente, diversas instituciones europeas han integrado la RIO como un elemento terapéutico valioso dentro de sus programas con quimiorradiación preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado [137, 139-140]. Sin embargo, no debe considerarse un tratamiento estándar, ya que ninguna guía internacional incluye la RIO dentro del manejo del CRLA ante la falta de evidencia científica de primer nivel que avale el uso en el contexto de esquemas actualizados de neoadyuvancia.

1.4. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA

1.4.1. Generalidades

En los últimos años, el papel de la evaluación prequirúrgica mediante imagen del cáncer de recto (CR) ha cambiado de forma importante debido, tanto a la implementación de la escisión total mesorrectal, como a la confirmación del beneficio del tratamiento neoadyuvante en pacientes seleccionados y al interés en evaluar la respuesta a la misma. Estos hechos han provocado que la imagen deba ir más allá de la clásica estadificación TNM tumoral, para considerar evaluar otros factores pronósticos, con objeto de individualizar el manejo del paciente con CR, caracterizar el mapa tumoral, definir el posible abordaje quirúrgico y establecer la necesidad o no de terapia neoadyuvante.

Uno de los principales problemas en el CRLA es la valoración clínico-radiológica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, fundamental para planificar un correcto abordaje terapéutico posterior (posibilidad, tipo y abordaje de la cirugía) y conocer la sensibilidad de la tumoración al tratamiento antineoplásico (importante para planificar el posible tratamiento adyuvante o paliativo en caso de progresión/recidiva).

1.4.2. Técnicas de valoración de la respuesta

Las técnicas más precisas disponibles hasta la fecha para valorar dicha respuesta son la RM, TC, ecoendoscopia, y la PET, existiendo múltiples estudios (la mayoría retrospectivos) con un número limitado de pacientes y resultados dispares, motivo por el cual ninguna de ellas se ha establecido como el estándar asistencial.

Perfusión-TC

El desarrollo de neo-angiogénesis, un proceso modulado por ciertos mediadores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), es un elemento clave en el crecimiento y metastatización de los tumores. El estudio de la angiogénesis se ha ceñido al campo histológico con la valoración de parámetros como la densidad de microvasos. Sin embargo, los vasos tumorales muestran una serie de características diferentes a las de los vasos normales, con heterogeneidad espacial y estructura caótica, alta permeabilidad y

múltiples fístulas arterio-venosas que permiten obtener datos específicos de los mismos [141]. En general, los tejidos tumorales presentan un aumento de su vascularización con un rápido pico de realce comparado con los tejidos normales, seguido de un lavado temprano del contraste. El avance tecnológico ha logrado el desarrollo de técnicas de imagen, la perfusión con TC (pTC) y la RM dinámica (RM-d), que de un modo no invasivo, permiten estudiar el fenómeno de la angiogénesis en los tumores [141-143]. Ambas técnicas, al margen de una mera valoración cualitativa (morfología de las curvas de captación), consiguen, en base a modelos matemáticos de análisis, la obtención de una serie de parámetros fisiológicos (flujo y volumen sanguíneo, tiempo de tránsito medio, coeficiente de transferencia [ktrans], etc.) que hacen posible la evaluación de la angiogénesis tumoral de un modo cuantitativo [141].

En el estudio por TC se evalúa la atenuación causada por el medio de contraste a los rayos X en el espacio vascular y extravascular a lo largo del tiempo del estudio, existiendo una relación directa entre la concentración del contraste y la densidad. Los estudios de imagen funcional de la angiogénesis del CR han revelado una posible utilidad en el diagnóstico, la estadificación, el establecimiento del pronóstico de los pacientes y como herramienta predictiva de respuesta al tratamiento. Los tumores que presentan altos niveles en los parámetros de perfusión (flujo sanguíneo o constante de transferencia) parecen tener mejor respuesta a la QT-RT neoadyuvante [144,145], aunque el número de pacientes de estos estudios es pequeño y los datos, en ocasiones, contradictorios [146].

Belloni y cols [145] analizaron la utilidad de la perfusión-TC como factor predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante con QT-RT en pacientes con CRLA. De los 25 pacientes del estudio en 19 se realizó TC antes y después del tratamiento. Se objetivó que tanto el flujo como el volumen sanguíneo fue significativamente mayor en el tejido tumoral que en el normal, así como su disminución tras el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo dicha respuesta radiológica no se comparó con la respuesta patológica, lo que limita la contribución científica del estudio. Por otra parte, 4 de los 19 pacientes no obtuvieron respuesta patológica tras la QT-RT, de los cuales en 3 (75%) se objetivó aumento del flujo sanguíneo y en 2 (50%) un aumento del volumen sanguíneo, por lo que en el 25%-50% se objetivó respuesta-estabilización radiológica mediante la TC, cuando realmente la enfermedad había progresado (alta tasa de falsos positivos).

Sahani y cols [146] analizaron 15 pacientes con CRLA sometidos a tratamiento de QT-RT preoperatoria, de los cuales a 9 se les realizó TC antes y después de la misma. Se compararon los parámetros de perfusión sanguínea (PS) y tiempo de tránsito medio (TTM) del tejido normal y el tumoral junto con los obtenidos antes y después de la QT-RT y se compararon con la respuesta patológica. En tejido tumoral se objetivó un aumento del PS y un TTM más corto en comparación con el tejido normal ($p \leq 0.05$). Tras la neoadyuvancia se obtuvo una disminución del PS y un incremento del TTM ($p \leq 0.05$). A su vez hubo diferencias entre el PS de base y el TTM entre los pacientes respondedores y los no respondedores ($p \leq 0.05$).

Curvo-Semedo y cols [147] analizaron 20 pacientes con CRLA sometidos a tratamiento de QT-RT preoperatoria, de los cuales a 11 se les realizó TC antes y después del tratamiento. La PS, el volumen sanguíneo (VS) y el TTM fueron medidos. En los pacientes respondedores se objetivó un aumento de la PS y un TTM más largo en comparación con los no respondedores ($p \leq 0.05$), siendo ambas variables óptimas para discriminar ambos subgrupos con una sensibilidad del 80% y 100% y una especificidad del 73 y 87% para la PS y el TTM, respectivamente.

Se han sugerido diferencias estadísticamente significativas entre determinados parámetros de perfusión sanguínea antes y después del tratamiento neoadyuvante, aunque los estudios disponibles son muy limitados tanto por el escaso número de pacientes como por la falta de correlación en muchos de ellos con la respuesta patológica.

RM dinámica (RM-d)

Consiste en la adquisición de una secuencia de imágenes del tejido que se quiere analizar durante la administración de contraste, siendo el más utilizado el gadolinio, que tiene el peso molecular suficientemente pequeño como para presentar permeabilidad vascular. El análisis de dichas imágenes dinámicas permite la generación de una intensidad de señal en función del tiempo, lo que permite medir el máximo realce de contraste, la tasa de aumento máximo, el gradiente de contraste y otras variables de interés.

La RM-d ha sido estudiada en múltiples localizaciones tumorales (cervix, pulmón, próstata, recto, etc) como predictor de respuesta al tratamiento antineoplásico, utilizando

variables como el área bajo la curva de gadolinio, las constantes de transferencia y la fracción de espacio de fuga [148,149]

George y cols [150] analizaron el papel de la RM-d en el CRLA para cuantificar los cambios en permeabilidad vascular tras el tratamiento neoadyuvante, objetivando que aquellos pacientes con mayor permeabilidad pre-tratamiento respondían mejor a la QT-RT que los de menor permeabilidad ($p < 0.05$).

RM potenciada en difusión (RM-dif):

La RM-dif obtiene el contraste de sus imágenes de la diferencia del movimiento de las moléculas de agua en distintos medios. Proporciona información biológica sobre distintos factores como la densidad celular y la relación núcleo-citoplasma de las células, la tortuosidad del espacio extracelular, la integridad de las membranas celulares, la organización de los tejidos y la perfusión tisular [151,152]. El grado de restricción a la difusión del agua es inversamente proporcional a la densidad celular y a la integridad de las membranas celulares. Así, el movimiento de las moléculas de agua se encuentra más restringido en tejidos con alta celularidad y membranas intactas (p. ej. el tejido tumoral) que en zonas de menor celularidad o donde las membranas han sido alteradas. Otra ventaja de la difusión es que permite un análisis cuantitativo de la misma, basado en el cálculo del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC). En general, los tumores tienen bajos valores de ADC, mientras que tejidos normales y las lesiones benignas suelen mostrar valores mayores. La validez del ADC en la caracterización tumoral se refuerza ante el hecho de que una serie de características biológicas relevantes se correlacionan con el ADC (como el índice de proliferación tumoral, el grado tumoral, la presencia de necrosis o apoptosis) [153]. En el caso del CR, las imágenes potenciadas en difusión han mostrado su capacidad para predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante, con valores de ADC menores a los iniciales en aquellos tumores que responden [154,155]. Esto podría explicarse porque los tumores con un alto valor de ADC suelen presentar necrosis, factor que se asocia a una escasa respuesta al tratamiento.

La difusión muestra una buena capacidad para detectar ganglios linfáticos y podría representar una alternativa a la hora de valorar su afectación tumoral [156]. La valoración de

la respuesta al tratamiento es, sin embargo, uno de los principales campos de aplicación de la RM-dif. Los cambios esperables varían en función del tratamiento empleado. Así, la respuesta al tratamiento con radio y/o quimioterapia se asocia a un aumento temprano de los valores de ADC, que es más duradero en el caso de la administración de RT (debido al edema persistente), mientras que la respuesta a fármacos antiangiogénicos produciría, por el contrario, disminuciones transitorias de dichos valores secundarias a disminución del flujo, edema celular y reducción del espacio extracelular [153].

Dzil-Jurasz y cols [154] analizaron 14 pacientes con CRLA que recibieron tratamiento de QT-RT neoadyuvante, realizándoles una RM antes y después del mismo y calculando el ADC. Objetivaron una relación inversamente proporcional entre el ADC pretratamiento y la regresión tumoral tras la neoadyuvancia ($r=-0,67$; $p=0.01$ en el grupo tratado con QT; $r=-0.83$, $p=0.001$ en el grupo de QT-RT). El porcentaje medio de la reducción de ADC fue del 32% en el grupo de QT y del 40% en el de QT-RT. La media del ADC antes de tratamiento se correlacionó con la respuesta al tratamiento ya que los pacientes respondedores presentaron una ADC menor que los no respondedores.

Lambregts y cols [156] evaluaron el papel de la RM-dif en la re-estadificación ganglionar del CRLA tras la QT-RT. Para ello analizaron el ADC ganglio a ganglio en 35 pacientes antes y después del tratamiento neoadyuvante y lo compararon con la respuesta patológica. Se objetivó un ADC mayor en los ganglios tumorales que en los sanos (1.43 ± 0.38 vs $1.19\pm 0.27\times 10^{-3}$ mm²/s, $p<0.001$). Analizando tanto las imágenes en secuencia T2 como el ADC, se consiguió obtener una sensibilidad del 56% y una especificidad del 99%, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas de la incorporación de la valoración de la difusión junto con las imágenes radiológicas en secuencia T2, por lo que los autores concluyen que su valoración no aumenta la precisión de la técnica en la valoración ganglionar del CRLA tras la neoadyuvancia.

Kim y cols [157] analizan el papel de la diferencia de ADC antes y después de la QT-RT en el CRLA y su relación con la respuesta patológica completa (RPC). Tanto el ADC post-tratamiento ($1.43\pm 0.1\times 10^{-3}$ mm²/s) como el porcentaje de cambio del mismo ($70\pm 23.5\%$) en los pacientes con RPC fue significativamente mayor que en los que no se obtuvo RCP

($1.14 \pm 0.18 \times 10^{-3}$ mm²/s; 30.2±21.7% respectivamente; $p < 0.0001$). El ADC pre-tratamiento fue similar en ambos grupos (0.85±0.10 en RCP vs 0.88±0.14 en no RCP; $p = 0.4094$). El ADC post-tratamiento presentó la misma precisión que el porcentaje del cambio. Los autores concluyen que tanto el ADC post-tratamiento como el porcentaje del cambio del ADC predicen de forma fiable la respuesta a la QT-RT en el CRLA.

Por último destacar el estudio Elmi y cols [155] en el que se analiza el papel del ADC en 49 pacientes con CRLA sometidos a QT-RT. Un bajo ADC basal, cT4 y cN+, fueron factores predictores de mala respuesta al tratamiento neoadyuvante. El análisis uni y multivariante mostró el ADC pretratamiento como el único factor predictivo de recurrencia.

Como conclusión cabe destacar la utilidad de la RM-dif en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en CRLA, siendo una herramienta más en el arsenal radiológico disponible. El principal factor de confusión de la técnica es la heterogenicidad tumoral (ya que presentan diferentes regiones que alternan células tumorales viables con otras áreas de necrosis) y la falta de uniformidad de la respuesta antitumoral a la QT-RT, lo que se traduce generalmente en una sobreestimación de la respuesta.

Ecografía endorrectal (EER)

Debido a la precisión de la EER para valorar la tumoración primaria, se han llevado a cabo múltiples estudios que analizan su utilidad como herramienta predictora de respuesta al tratamiento neoadyuvante en CRLA.

Maretto y cols. [158] analizan prospectivamente la capacidad de predecir la respuesta a la QT-RT en pacientes con CRLA de diferentes técnicas radiológicas (EER, TC y RM). Incluyeron un total de 46 pacientes a los que se les realizó unas 4 semanas después de la finalización del tratamiento neoadyuvante una EER, TC, RM y rectoscopia. En base a los resultados, se clasificó la respuesta como T0 vs T1-T4 y N0 vs N+ y se compararon con la respuesta patológica completa tanto a nivel ganglionar como de la tumoración primaria. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir el estado de T y N se resume en la siguiente tabla.

	S	E	VPP	VPN
EER - T	77	33	74	36
EER - N	37	67	21	81
RM - T	100	0	77	NV
RM - N	33	74	25	81
TC - T	100	0	74	NV
TC - N	78	58	32	61

Tabla 1.3. Parámetros de eficacia en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante de cáncer de recto de la TC, RM y EER.

Los autores concluyen que cualquiera de las modalidades anteriores predicen de manera fiable la ausencia de afectación ganglionar pero no son válidas para confirmar la afectación ganglionar, ni para predecir la respuesta a nivel de la tumoración primaria.

Mezzi y cols. [159] comparan la sensibilidad y especificidad de la EER y la RM en pacientes con CRLA tras el tratamiento con QT-RT, en relación con la respuesta patológica obtenida. Analizan 39 pacientes, realizando ambas pruebas antes y después de la neoadyuvancia. La EER y la RM clasificaron correctamente a nivel de la tumoración primaria el 46% y 44% de los pacientes respectivamente, siendo mayor dicha proporción al analizar conjuntamente la afectación ganglionar (69% y 62%). Al analizar los pacientes de manera independiente por T y N, la precisión de la EER fue mayor que la RM en el subgrupo de pacientes T0-T2 (44% vs 33%, $p>0.05$) y N0 (87% vs 52%, $p<0.05$), siendo la RM más precisa en aquellos caso con estadificación post-neoadyuvancia $\geq T3$ y/o N+ sin ser esa diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluyen que tanto la EER como la RM son técnicas útiles en la estadificación del CR pero presentan importantes limitaciones en la valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en los estudios existentes hasta la fecha.

Como conclusión, se puede argumentar que la EER tiene un papel importante como técnica diagnóstica de la afectación a nivel de la tumoración primaria (T) en el CR pero es poco precisa para predecir la respuesta al tratamiento de QT-RT preoperatorio en el CRLA.

PET y PET/TC

El cáncer de recto es un buen modelo para analizar el papel de la PET como predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante [160-163], siendo uno de los objetivos de esta tesis corroborar los datos aportados por estudios previos y analizar nuevas variables, entre los que destacan los que se revisan a continuación.

Amthauer y cols [164] comparan la eficacia de la ecoendoscopia (EER) vs ^{18}F -FDG PET como técnica predictora de respuesta al tratamiento neoadyuvante en CRLA. Analizan 20 pacientes con resultados que confirman la eficacia de la ^{18}F -FDG PET, estableciendo como punto de corte una reducción del 36% del SUV (índice de respuesta, $\text{IR}=[(\text{SUV1}-\text{SUV2})/\text{SUV1}]\times 100$), para discriminar respondedores de no respondedores, presentando la PET frente a la EER una sensibilidad del 100% vs 33%, especificidad 86% vs 80%, valor predictivo positivo 93% vs 80% y negativo 100% vs 33% respectivamente, siendo dichas diferencias estadísticamente significativas.

Resultados similares obtienen Deneke y cols [165] al comparar la ^{18}F -FDG PET con la TC y la RM en 23 pacientes de similares características, estableciendo a su vez como punto de corte una reducción del SUV del 36%. La PET frente a la RM y la TC mostró una sensibilidad del 100% vs 71% vs 54%, especificidad 60% vs 67% vs 80%, valor predictivo positivo 77% vs 83% vs 78% y negativo 100% vs 50% vs 57% respectivamente, siendo dichas diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyen que la PET es una herramienta superior a la RM y la TC para predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el CRLA.

Capirci y cols. [166] analizan 45 pacientes con CRLA a los que se realizó una ^{18}F -FDG PET/TAC antes y después de la neoadyuvancia, estableciendo una relación entre el índice de respuesta de SUV (como punto de corte 66,2%) y la respuesta histológica del tumor al tratamiento, medida mediante el grado de regresión tumoral (TRG) por el método de Mandard (estableciendo como respondedores aquellos TRG 1-2 y como no respondedores 3-5), con una sensibilidad (81,2%), especificidad (79,2%), valor predictivo positivo (77%) y negativo (89%)

elevados, siendo la diferencia de SUV>66.2% mayor en los respondedores que en los no respondedores (75,9% VS 46,9%, p=0.001).

En un nuevo estudio realizado por Capirci y cols. [167] que incluye 87 pacientes (81 en el análisis final de estudio) se analiza el papel de la PET/TC en la estadificación y re-estadificación del CRLA, utilizando como punto de corte del índice de respuesta el 65%, comparándolo con la respuesta histopatológica medida por el grado de regresión tumoral (TRG) mediante el método de Mandard (estableciendo como respondedores aquellos TRG 1-2 y como no respondedores 3-5), con una sensibilidad (84,5%), especificidad (80%), valor predictivo positivo (84%) y negativo (81%) elevados, siendo la diferencia de SUV>65% mayor en los respondedores que en los no respondedores (71.3% vs 38%; p = 0.0038).

Martoni y cols [53] analizan 80 pacientes con CRLA a los que se realizó una PET/TC antes y después de la neoadyuvancia, sin poder demostrarse su utilidad como predictor de respuesta, ya que el valor de SUV1-2 (pre y post-tratamiento) y el índice de respuesta (IR) del 66% se relacionaron con la respuesta patológica, pero ninguno fue factor predictivo de respuesta en el análisis multivariante.

Huh y cols [168] estudian prospectivamente 50 pacientes con CRLA a los que se les realiza PET/TC antes y a las 5 semanas del tratamiento con QT-RT neoadyuvante, con el objetivo de valorar el papel predictivo del SUV máximo y el porcentaje de la diferencia entre SUV (IR). Tras la QT-RT, el 64% de los pacientes fueron clasificados como respondedores (grado de regresión tumoral de Rödel 3-4). El SUV medio pre-tratamiento fue de 14,8, siendo menor estadísticamente significativo el post-tratamiento, con un SUV medio de 6,1 (p<0.05). El IR medio fue significativamente mayor en respondedores que en no respondedores (62,6% vs 31,2%, p<0.05). Utilizando como punto de corte del IR el 53%, se obtuvieron los siguientes parámetros: sensibilidad 75%, especificidad 73,2%, VPP 82,8% y VPN 61.9%. Los autores concluyen que la PET/TC (mediante el parámetro IR) es la mejor herramienta para la valoración de la respuesta en CRLA tras la QT-RT, pudiendo guiar a los profesionales en la toma de decisiones terapéuticas.

En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios publicados más relevantes al respecto.

Autor y año	Número de pacientes	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Cut-off	Parámetro	Objetivo principal
Guillem, 2000 ⁽¹⁶¹⁾	15	80%				SUV ₂ <3	RVR ¹	RCP ³
Delrio, 2003 ⁽¹⁶⁹⁾	30	86%	-	-	-	51,6%	IR ²	TRG ⁴
Capirci, 2004 ⁽¹⁶³⁾	78	76%	56%	60%	73%	SUV ₂ <3	RVR	TRG
Amthauer, 2004 ⁽¹⁶⁴⁾	20	86%	100%	93%	100%	36%	IR	DEP ⁵
Denecke, 2005 ⁽¹⁶⁵⁾	23	60%	100%	77%	100%	36%	IR	DEP
Chessin, 2005 ⁽¹⁷⁰⁾	21	95%	-	-	-	71%	RVR	DEP
Capirci, 2007 ⁽¹⁶⁶⁾	45	79%	81%	77%	89%	66,2%	IR	TRG
Capirci, 2009 ⁽¹⁶⁷⁾	81	80%	84%	84%	81%	65%	IR	TRG
Martoni, 2011 ⁽⁵³⁾	80	31%	94%	25%	95%	66,2%	IR	TRG
Huh, 2011 ⁽¹⁶⁸⁾	50	73	75	83%	62%	53	IR	TRG

¹Resultado visual de respuesta

²Índice de respuesta (IR) = $(SUV1 - SUV2) / SUV1 \times 100$.

³Respuesta completa patológica

⁴Grado de regresión tumoral

⁵Descenso de estadificación patológico

Tabla 1.4: Precisión diagnóstica de la PET de la respuesta a la quimio-irradiación neoadyuvante en cáncer de recto en diferentes estudios.

El meta-análisis de Zhang y cols [171], evalúa los estudios publicados hasta el año 2011 en los que se estudia el papel de la FDG-PET como herramienta predictora de respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con CRLA. Tras el cribado de un total de 107 artículos, se incluyen en el análisis final 28 estudios (1204 pacientes). Las conclusiones del estudio son las siguientes:

- La PET como herramienta predictora de respuesta en CRLA presenta una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 78% (IC_{95%} 75-82%), 66% (IC_{95%} 62-69%), 70% (IC_{95%} 66-73%) y 75% (IC_{95%} 71-79%).
- Dentro de las 3 variables a estudio (SUV, resultado visual de respuesta e Índice de respuesta), la que presenta mayor precisión es el IR, si bien las diferencias entre ellas

no son estadísticamente significativas. Los autores sugieren el IR como el mejor parámetro para valorar la respuesta por PET a la neoadyuvancia en CRLA.

- Destacan las siguientes limitaciones del meta-análisis:
 - o Escaso número de pacientes incluidos en los estudios.
 - o Sobre-estimación de los resultados, ya que en 17 de los 28 estudios se utiliza la PET/TC en vez de la PET. Debido a que la tecnología híbrida aporta mayor precisión anatómica y la corrección de la atenuación de la TC puede corregir el efecto de volumen parcial generado por la PET.
 - o La mayoría de los estudios son retrospectivos

Como conclusión es posible resumir que la PET y la PET/TC presentan una mayor precisión que el resto de técnicas (RM, EER y TC) a la hora de valorar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en CRLA. No obstante, no existen estudios comparativos entre la PET y el resto de técnicas radiológicas, presentando los estudios existentes como principal limitación la escasa población estudiada, la heterogeneidad de las variables, el punto de corte de las mismas y el comparador utilizado. Por estos motivos, en el momento actual, la PET no es una técnica estandarizada e imperativa en este contexto clínico-terapéutico, presentándose como la alternativa más precisa a las técnicas disponibles en la actualidad.

Técnica de imagen funcional	Propiedades biológicas en las que se basa la imagen	Parámetros cuantitativos o biomarcadores	Datos fisiopatológicos representados
Perfusión TC	Captación de contraste por los tejidos (depende de la perfusión, la densidad y la permeabilidad de los vasos)	Flujo sanguíneo Volumen sanguíneo Tiempo de tránsito medio Superficie de permeabilidad	Densidad vascular Permeabilidad de los vasos Presión de perfusión Grado tumoral
RM dinámica	Captación tisular de contraste	Área bajo la curva de gadolinio Constantes de transferencia Fracción de espacio de fuga	Densidad vascular Permeabilidad de los vasos Perfusión
Difusión (RM-dif)	Movimiento browniano del agua	Coefficiente de difusión aparente (ADC)	Densidad celular, integridad de las membranas, tortuosidad del espacio extracelular, formación de glándulas y necrosis.
PET	Metabolismo de la glucosa	Valora de captación estandarizado (SUV)	Aumento de la expresión de GLUT-1 y de la actividad de la hexocinasa II.

Tabla 1.5. Técnicas de imagen funcional-molecular en cáncer de recto.

Tipo de terapia	Efecto biológico	Técnicas de imagen	Cambio de parámetros
Quimioterapia	Muerte celular	Perfusión TC RM dinámica RM-dif PET	Disminuye la perfusión tumoral Aumento de ADC de corta duración Disminución del SUV
Radioterapia	Muerte celular, edema, inflamación y destrucción vascular	Perfusión TC RM dinámica RM-dif PET	Disminuye la perfusión tumoral Aumento de ADC Disminución del SUV

Tabla 1.6. Técnicas de imagen funcional-molecular y respuesta tumoral a terapias en el cáncer de recto.

Otras técnicas funcionales/moleculares

El desarrollo de distintas secuencias de RM (BOLD o espectroscopia), de nuevos radiotrazadores para PET y de otras técnicas de imagen ha permitido expandir de un modo muy importante la capacidad de análisis mediante la imagen de distintos procesos tumorales y del entorno tumoral: hipoxia, proliferación celular, apoptosis, metabolismo celular, etc. La utilidad clínica de todos ellos en el CR está aún por definir, dado que la gran mayoría están fuera del uso clínico habitual y son de implantación asistencial e investigadora compleja, pero podrían permitir un abordaje más completo y específico de las características biológicas de las neoplasias de recto.

1.5. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

1.5.1. Definición

Clásicamente ha existido un problema de interpretación y cuantificación del grado de respuesta tumoral patológica objetivada en el análisis histológico del espécimen quirúrgico del cáncer de recto tratado mediante QT-RT preoperatoria. Se han propuesto múltiples definiciones y escalas de evaluación a este respecto, pero ninguna de ellas ha conseguido, por el momento, el consenso de la comunidad científica.

La **respuesta patológica completa (ypT0)** se define como la ausencia total de células tumorales viables en el espécimen quirúrgico tras un análisis histopatológico minucioso. Se trata de un índice de eficacia del tratamiento relativamente rápido de obtener y sencillo de estimar, y correspondería al máximo grado de respuesta evidenciable.

El **residuo tumoral microscópico (ypTmic)** consiste en la persistencia de pequeños nidos de células tumorales viables, en el contexto de abundante tejido fibrótico y sustancia mucoide circundantes, independientemente de su localización en profundidad dentro de la pared rectal. Identificaría aquellos tumores con una sensibilidad muy acusada a los tratamientos con QT-RT, en contraposición a los que presentan una manifiesta resistencia a los mismos, persistiendo en el espécimen quirúrgico un **residuo tumoral macroscópico (ypTmac)** con nula o escasa respuesta morfológica e histológica.

En los últimos años, se han acuñado otros términos que han tratado de describir la existencia o no de efecto terapéutico a través de categorías de respuesta según el estadio patológico definitivo y su migración desde el estadio clínico inicial. El efecto **downstaging**, indicaría la existencia de un descenso de estadificación patológica (T y/o N) en comparación con el estadio clínico establecido previamente al tratamiento preoperatorio.

En sentido similar, el efecto **downsizing**, describiría la disminución del tamaño original (dimensión máxima medible) establecido mediante técnicas diagnósticas endoscópicas y/o de imagen (TC, EER, RM, PET) respecto al residuo tumoral inducido por la neoadyuvancia evaluado en el espécimen quirúrgico.

Estas definiciones de categorías de respuesta están sujetas a factores de confusión, como son la variabilidad en el rigor, exhaustividad y minuciosidad del estudio histopatológico, pruebas diagnósticas de estadificación clínica o parámetros relevantes del tipo de tratamiento neoadyuvante empleado (intervalo entre radioterapia y cirugía, tipo de quimioterapia, etc). La variabilidad de criterios hace incierta la comparación entre distintos estudios que expresen sus resultados en términos de respuesta tumoral con terminología ambigua.

Con la intención de minimizar las incertidumbres anatómo-patológicas, han aparecido diferentes clasificaciones (siendo el pionero Dworak [172]), que se han generalizado en

ensayos prospectivos sobre neoadyuvancia en cáncer de recto[173], y que establecen una escala común basada en la categorización de los cambios histopatológicos observados en el espécimen quirúrgico, cuantificando el grado objetivo de respuesta tumoral (**grado de regresión tumoral o *tumor regression grade* - TRG**) y su relación con los fenómenos de reparación y fibrosis.

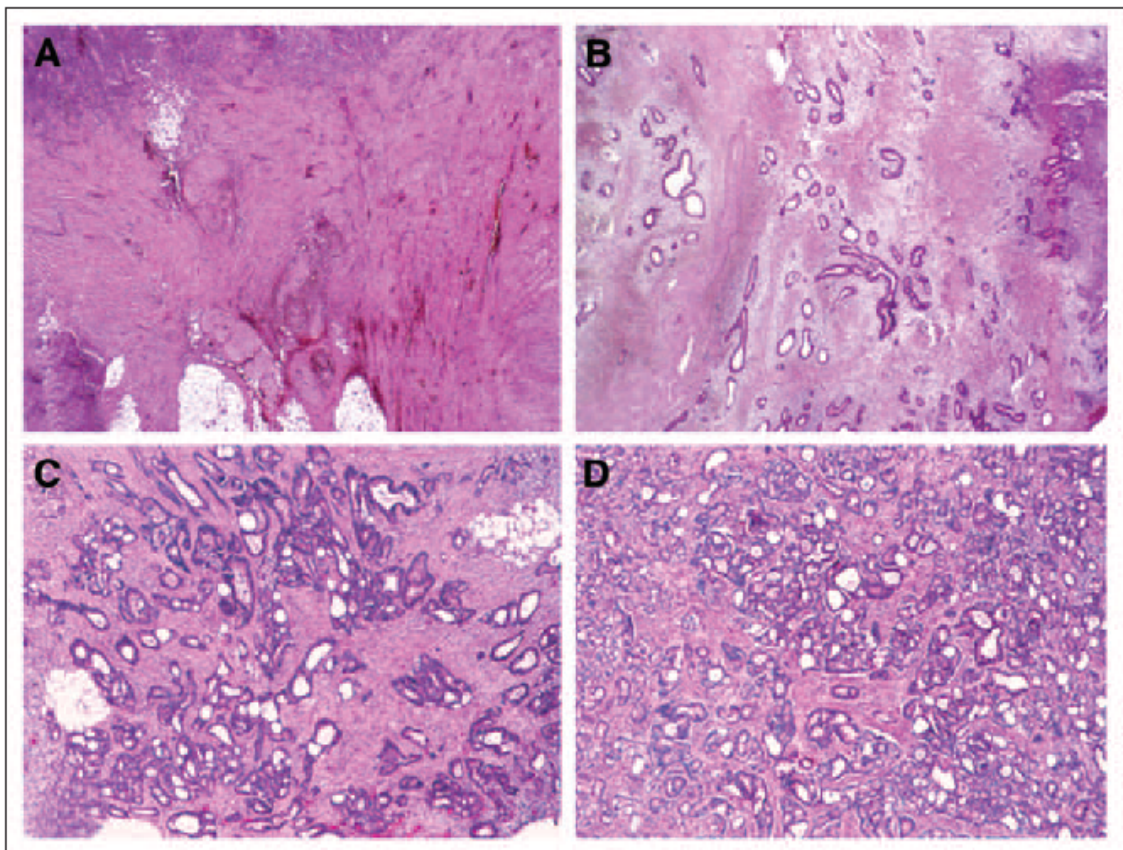


Figura 1.9 (obtenida y reproducida del artículo de Rödel C et al. *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. J Clin Oncol 2005;23:34: ejemplos de los diferentes grados de regresión tumoral; A TRG 4, B TRG 3, C TRG 2 y D TRG 1.

1.5.2. Clasificación de la respuesta patológica

Con la utilización de esta escala histológica de valoración de respuesta tumoral se procura la estandarización en la clasificación de los efectos terapéuticos y se facilita la comparación de la eficacia entre estudios con componente neoadyuvante para el cáncer de recto. Existen múltiples escalas que evalúan el TRG, destacando por su mayor rigor científico y su utilización habitual en la práctica clínica habitual, las dos siguientes:

- Clasificación de Dworak-Rödel [172-173]

TRG	Descripción
0	Ausencia de respuesta.
1	Tejido tumoral dominante y escasos signos de fibrosis < 25%.
2	Fibrosis dominante (25-50%) y pequeños grupos celulares tumorales.
3	Escasas células tumorales en tejido fibrótico (>50%) ± sustancia mucoide.
4	No existen células tumorales, solo tejido fibrótico. Respuesta completa patológica (ypT0).

Tabla 1.7. Clasificación de Dworak-Rödel

- Clasificación de Ryan [174]:

Escala TRG de 5 puntos	Descripción	Escala TRG de 3 puntos
1	Sin células tumorales viables	1
2	Pequeños grupos de células tumorales	
3	Residuos tumorales junto con áreas de fibrosis	2
4	Predominio de las áreas tumorales sobre la fibrosis	3
5	Ausencia de fibrosis con extensas áreas tumorales	

Tabla 1.8. Clasificación de Ryan

1.5.3. Importancia de la respuesta patológica

Tanto los meta-análisis como ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha indican que, el esquema preoperatorio más eficaz en términos de respuesta, consiste en la combinación de radioterapia externa fraccionada (45-50.4 Gy) con quimioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina). El índice de respuestas patológicas completas utilizando este tipo de QT-RT oscila entre el 5-15%, significativamente superior con respecto a la radioterapia exclusiva (3-5%).

El meta-análisis de Hartley y cols [175], señala como únicos factores que parecen actuar de forma independiente sobre el grado de respuesta patológica la utilización de 5-FU en infusión continua, una dosis total de radioterapia de al menos 45 Gy y la inclusión de un segundo agente citostático simultáneamente con el 5-FU.

Además, diversos estudios aleatorizados concluyen que un intervalo de 6-8 semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía es decisivo para obtener una mayor respuesta patológica en el espécimen quirúrgico [176, 177].

En los últimos años, han aparecido numerosas publicaciones en las que se analizan nuevos esquemas de QT-RT, explorando vías de administración alternativas (fluoropirimidinas orales: Capecitabina, Tegafur, UFT), evaluando fraccionamientos alterados de radioterapia (hiperfraccionamiento: 55-60 Gy / 31-34 fracciones), o añadiendo a las fluoropirimidinas un segundo agente citostático (Oxaliplatino, Irinotecan) y/o anticuerpo monoclonal (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) eficaz en cáncer colorrectal metastásico, con tasas de respuestas patológicas completas, que oscilan en el rango del 15-40% [75, 178-180].

La aparición de nuevos fármacos con actividad específica sobre ciertas dianas biológicas presentes en las células tumorales (EGFR, VEGFR), ha propiciado la inclusión de estos bio-fármacos en los protocolos de neoadyuvancia para el cáncer de recto, presentando tasas de respuesta (en ensayos fase I y II) de hasta un 70%, con porcentajes de mínimo residuo microscópico próximos al 50%. No obstante, persiste la controversia sobre alto grado de respuesta patológica y tasa de cirugía conservadora de esfínter. Un meta-análisis publicado recientemente [181] cuestiona con los datos disponibles que una respuesta tumoral satisfactoria implique un aumento significativo en las posibilidades de preservación esfinteriana.

En términos de pronóstico clínico, los resultados publicados tras analizar el subgrupo de pacientes tratados con quimiorradiación preoperatoria en el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 [56], sugieren que la obtención de una respuesta patológica completa (TRG 4) está relacionada con un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE 5 años 86%), en comparación con aquellos casos que presentan una respuesta moderada (TRG 2-3) o nula (TRG 0-1), con una SLE a 5 años del 75% y 63%, respectivamente ($p=0.006$).

En el ensayo aleatorizado de la EORTC 22921 [58], se analizaron 785 de los 1011 pacientes incluidos en el estudio sometidos a resección radical (R0) tras QT-RT preoperatoria, con la intención de evaluar el papel de la quimioterapia adyuvante en el contexto del cáncer de recto. Se identificó el *downstaging* o descenso de estadificación (ypT0-2 vs. ypT3-4) como

el único factor que influía de forma significativa en la magnitud del efecto de la quimioterapia adyuvante sobre el pronóstico de los pacientes, tanto en supervivencia libre de enfermedad (HR 0.64 [0.45-0.91]) como en supervivencia global (HR 0.64 [0.42-0.96]).

Los datos descritos orientan razonablemente a que el grado de regresión tumoral sea una de las variables comparativas a la hora de evaluar el valor predictivo y/o pronóstico de la PET en el CRLA.

1.6. FACTORES PRONÓSTICOS EN CCR

En los últimos años, el papel de la evaluación prequirúrgica mediante imagen del cáncer de recto ha cambiado de forma importante debido, tanto a la implementación de la escisión total del mesorrecto (ETM), como a la demostración del beneficio de la terapia neoadyuvante en pacientes seleccionados y al interés en evaluar la respuesta a la misma. Estos hechos han provocado que la imagen deba ir más allá de la clásica estadificación TNM tumoral, para contribuir a evaluar factores pronósticos, que permitan individualizar el manejo del paciente con CR, caracterizar un mapa tumoral, definir el posible abordaje quirúrgico y establecer la necesidad o no de terapia neoadyuvante.

En función del grado de evidencia científica existente en la actualidad, los factores pronósticos estudiados en CCR se dividen en cuatro categorías, siendo las de nivel I las que presentan mayor evidencia y las de nivel IV menor. Se desarrollarán aquellas con nivel I, mencionando someramente el resto.

Categoría I

Son aquellos factores bien documentados y validados en ensayos clínicos, estableciéndose por tanto como indicadores pronósticos en CCR.

Clasificación TNM

El factor pronóstico más importante en el CCR tras la resección quirúrgica es su estadificación. La supervivencia global a los 5 años en función de la estadificación del cáncer de recto se resume en la siguiente figura [182].

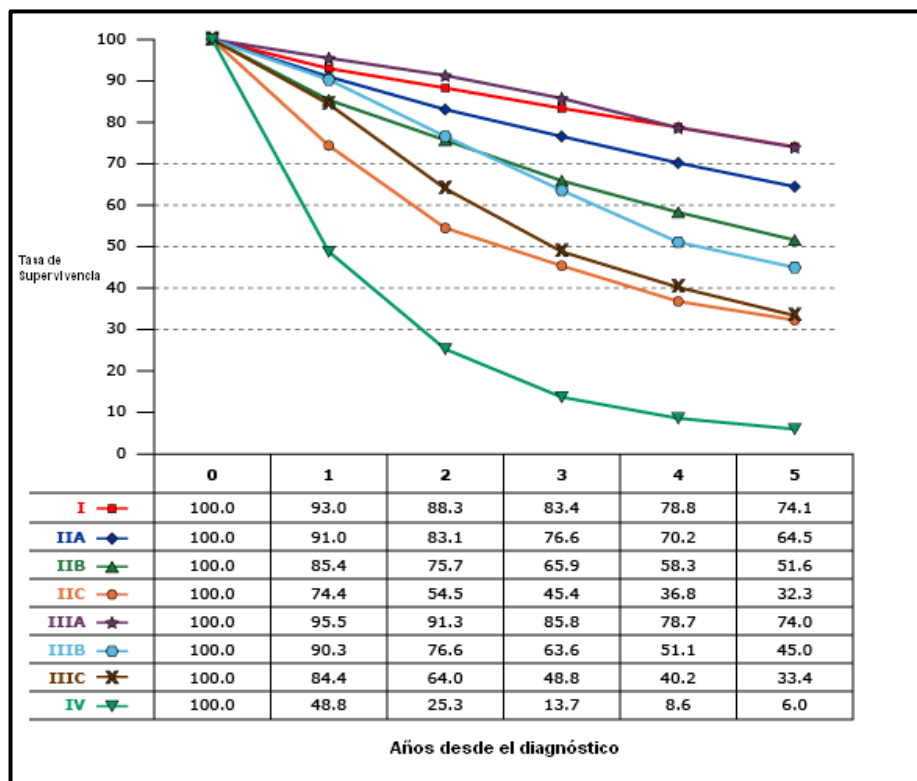


Figura 1.10: Curvas de supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de recto en función de la estadificación TNM.

Invasión vascular

La invasión tumoral de las venas o pequeños vasos post-capilares, linfáticos o vénulas son un factor pronóstico determinante. Los tumores T2-T4 con invasión vascular (principalmente de venas extramurales) presentan peor pronóstico [183, 184], al igual que la

invasión linfática [185,186]. Por tanto la invasión venosa y angiolinfática debe especificarse en los informes anatomopatológicos, al igual que la localización de la misma (intra o extramural).

Tumor residual tras la cirugía

La presencia de tumor residual tras la resección quirúrgica es un factor pronóstico adverso [187], demostrándose que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 10 años es significativamente menor (19% vs 88% en tumores T4N0 y del 19% vs 58% en T4N+) [188]. En función del tipo de resección realizada, podemos clasificar la cirugía en:

- R0: resección completa con todos los márgenes quirúrgicos, negativos para infiltración tumoral microscópica.
- R1: resección tumoral incompleta con afectación microscópica de uno/varios márgenes de la pieza quirúrgica.
- R2: resección tumoral incompleta con afectación macroscópica de uno/varios márgenes de la pieza quirúrgica.

Niveles séricos de CEA

Los niveles plasmáticos del marcador tumoral del antígeno carcinoembrionario (CEA) se deben solicitar de manera rutinaria en el momento del diagnóstico de un tumor colorrectal por las siguientes razones:

1. La presencia de niveles preoperatorios elevados de CEA que no se normalizan tras el tratamiento quirúrgico, implican presencia o persistencia de enfermedad y la necesidad de reevaluar la situación.
2. El nivel de CEA preoperatorio es un factor pronóstico. Niveles ≥ 5 ng/mL son un factor pronóstico adverso independiente del estadio tumoral [189,190].

Categoría IIA

Son aquellos factores considerados lo suficientemente importantes para incluirse en el informe anatomopatológico, pero cuya influencia a nivel clínico no está validada en estudios lo suficientemente robusto y rigurosos como para ser considerados factores pronósticos.

Grado tumoral

El grado histológico refleja el grado de diferenciación tumoral y ha demostrado en múltiples estudios ser un factor pronóstico independiente [184, 191,192]. En problema es que dicha gradación histológica es subjetiva, con importante variabilidad interobservador. En la mayoría de los estudios la significación pronóstica del grado tumoral se ha objetivado dividiendo los tumores en dos grupos: bajo grado (bien y moderadamente diferenciado) vs alto grado (pobremente diferenciado o indiferenciado).

Margen circunferencial o radial

En el cáncer de recto, la calidad de la técnica quirúrgica y la presencia de un margen circunferencial libre de afectación tumoral son uno de los factores predictivos más importantes de recaída local y a distancia así como pronósticos [103,193,194].

Grado de regresión tumoral

El grado de regresión del tumor al tratamiento preoperatorio con QT-RT en el CRLA es un factor pronóstico a tener en cuenta [172-174] y debe constar en todo informe de anatomía patológica.

Otras categorías (IIB-IV)

Incluyen diversos factores, con escasa evidencia científica que los avalen como de interés pronóstico, destacando el subtipo histológico, la infiltración tumoral linfocitaria, la invasión perineural, las deleciones del 18q y otras alteraciones moleculares.

Papel pronóstico de la PET

En distintos estudios, la PET ha demostrado ser en el análisis multivariante un factor pronóstico independiente, si bien el peso específico de este factor varía entre los diferentes modelos y estudios clínicos.

Kalff y cols [51] evalúan la utilidad pronóstica de la PET en 34 pacientes con CRLA a los que se realizó una PET antes y después del tratamiento con quimiorradiación (de los que analizaron 30 pacientes). En el análisis multivariante, la respuesta por PET se relacionó claramente con la SG y SLE ($p < 0.0001$). Con un seguimiento de 3 años, el 100% de pacientes con respuesta metabólica completa estaban vivos, siendo el 79% de los que consiguieron una respuesta metabólica parcial y del 0% en los que no la obtuvieron o progresaron al tratamiento ($p < 0,0001$). Resultados similares al analizar la supervivencia libre de enfermedad: 100%, 47% y 0% respectivamente ($p < 0,0001$). La única otra variable con implicaciones pronósticas fue la respuesta completa patológica, sin demostrarse que el porcentaje de cambio en el valor del SUV fuese un factor pronóstico.

Capirci y cols [52] analizaron 88 pacientes con CRLA a los que se les realizó entre otras pruebas una PET a las 7 semanas de finalizar el tratamiento de quimiorradiación. Se analizó de forma global la SLE y la SG a los 5 años, las cuales fueron 73% y 83%, realizándose a su vez dicho análisis en función de la captación del PET previo a la cirugía (se establecieron 5 grupos en función del SUV (SUVmax > 6; SUVmax entre 3-5.9; SUVmax entre 1.5-2.9; SUVmax entre 1-1.4 y SUVmax < 0.9 que se consideró como PET negativo). Se comprobó como aquellos pacientes con PET positivo (79/88) presentaron una evolución más desfavorable que aquellos con PET negativo (9/88), con una SG de 72% vs 91% ($p = 0.024$) y una SLE del 62% vs 81% a los 5 años ($p = 0.003$). En el análisis multivariante fue el único factor pronóstico junto con la estadificación post-quirúrgica.

Lee y cols [195] analizan en 81 pacientes el papel predictor y pronóstico del híbrido PET/TC previo al tratamiento neoadyuvante de CRLA. Las variables estudiadas son el SUVmax, SUVmedio (50% del SUVmax), volumen metabólico tumoral (VMT), que equivale al volumen total del tumor primario hipercaptante en la PET, y la glicolisis total de la lesión (GTL) que equivale al SUVmedio x VMT. En el análisis multivariante, la GTL del tumor primario se

demuestra como la única variable independiente pronóstica del estudio. Aquellos pacientes con una GTL > 85, presentan una HR=20 (IC 95% 1,7-232,5, p=0.017) para la supervivencia libre de enfermedad. En el análisis univariante también existe un impacto de dicha variable en la supervivencia global (HR= 4.8, IC 95% 1,04-22,5, p=0.044), demostrándose en este estudio el valor pronóstico del PET/TC previo a la QT-RT preoperatoria.

Por último cabe comentar el estudio de Martoni y cols [53], en el que se demuestra en el análisis multivariante el valor pronóstico del SUV post-neoadyuvancia (SUV2 ≤5 vs >5), con una HR=11,2 (IC 95% 1,7-71,5, p=0.01), sin demostrarse que el IR por PET ni el valor SUV1 fuesen un factor pronóstico.

2. HIPÓTESIS

“La hipótesis es una interpretación anticipada y racional de los fenómenos de la naturaleza”.

Claude Bernard (1813-1878)

Fisiólogo francés.

La utilización concomitante de radioterapia y quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) aumenta el intervalo libre de enfermedad, mejora el pronóstico, en muchos casos ocasiona una reducción significativa del tamaño (*downsizing*) y del estadio tumoral (*downstaging*), lo que va a permitir el empleo de técnicas quirúrgicas más depuradas (excisión mesorrectal total) que mejoran la tasa de resecabilidad quirúrgica. Por todo ello la quimio-irradiación (QT-RT) preoperatoria se ha convertido en el tratamiento de referencia en el CRLA.

La respuesta del tumor al tratamiento preoperatorio de quimio-irradiación, tiene un impacto pronóstico, en tanto que se relaciona con un menor riesgo de recidiva. Así, en pacientes en los que se obtenga una respuesta completa, podrían ser candidatos a cirugías más conservadoras (especialmente en lo referente a la preservación del aparato esfinteriano), sin un incremento asociado en la recurrencia local. El problema fundamental es que la respuesta anatómo-patológica, basada en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, se presenta como el único método preciso para conocer la respuesta a la QT-RT neoadyuvante, lo que exige la realización previa del acto quirúrgico para la obtención del tejido y por tanto, no admite la modificación de la cirugía (inclusive su omisión) en función de la respuesta al tratamiento.

No existe ningún método clínico-radiológico estándar de determinación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante de quimio-irradiación, siendo la RM la técnica más utilizada en la práctica clínica diaria. Debido a la modesta precisión de la RM en este contexto, se han llevado a cabo múltiples estudios encaminados a analizar otras técnicas que mejoren dichos resultados, enfatizándose en los últimos años el valor de la PET y la PET/TC y las modalidades radiológicas existentes optimizadas (RM y TC principalmente).

El principal obstáculo de muchos de estos estudios es la falta de rigor científico y la ausencia de un comparador adecuado como el grado de regresión tumoral. Aun así, los datos existentes hasta la fecha sugieren la idea de que la PET es la herramienta más precisa actualmente en la valoración de la respuesta a la QT-RT en el CRLA, lo que podría permitir ofrecer a los pacientes con respuesta parcial intensa/remisión completa, la opción de cirugías

más conservadoras, o incluso seguimiento clínico (múltiples estudios obtienen los mismos resultados en términos de SLE y SG en el grupo de pacientes con remisión completa radiológica a los que se les somete a cirugía vs simplemente seguimiento estrecho) [196-203]. A su vez, la PET ayuda a identificar la no existencia de respuesta, lo que permitiría cambiar la estrategia terapéutica precozmente en un intento de mejorar los resultados. Sin embargo, los cambios en el metabolismo local inducidos por el tratamiento preoperatorio con QT-RT pueden influir en el rendimiento diagnóstico de la PET. Por ello se ha propuesto el grado de reducción en la captación de ^{18}F -FDG tras la neoadyuvancia respecto a su valor basal como un índice o una diferencia capaz de predecir de manera precoz la respuesta tumoral.

En este estudio se explora la eficacia de la PET y PET/TC en la estadificación y reestadificación de los pacientes con CRLA y su posible papel predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante con o sin oxaliplatino de inducción y quimio-irradiación y su posible papel pronóstico.

Para evaluar esta hipótesis se ha diseñado un estudio observacional-analítico que examina la experiencia clínico-asistencial en dos cohortes históricas prospectivas no consecutivas de pacientes, incluidos en un programa institucional, para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado utilizando quimio-irradiación preoperatoria con fluoropirimidinas, cirugía programada diferida, con o sin radioterapia intraoperatoria con electrones, quimioterapia adyuvante y quimioterapia de inducción con oxaliplatino, a los que se les realiza una PET o PET/TC antes y después de la QT-RT.

Nuestra investigación examina la factibilidad de la inclusión de la PET, PET/TC en la valoración pre y post tratamiento neoadyuvante en CRLA, su precisión (sensibilidad y especificidad), valor predictivo y su potencial como factor pronóstico (es decir, si se asocia a la evolución clínica).

El presente estudio conjetura si la valoración radiológica mediante PET presenta mejores valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo que los obtenidos históricamente mediante otras técnicas, estableciendo como punto de corte óptimo unos valores de sensibilidad y especificidad $\geq 80\%$, asumiendo como criterio de certeza la respuesta histológica tumoral.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

✓ **Objetivo principal:**

Valorar la utilidad del ^{18}F FDG-PET en la re-estadificación del cáncer de recto respecto a los hallazgos histológicos post-quirúrgicos.

- a) Establecer asociación entre resultados del ^{18}F FDG-PET y hallazgos patológicos, es decir, determinar el valor predictivo (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) del PET como evaluación anticipada de la respuesta histológica tumoral.
- b) Establecer el mejor parámetro entre los publicados: diferencia absoluta entre SUV inicial y final o diferencia relativa y optimizar sus posibles puntos de corte.

✓ **Objetivos secundarios:**

1. Describir la evolución clínica de los pacientes (supervivencia total, supervivencia libre de enfermedad) en función de los resultados de la PET y de los hallazgos histológicos.
2. Analizar la tasa de respuestas y de descenso de estadificación (subcategorías T y N), así como su relación con los resultados de la PET.
3. Analizar el SUVmax respecto a parámetros de estadificación clínico-radiológicos.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

“Si no conozco una cosa, la investigaré”.
Louis Pasteur (1822-1895)
Químico y microbiólogo francés.

4.1. METODOLOGÍA

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional longitudinal prospectivo.

Se ha diseñado un estudio observacional-analítico prospectivo, de dos cohortes históricas no consecutivas (Fig. 2.1)

1. Una cohorte histórica, prospectiva que incluye a 26 pacientes tratados en el periodo comprendido entre 1997-2002 sometidos a tratamiento preoperatorio de quimioirradiación y posterior cirugía y quimioterapia adyuvante en los casos indicados. Antes y después de la QT-RT se les realizó una PET.
2. Una cohorte histórica, prospectiva que incluye a 37 pacientes tratados en el periodo comprendido entre 2005-2007 sometidos a tratamiento preoperatorio de quimioterapia 2 ciclos esquema FOLFOX-4, posterior quimioirradiación, cirugía y quimioterapia adyuvante en caso de estar indicado. Antes y después de la QT-RT se les realizó una PET/TC.

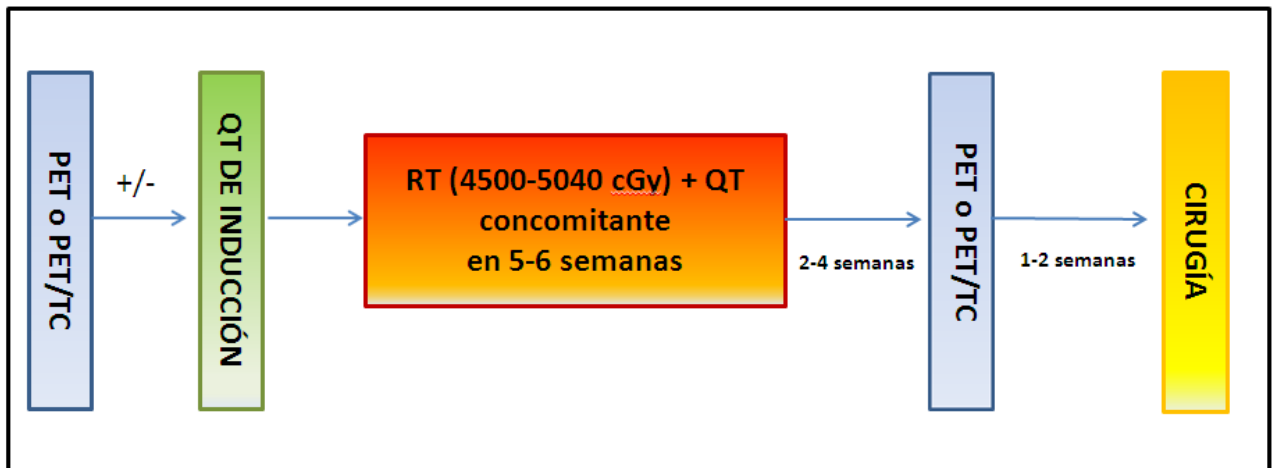


Figura 4.1. Diseño del estudio.

4.1.2. ÁMBITO

4.1.2.1. Geográfico: Instituciones implicadas:

- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).
- Centro PET Complutense (Madrid)
- Clínica La Luz (Madrid).

4.1.2.2. Temporal: se analizan dos periodos temporales:

- 04/1997 - 01/1999: 26 pacientes (financiado por la Universidad Complense de Madrid).
- 06/2005 - 06/2007: 37 pacientes (financiado por la Fundación Biomédica de la Mutua Madrileña Automovilística).

El periodo de reclutamiento abarcó desde Abril de 1997 hasta Junio de 2007, incluyendo aquellos pacientes que potencialmente fueran a realizar el protocolo diagnóstico-terapéutico de forma completa: PET o PET/TC diagnóstico \pm quimioterapia neoadyuvante, quimiorradioterapia concomitante, PET o PET/TC a las 4-6 semanas de finalizar la QT-RT, seguida de cirugía radical \pm radioterapia intraoperatoria \pm quimioterapia adyuvante.

Se revisaron los datos por última vez en Julio de 2011 con el objetivo de actualizarlos para realizar el análisis de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

4.1.3. POBLACIÓN

4.1.3.1. Criterios de inclusión

Para ser elegibles, los pacientes debían ser mayores de 18 años y estar diagnosticados de adenocarcinoma primario de recto confirmado histológicamente, localizado entre 0 y 15 centímetros del margen anal, sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis sistémicas.

El estadio clínico tumoral, establecido mediante los métodos diagnósticos descritos más adelante debía pertenecer a las categorías T3-4 Nx M0 ó Tx N+ M0, de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC, 10ª Edición.

Los pacientes debían tener un aceptable estado general, con una puntuación de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0 y 2.

4.1.3.2. Criterios de exclusión

- 1) Tumores localizados a más de 15 cm del borde anocutáneo en la rectosigmoidoscopia rígida.
- 2) Existencia de metástasis a distancia.
- 3) Tumores sincrónicos o enfermedad colónica con carga hereditaria.
- 4) Embarazo
- 5) Insuficiencia de órgano o comorbilidad que contraindique la terapia neoadyuvante o la intervención quirúrgica.
- 6) Negativa del paciente a recibir el tratamiento.

4.1.3.3. Población diana

La población objetivo del estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0/+M0) remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Servicio de Oncología Radioterápica o Médica), que fueran potencialmente candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante, resección quirúrgica \pm sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria \pm quimioterapia adyuvante, a los que se les realizó una PET o PET/TC antes y después del tratamiento de quimioirradiación.

La población analizada en el periodo comprendido entre 1997-2002 (N=26) fue estadificada y re-estadificada mediante PET, realizándose éste último entre 4-6 semanas tras el fin de la QT-RT. En el caso de la población analizada en el periodo comprendido entre 2005-2007 (N=37) se realizó PET/TC en vez de PET manteniendo los mismos plazos.

4.1.3.4. Población de estudio

El número de pacientes a los que se realizó una PET o PET/TC preoperatoria en los periodos indicados fue de 63 (en 62 se aporta el valor de SUV1), lo que constituye el grupo poblacional denominado N1 (grupo PET1).

De los 63 pacientes iniciales, 4 no se sometieron a cirugía; uno falleció súbitamente durante el tratamiento neoadyuvante, 2 fallecieron por progresión de la enfermedad y uno no se sometió a cirugía por decisión propia (pero sí se realizó la PET post-neoadyuvancia o PET2). Por tanto la N2 es de 59 pacientes.

A todos salvo a un pacientes de los 59 sometidos a cirugía se les realiza la valoración anatómo-patológica mediante el grado de regresión tumoral (TRG), por lo que N3 está constituida por 58 pacientes (grupo TRG).

Todos salvo 1 paciente (operado de urgencia por perforación intestinal) de los 58 pacientes que constituyen la N3 se sometieron a una PET o PET/TC tras la neoadyuvancia, por lo que la N4 estaría constituida por 57 pacientes (grupo PET2).

La población definitiva a estudio (N5) está compuesta por aquellos pacientes a los que se les realiza PET1 (en los que se aporta el dato del SUVmax1), PET2 (en los que se aporta el dato del SUVmax2) y tratamiento quirúrgico (en los que se aporta el dato del TRG) siendo un total de 53 pacientes.

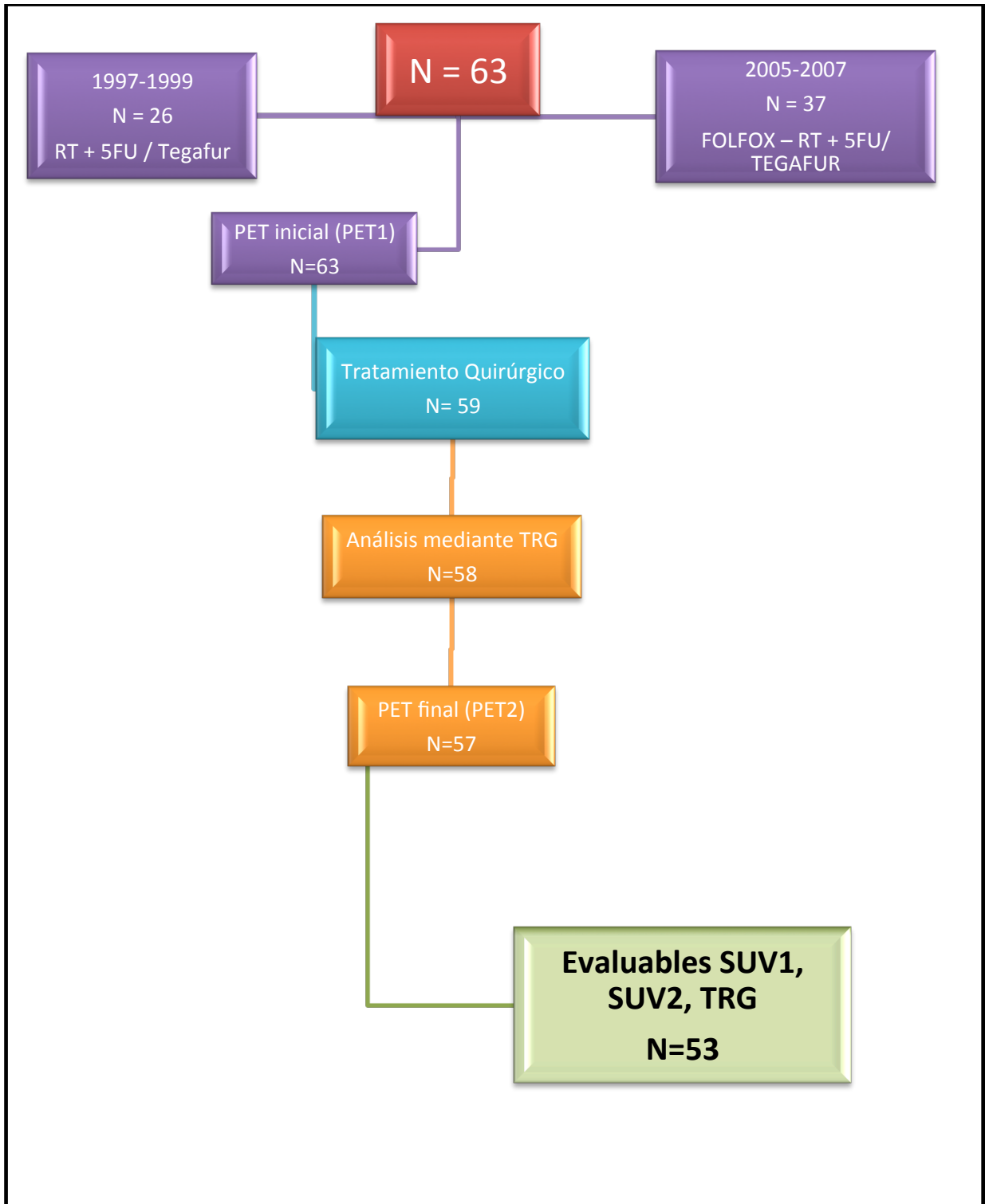


Figura 4.2. Diagrama resumen de la población de estudio.

4.1.4. MUESTREO

Ambas cohortes históricas pertenecen a pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en los periodos antes indicados, a los que se les realiza fuera del centro (en el centro PET Complutense o la Clínica la Luz) una PET o bien PET/TC antes y después del tratamiento de QT-RT. Establecidos los criterios de inclusión-exclusión y el ámbito temporal, se han analizado todos los pacientes incluíbles de forma secuencial y no se ha realizado muestreo alguno.

4.1.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO

4.1.5.1. FLUJO DE PACIENTES

El flujo asistencial de los pacientes incluidos en el estudio se ha realizado en el marco de un proyecto financiado por la Universidad Complutense de Madrid (pacientes de la 1º cohorte, N=26) y por la Mutua Madrileña Automovilística (pacientes de la 2º cohorte, N=37). En el diagnóstico y tratamiento de los pacientes han participado los siguientes servicios del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, del centro PET Complutense y de la Clínica la Luz:

- ✓ Gastroenterología.
- ✓ Radiodiagnóstico.
- ✓ Medicina Nuclear.
- ✓ Oncología Radioterápica.
- ✓ Oncología Médica.
- ✓ Cirugía General
- ✓ Anatomía Patológica.

Habitualmente los pacientes eran derivados al servicio de gastroenterología desde el médico de atención primaria por la sospecha de tumoración rectal. Otros eran diagnosticados directamente por Medicina Interna en pacientes ingresados en su servicio por diferentes causas.

4.1.5.2. ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA

El estudio endoscópico (recto-sigmoidoscopia y/o colonoscopia) con toma de biopsia y confirmación histológica fue un requerimiento obligado en todos los pacientes. Con esta prueba se determinó la localización y extensión del tumor respecto al margen anal y se descartó la presencia de tumores sincrónicos en el colon.

A todos los pacientes se les realizó una TC abdomino-pélvica (A-P) o bien toraco-abdomino-pélvica (T-A-P) dentro del estudio de extensión, completándose de manera opcional en la mayoría de los casos, con RM pélvica y/o EER para una mejor valoración de la extensión locorregional del tumor. En aquellos casos en los la estadificación fue discordante en función de la prueba diagnóstica realizada, se consideró el estadio clínico más desfavorable en estimación del pronóstico del paciente.

4.1.5.3. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD MEDIANTE PET o PET/TC

A todos los pacientes se les realizó estudio mediante PET (N=26) o PET/TC (N=37) tras el diagnóstico de neoplasia rectal, antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante, para completar la estadificación de la enfermedad local y determinar la posibilidad de afectación metastásica a distancia, y otra a las 4-6 semanas tras la finalización del tratamiento de quimio-irradiación para determinar la respuesta funcional del tumor a dicho tratamiento, realizándose en 57 pacientes (4 fallecen antes de la realización de dicha prueba, 3 por progresión de la enfermedad y 1 súbitamente, 1 paciente tuvo que ser operado de urgencia por perforación intestinal y en 1 paciente se desconoce la causa por la que no se realizó la PET2).

Procedimiento de adquisición de las imágenes:

PET

Las imágenes PET se obtuvieron 45 minutos después de la administración intravenosa de 5MBq de ^{18}F FDG por Kilogramo de peso. Se utilizó un escáner Posicam-H7L-R con una resolución espacial de 6 mm. Las imágenes fueron adquiridas 10 minutos antes de la inyección de ^{18}F FDG con una fuente externa de rotación ^{68}Ge . Después de la inyección del radiotrazador, los pacientes se hidrataron adecuadamente con al menos 0,5 litros de agua. El paciente debía

estar en ayuno de al menos 6 horas. Todos los pacientes recibieron entre 5-10 mg de diazepam por vía oral para la relajación muscular.

Los valores SUVmax se estimaron como una medición semicuantitativa calculada como la absorción máxima de ^{18}F FDG en la lesión tumoral (Q_{max} [MBq/L]) dividido por la actividad inyectada (Q_{inj}) y multiplicado por el peso corporal (W [Kg]). Un experto externo evaluó la atenuación corregida de las imágenes y la estimación de la SUVmax del volumen total de cada lesión.

PET-TC

Las imágenes se obtuvieron utilizando un equipo híbrido PET/TC modelo Philips Gemini TF (standard bore, 70 cm), con una resolución espacial de 4.7 mm. Integra una TC de 16 cortes y una PET de alta resolución en 3D. Los cortes se realizaron incluyendo toda la pelvis (desde las crestas iliacas hasta el margen anal). Las imágenes axiales fueron reconstruidas en los planos coronal y sagital para una mejor y más completa valoración.

El paciente debía estar en ayuno de al menos 6 horas. La misma mañana de la realización de la prueba, a los pacientes se les administraba un enema de limpieza rectal. La adquisición de las imágenes del PET se realizó con el paciente en la misma posición que la utilizada para recibir el tratamiento de radioterapia mediante un sistema móvil de alineamiento láser.

Análisis de los datos aportados por la PET

Aquellos pacientes en los que en el PET basal (PET1) se objetivó afectación metastásica, se excluyeron del análisis. El PET2 se realizó a las 4-6 semanas de finalizar la quimioirradiación. Las imágenes fueron analizadas por dos médicos nucleares especialistas.

a) Análisis cualitativo o visual

Se consideraron patológicos aquellos focos de hipercaptación del trazador que no fueran atribuibles a hallazgos de carácter fisiológico.

Se analizó la presencia de actividad relevante a nivel rectal, y en aquellos pacientes con PET/TC, la visualización de las imágenes de fusión permitió la correlación de los hallazgos funcionales con las alteraciones estructurales.

Cualquier lesión hipermetabólica detectada en el resto del organismo, fue considerada a priori como probable lesión tumoral maligna, principalmente en aquellos órganos como el pulmón y el hígado en donde son más habituales las metástasis del cáncer colorrectal.

b) Análisis semicuantitativo

El grado de captación del radiotrazador, se determinó mediante el cálculo del índice *SUV* (*Standard Uptake Value* o *valor de captación estandarizado*) máximo de la región de interés en relación a la dosis inyectada y al peso del paciente según la fórmula:

$$SUV = \frac{\text{Dosis administrada corregida por desintegración}}{\frac{\text{Actividad en el tumor}}{\frac{\text{Dosis inyectada al paciente}}{\text{Peso del paciente}}}}$$

El resultado obtenido es un valor absoluto adimensional. Para poder realizar los cálculos correspondientes al SUV, es imprescindible que a las imágenes se les haya aplicado una corrección de la atenuación corporal. El valor de SUV es de utilidad exclusiva para cada institución, y su estimación se basa en una cuidadosa estandarización del procedimiento dentro de dicha institución.

No obstante es un parámetro útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido antes y después (si mantenemos constantes los parámetros de la exploración), está afectado por los mismos factores.

4.1.5.4. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

4.1.5.4.1. Quimioterapia Neoadyuvante

Determinados pacientes de ambos periodos de estudio recibieron tratamiento de quimioterapia preoperatoria, siendo 2 los regímenes utilizados; el esquema FOLFOX-4 (2 ciclos cada 14 días antes de la QT-RT) o bien el esquema clínica Mayo (1 ciclo 4 semanas antes de iniciar la QT-RT) como se detallan a continuación:

FOLFOX-4

Día 1:

- ✓ Oxaliplatino: 85 mg/m² en infusión iv. de 2 h.
- ✓ Leucovorin: 200 mg/m² en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 5-Fluoracilo: 400 mg/m² de en bolo iv.
- ✓ 5-Fluoracilo: 600 mg/m² de en infusión continua iv de 22 h.

Día 2:

- ✓ Leucovorin: 200 mg/m² en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 5-Fluoracilo: 400 mg/m² de en bolo iv.
- ✓ 5-Fluoracilo: 600 mg/m² de en infusión continua iv de 22 h.

Clínica Mayo:

- ✓ Leucovorín: 20mg/m² en bolo i.v del día 1 al 5.
- ✓ 5-Fluorouracilo: 425mg/m² en bolo i.v del día 1 al 5.

Junto con el tratamiento citostático, se aplicaron fármacos antieméticos de forma profiláctica según el protocolo institucional vigente.

4.1.5.4.2. Radioterapia externa

Para la realización de la simulación radioterápica, todos los pacientes fueron posicionados en decúbito prono. Se utilizaron cunas termoplásticas individualizadas como método de inmovilización de la pelvis. Los límites anatómicos de los campos de tratamiento y las referencias de posicionamiento se estimaron y diseñaron en un simulador de manera individualizada, administrando contraste por vía endorrectal para definir la morfología de la luz rectal y delimitando el margen anal mediante un marcador radiopaco metálico para documentar su posición respecto a las placas radiográficas de simulación.

Posteriormente, se realizó a todos los pacientes una TC helicoidal de localización en la posición de tratamiento, cuyas imágenes fueron transferidas por red al planificador dosimétrico *FOCUS* ubicado en la Unidad de Radiofísica Hospitalaria.

Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, y PTV), así como los órganos de riesgo (OR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62:

- **GTV (*Gross Tumor Volume*):** Tumor macroscópico demostrable.
- **CTV (*Clinical Target Volume*):** GTV + Enfermedad subclínica.
- **ITV (*Internal Target Volume*):** CTV + Internal Margin (margen de seguridad interno).
- **SM (*Set up Margin*):** Margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.
- **PTV:** ITV + SM.
- **OR:** Órganos de riesgo.

El PTV resultante del proceso de contorno y delimitación del volumen blanco, debía incluir la enfermedad rectal primaria, las áreas de drenaje linfático regional pélvico, el mesorrecto, la región presacra y perineal y el esfínter anal en los tumores con límite inferior por debajo de los 5 centímetros desde el margen anal.

Habitualmente se emplearon 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo.

La dosis de radioterapia prescrita fue de 4500 cGy para todo el PTV inicial, y 5040 cGy sobre la tumoración rectal macroscópica con margen de seguridad, administrada en 28 fracciones, durante 6 semanas de tratamiento, utilizando un fraccionamiento diario de 180 cGy al día, 5 días a la semana, de lunes a viernes. Se utilizaron haces de fotones de alta energía generados por un acelerador lineal (Elekta Oncology Systems): 15 MV en la mayoría de los casos, y al menos 6 MV en pacientes con anatomía pélvica de pequeñas dimensiones y dosimetría aceptable.

4.1.5.4.3. Quimioterapia radiosensibilizante

Aproximadamente 2/3 de los pacientes recibieron tratamiento con Tegafur, a una dosis de 1200 mg/día vía oral, distribuidos en dosis de 400 mg tres veces al día, durante todo el periodo de irradiación, incluidos fines de semana. No se modificó la dosis inicial en función de la presencia de comorbilidad asociada, edad o el performance estatus. En el 1/3 de los pacientes restantes no se administró tratamiento concomitante por diferentes motivos.

4.1.5.5. **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El esquema terapéutico incluye un periodo de latencia entre la finalización de la quimioirradiación y la cirugía entre 4-8 semanas. El tipo de procedimiento quirúrgico realizado se llevó a cabo en función de cada caso (resección anterior baja, amputación abdómino-perineal, resección endoanal) siempre y cuando se aseguraran los márgenes oncológicos de resección con seguridad suficiente. Así mismo, tampoco se exigía la realización de exéresis total mesorrectal, dejándolo a criterio de cada equipo quirúrgico participante, aunque se consideraba un elemento terapéutico altamente recomendable.

4.1.5.6. **RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA**

La radioterapia intraoperatoria (RIO) sobre la región presacra se incorporó como un componente de sobreimpresión selectiva sobre esta área de alto riesgo de recidiva. Se eligió el aplicador con el diámetro más grande posible que pudiera adaptarse de manera adecuada en el interior del marco óseo de la pelvis menor, excluyendo del interior del aplicador (área dosimétricamente útil) todos los tejidos pélvicos normales desplazables. Se realizó identificación visual y control de las estructuras dosis limitantes para la irradiación, como los uréteres (utilizando señaladores “vesselloop”), las asas intestinales y el muñón rectal (protegido mediante retractores mecánicos retropúbicos). Se utilizaron aplicadores con finales biselados de 30° a 45° para conseguir la máxima adaptación dosimétrica posible a la inclinación del espacio presacro.

4.1.5.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante tras la cirugía, utilizándose diferentes esquemas a criterio del oncólogo médico, siendo los esquemas más utilizados:

- 1) Clínica Mayo (5-Fluorouracilo y Leucovorin): administrando generalmente 4 ciclos, con una duración de cinco días consecutivos cada uno, los días 1-5, 29-33, 57-61, y 85-89, comenzando 4-6 semanas después de la intervención quirúrgica.
- 2) FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin: administrando entre 8 y 12 ciclos, con una duración de dos días consecutivos cada uno, comenzando 4-6 semanas después de la intervención quirúrgica.

Cabe señalar que, un pequeño porcentaje de pacientes (10% de los paciente a los que se les administró quimioterapia adyuvante) recibieron tratamiento utilizando otros esquemas de quimioterapia como XELOX (capecitabina y oxaliplatino) o capecitabina en monoterapia.

4.1.5.8. ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA POST-QUIRÚRGICA

Todos los especímenes quirúrgicos se remitieron al Servicio de Anatomía Patológica donde se realizó un examen exhaustivo de las muestras para determinar el estadio patológico post-quirúrgico (ypTxNx) y el grado de regresión tumoral (TRG), detallándose a su vez los siguientes aspectos:

- Existencia o no de células tumorales residuales en la pieza.
- Tamaño del residuo tumoral
- Capas murales de recto afectadas.
- Afectación ganglionar.
- Afectación linfovascular.
- Afectación perineural.
- Afectación o no del margen circunferencial.
- Afectación o no de los márgenes quirúrgicos distales o proximales.
- Distancia la margen distal

- Estado del mesorrecto
- Grado de regresión tumoral.
- Grado histológico.

4.1.5.9. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO PREOPERATORIO

Para valorar la respuesta antitumoral al tratamiento neoadyuvante, se consideran dos tipos de respuesta:

- Respuesta funcional o bio-metabólica: evalúa los resultados obtenidos en el estudio ^{18}F -FDG-PET al diagnóstico en comparación con el inmediato preoperatorio o post-neoadyuvancia.
- Respuesta histopatológica: evalúa los resultados obtenidos del análisis anatómo-patológico de la pieza quirúrgica.

Respuesta Funcional o Bio-metabólica

El análisis de la respuesta funcional del tumor al tratamiento neoadyuvante se realizó mediante el estudio comparativo entre los resultados de la PET o PET/TC inicial (PET1) y la realizada a las 4 semanas tras el fin de la quimiorradiación (PET2). Para ello se realizó tanto análisis visual como semicuantitativo.

➤ Análisis Visual

El grado de respuesta funcional evidenciado en el análisis visual se clasificó como [51]:

- 1) *Respuesta metabólica completa (RMC)*: cuando no se identifica aumento de captación de ^{18}F -FDG en el área problema visualizada en el estudio de re-estadificación o bien, cuando dicha captación es indistinguible de la captación fisiológica de cualquier asa intestinal adyacente.
- 2) *Respuesta parcial (RMP)*: cuando existe captación residual de ^{18}F -FDG mayor a la de cualquier asa intestinal adyacente en el área problema, que mostraba incremento de captación en el estudio inicial.
- 3) *Enfermedad estable (EE)*: cuando la captación de ^{18}F -FDG no se modifica tras el tratamiento neoadyuvante.

- 4) *Progresión de la enfermedad (PGR)*: cuando o bien aparecen nuevas lesiones hipercaptantes o bien se incrementa la intensidad de captación de ^{18}F -FDG en la/s lesión/es visualizadas previamente.

➤ Análisis Semicuantitativo

Se calcularon en la PET1 y PET2, los valores del SUV máximo de la lesión residual. Para conocer el grado de respuesta funcional o bio-metabólica se calcularon dos variables distintas

- 1) Diferencia de SUV (*DIFSUV*): diferencia entre el valor de SUVmax de la PET1 y SUVmax de la PET2:

$$DIFSUV = SUV1_{max} - SUV2_{max}$$

- 2) Índice de Respuesta (*IR*): porcentaje de reducción en la tasa de actividad metabólica.

$$IR = \frac{SUV1_{max} - SUV2_{max}}{SUV1_{max}} \times 100$$

Se realizó un análisis mediante curvas ROC de *DIFSUV* e *IR*, en relación a la respuesta obtenida con el tratamiento neoadyuvante, con la intención de obtener el punto de corte que mayor sensibilidad y especificidad presentase (los resultados se desarrollan posteriormente).

Respuesta Histopatológica

Los especímenes quirúrgicos fueron enviados en fresco al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El tumor residual o las lesiones presentes en la pared intestinal fueron medidos, y se fijó la pieza en formalina al 4% durante 24 horas.

Los parámetros evaluados incluyeron una descripción macroscópica de la lesión neoplásica, tamaño bidimensional, localización en la pared rectal y grado de afectación circunferencial, así como descripción del estado de los tejidos perirrectales y medida de la distancia a los márgenes de resección superior e inferior. Se identificaron el número y aspecto de los ganglios linfáticos perirrectales aislados.

Microscópicamente se describieron detalladamente las características tumorales, el grado histológico, la profundidad mural de infiltración tumoral y los fenómenos reactivos del tejido no neoplásico circundante. Se recogieron el número, el tamaño y el estado de las estructuras ganglionares. Asimismo, se evaluaron las características microscópicas de los márgenes de resección, tanto en sentido radial como longitudinal (proximal y distal). Se realizó una revisión completa de la estructura de la pared intestinal para identificar la presencia de fibrosis, lesiones vasculares, regeneración mucosa y signos asociados a intensa regresión tumoral (lagos mucinosos, granulomas, calcificación).

Los hallazgos patológicos post-quimio-irradiación fueron categorizados para cuantificar la respuesta patológica en función de la estimación de la cantidad de enfermedad tumoral residual y correlacionarlos con el estadio inicial tumoral. La categoría *ypTmic* se definió para los hallazgos compatibles con enfermedad tumoral residual mínima, consistentes en nidos microscópicos aislados de células tumorales en el seno de tejido cicatricial de reparación a las secciones histopatológicas correspondientes a la zona tumoral inicial, con independencia del grado de invasión tumoral de las distintas estructuras de la pared rectal o de los tejidos adyacentes. Se incluyeron en esta categoría las respuestas patológicas completas (*ypT0*). Si la persistencia de tejido tumoral viable era mayor a la descrita para el tipo *ypTmic*, se le asignaba la categoría de residuo macroscópico (*ypTmac*).

La categoría ganglionar se registró exclusivamente en función de la presencia o ausencia de afectación metastásica residual en la estructura linfática.

Posteriormente, estos hallazgos fueron catalogados y extrapolados en grupos de equivalencia a la clasificación internacional de cuantificación de respuesta patológica TRG (Tumor Regression Grade).

Por tanto el análisis anatómo-patológico se realizó a través de dos métodos:

1) Grado de Regresión Tumoral (TRG)

El TRG a la neoadyuvancia se analizó según el método semicuantitativo estándar del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Gregorio Marañón utilizando los grados de regresión tumoral de Dworak-Rödel [172-173]:

- TRG 0: ausencia de respuesta.
- TRG 1: Tejido tumoral dominante y escasos signos de fibrosis < 25%.
- TRG 2: Fibrosis dominante (25-50%) y pequeños grupos celulares tumorales.
- TRG 3: Escasas células tumorales en tejido fibrótico (>50%) ± sustancia mucoide.
- TRG 4: No existen células tumorales, solo tejido fibrótico. Respuesta completa patológica (ypT0).

En función del TRG los pacientes fueron clasificados en dos grupos:

- I. Respondedores (grados 3-4).
- II. No respondedores (grados 0-2).

2) Estadio Anatómo-Patológico post-neoadyuvancia (ypTNM)

Se consideró que existía efecto de descenso de estadificación (*Downstaging*) cuando se producía una disminución en el estadio tumoral patológico, bien en la categoría T y/o N, respecto al estadio tumoral clínico establecido previamente al inicio del tratamiento.

En función del *Downstaging* los pacientes fueron clasificados en dos grupos [166]:

- I. Respondedores: aquellos que redujeron en 2-3 niveles su ypTNM frente al cTNM.
- II. No respondedores: aquellos que no redujeron sus niveles o lo hicieron únicamente en un nivel.

4.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

La principal fuente de información han sido las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como digital, y los informes realizados por los distintos especialistas y centros implicados (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Centro PET Complutense y la Clínica La Luz).

4.2.1. Descripción de las variables

La base de datos configurada para este estudio recogía un total de unas 60 variables por paciente, las cuales describían los parámetros demográficos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos especialmente relevantes para el análisis de los datos.

Para evitar la aparición de errores sistemáticos durante la recogida de datos, se ha procedido a categorizar sistemáticamente la mayoría de las variables de forma excluyente, con la intención de minimizar las probabilidades de error y homogeneizar el rango de valores posibles para cada variable.

Todos los parámetros estudiados contemplaban la posibilidad de presentar un “valor perdido” (“*missing value*”), el cual era definido en las variables cualitativas como una categoría independiente y en las variables cuantitativas o temporales como un espacio en blanco, quedando registrada esta información para el posterior análisis estadístico.

A) Variables independientes:

- Datos sociodemográficos: como la edad y el sexo.
- Datos de la enfermedad primaria: fecha de diagnóstico, tipo y grado histológico, pruebas radiológicas utilizadas en la estadificación clínica, tratamiento radioterápico y quimioterápico recibido, etc.

B) VARIABLES DEPENDIENTES: resultado del estudio 18-FDG-PET o PET/TC realizado al diagnóstico de la enfermedad y tras el tratamiento neoadyuvante, realizando tanto un análisis cualitativo (análisis visual) como semicuantitativo (SUV máximo).

C) VARIABLE RESULTADO (CRITERIOS DE CERTEZA):

- Estudio anatomopatológico mediante la determinación de la estadificación post-neoadyuvancia (ypTNM) y el grado de regresión tumoral (TRG).
- Diferencia de SUV (*DIFSUV*) y el índice de respuesta (*IR*).

La descripción exhaustiva de todas las variables utilizadas en la base de datos se detalla en el ANEXO II.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el contraste de hipótesis, se consideró resultado estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$. El análisis estadístico comprende una primera parte descriptiva, en la que se detallan las características y la distribución que adoptan las distintas variables incluidas en la base de datos.

Inicialmente, se realizó una exploración preliminar de la homogeneidad de las características presentes en los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento (TEGAFUR y FOLFOX-4), para detectar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre cohortes que pudieran generar errores sistemáticos.

En las variables cuantitativas, la normalidad se verificó mediante la prueba de Shapiro-Wilks en caso de muestras inferiores a 50 pacientes o de Kolmogorov-Smirnov en muestras mayores de 50 pacientes. Las variables cuantitativas con distribución normal se describen con media y desviación típica; y las que no, como mediana y rango intercuartílico (P75-P25). La comparación de grupos independientes se realizó mediante la prueba t de Student si la variable dependiente seguía una distribución normal, y mediante la prueba U de Mann-Whitney en caso de no seguir la normal. Para contrastar los valores SUV1 y SUV2 se utilizó la prueba t para datos pareados.

En cuanto a las variables cualitativas, los resultados se presentaron como recuentos absolutos y porcentajes. La asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado si la frecuencia esperada en todas las casillas no era inferior a 5, y mediante la prueba exacta de Fisher, en caso contrario. Para variables con categorías ordenadas, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Para analizar el valor predictivo de la PET se le aplicó el análisis propio de un procedimiento diagnóstico. La relación PET1 y PET2 como cociente relativo (se ha denominado IR) y como diferencia absoluta (SUV2 - SUV1) fueron comparadas con las categorías del TRG colapsadas a TRG 3 (Escasas células tumorales en tejido fibrótico (>50% ± sustancia mucoide) + TRG 4 (no tumor residual) (casos con respuesta histológica), frente al resto (casos sin respuesta histológica) considerada ésta como la variable de certeza o “gold standard”. Se calcularon sensibilidad, especificidad y valores predictivos además de sus intervalos de confianza, para algunos cortes definidos previamente en la bibliografía, pero al tratarse de variables continuas, el nivel de corte óptimo se estableció mediante una evaluación de la capacidad de discriminación tal y como se refleja en una curva tipo ROC (“receiver operating characteristic”) que pone en relación sensibilidad y especificidad (sensibilidad y 1-especificidad exactamente), y cuya área bajo la curva se corresponde con el denominado índice de concordancia o índice-c. Dicho índice oscila entre 0,5 y 1,0 y será máximo para el punto de corte considerado óptimo.

Posteriormente, se realizó un análisis univariante de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos, que pudieran tener influencia en la respuesta patológica (ypT, ypN) y en la supervivencia. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante procedimientos multivariantes (regresión logística para la respuesta completa patológica y de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia global e intervalo libre de recaída).

El cálculo de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencia entre grupos en función de distintos factores pronósticos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank test). La supervivencia global fue calculada desde la fecha del diagnóstico histológico, mientras que la

supervivencia libre de enfermedad, y los intervalos libres de recidiva local y a distancia, fueron computados desde la fecha de la exéresis quirúrgica. Se consideraron censurados los pacientes que en el momento de la finalización del estudio se encontraban vivos sin enfermedad.

A efectos de cálculo de la supervivencia global, todos los fallecimientos, independientemente de su causa, fueron considerados eventos (SI). En el cálculo de la incidencia acumulada de recidiva local y metástasis a distancia, se consideraron eventos aquellos casos en los que se documentó de forma fehaciente la recidiva o progresión de la enfermedad, mediante confirmación histológica y/o técnicas de imagen concluyentes.

Para estudiar la asociación de la probabilidad de supervivencia con distintas variables predictoras, cualitativas y cuantitativas, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte o de aparición de un evento, con los diferentes factores pronósticos seleccionados, y calcula la relación de riesgos (Hazard Ratio) y el intervalo de confianza del 95% para cada una de estas variables.

Los pacientes que no pudieron someterse a una resección quirúrgica radical debido a progresión tumoral, fueron excluidos del análisis de efectividad del tratamiento en términos de evaluación de respuesta patológica (ausencia de espécimen quirúrgico para evaluación histológica). En cambio, sí se incluyó a la totalidad de los pacientes (hubieran recibido o no el tratamiento completo) para el estudio de la supervivencia (análisis según modelo aceptado como “intención de tratar”).

4.3.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Se aceptan como limitaciones de este trabajo las propias del tipo de estudio científico que se ha realizado. Se trata de un estudio observacional-analítico, no aleatorizado, con un único brazo experimental, en el que se ha utilizado una serie prospectiva de pacientes tratados con homogeneidad clínico-terapéutica institucional en dos periodos de tiempo diferentes.

Este hecho implica que pueda existir un sesgo temporal entre ambos grupos de pacientes y que aumenten las posibilidades de introducir errores sistemáticos: sesgos de selección y de información.

Destacar que la totalidad de los pacientes han recibido un tratamiento oncológico de características equivalentes (excepto en el componente de quimioterapia de inducción), puesto que al ser un estudio unicéntrico, los elementos profesionales del proceso asistencial médico-quirúrgico y la infraestructura hospitalaria utilizada han sido los mismos para ambos grupos de estudio.

Por otro lado, al tratarse de un estudio no aleatorizado, existe la probabilidad de que ciertas variables con importancia pronóstica o algún factor de confusión, no se distribuyan homogéneamente entre ambos grupos de pacientes, distorsionando los resultados observados. Por ello, se ha llevado a cabo un análisis multivariante de los parámetros que pudieran verse potencialmente implicados en la evolución clínica de los pacientes, así como un análisis estratificado de los mismos, con el fin de controlar este sesgo.

Para evitar en lo posible errores en la medición, cuantificación y/o registro de los valores de las distintas variables (sesgo de información), la mayoría de ellas han sido sistemáticamente divididas en categorías excluyentes, lo que disminuye las posibilidades de error y facilita tanto el proceso de recogida de datos como el posterior análisis estadístico. La tecnología diagnóstica PET empleada dependió de la disponibilidad de equipos en los periodos de estudio financiados, seleccionándose en los dos periodos la instrumentación PET más avanzada posible.

Por último, se ha realizado un control exhaustivo de la evolución clínica de todos los pacientes mediante supervisión y monitorización de las sucesivas revisiones médicas realizadas por los distintos estamentos profesionales médico-quirúrgicos hospitalarios (incluido soporte del Registro de Tumores), para reducir al máximo el porcentaje de pérdidas de pacientes en el seguimiento, y evitar así sesgos de información por la pérdida de casos no justificada.

5. RESULTADOS

*“El mundo exige resultados.
No les cuentes a otros tus dolores del parto.
Muéstrales al niño”.*
Indira Gandhi (1917-1984)
Estadista y política hindú.

5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

5.1.1. Sexo y edad

La población a estudio está constituida por 42 varones (67%) y 21 mujeres (33%). La edad media fue de 64 años (con una desviación típica de 9,3 y un rango de 39 a 81 años).

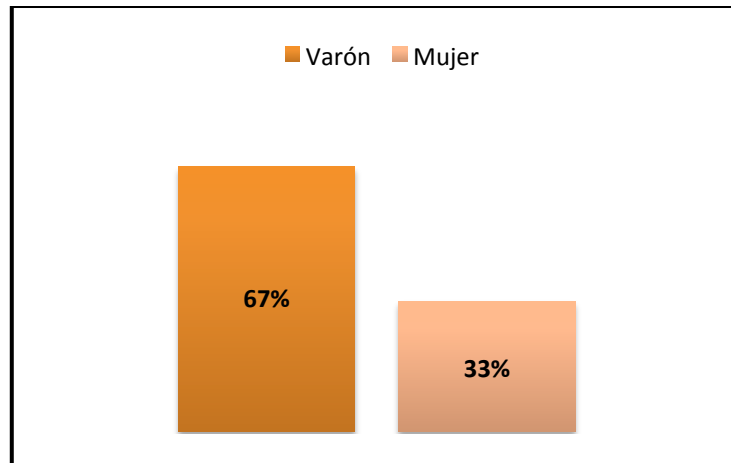


Figura 5.1. Sexo de los pacientes.

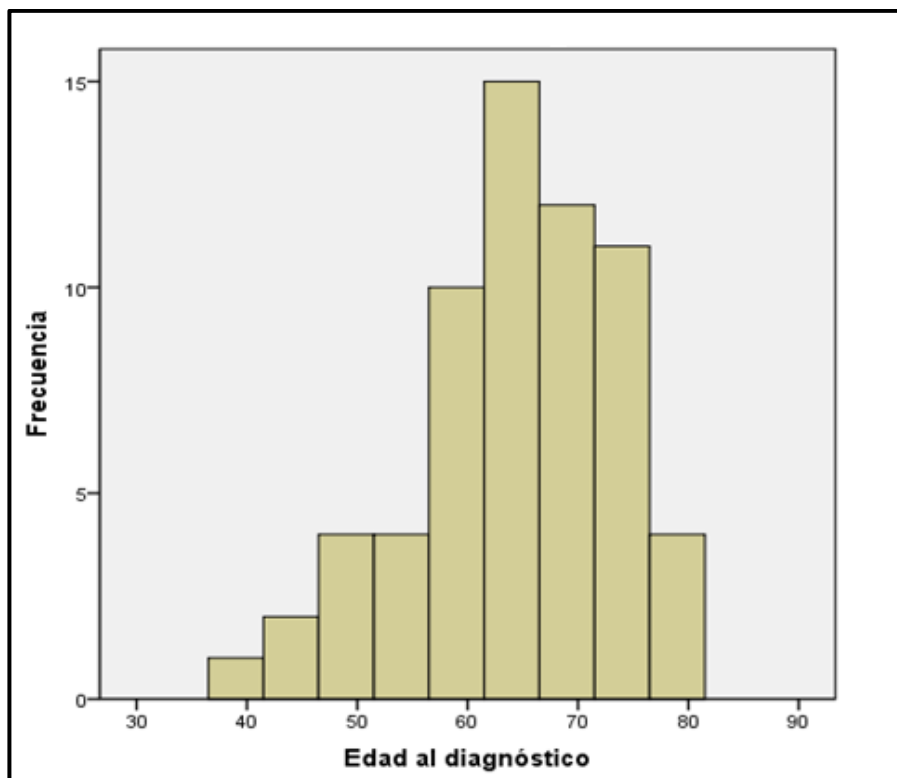


Figura 5.2. Histograma de edad de los pacientes.

5.1.2. Diagnóstico

Todos los pacientes de nuestra población de estudio fueron sometidos a una colonoscopia diagnóstica con toma de biopsias.

La localización tumoral primaria según dicha exploración fue la siguiente:

- Recto inferior ($\leq 5\text{cm}$): en 16 pacientes (25%).
- Recto medio (6-10cm): en 42 pacientes (67%).
- Recto superior ($>10\text{cm}$): en 4 paciente (6%).
- No especificado en 1 paciente (2%).

5.1.3. Tipo y grado histológico

Todos los pacientes presentaron como tipo histológico adenocarcinoma sin especificar el subtipo.

En cuanto al grado histológico, la mayoría presentó un grado intermedio G2 (34 pacientes/54%), siendo G1 en 16 pacientes (25%), G3 en 8 (13%) y no especificado en 5 (8%).

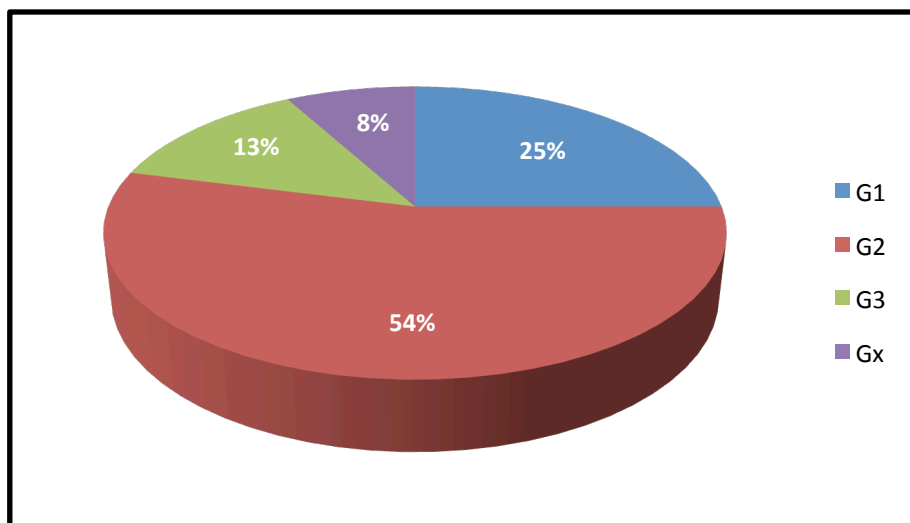


Figura 5.3. Grado histológico tumores rectales.

5.2. TIPIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA.

A todos los pacientes se les realizó una TC abdomino-pélvica o toraco-abdomino-pélvica como estudio de extensión a distancia. La RM se realizó en el 75% de los pacientes y la EER en el 92% (ambas pruebas en el 75% de los casos).

En la valoración radiológica de la afectación ganglionar se utilizaron las diferentes técnicas diagnósticas: la TC en 36 pacientes (57%), la RM en 11 pacientes (18%), la ecoendoscopia en 14 (22%), y en 2 pacientes (3%), no se especificó la técnica utilizada.

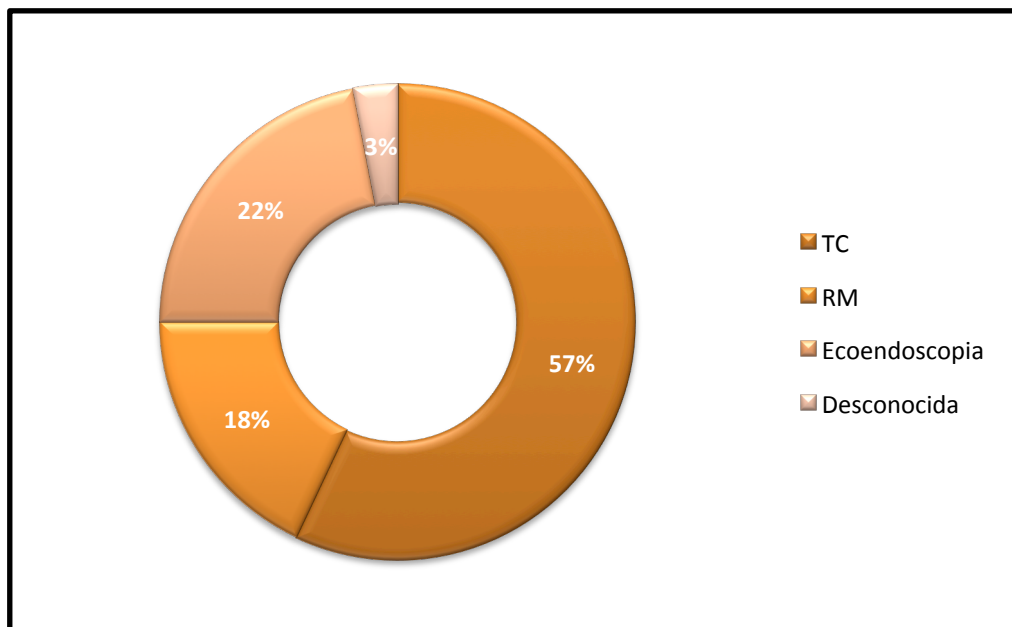


Figura 5.4. Prueba diagnóstica de estadificación ganglionar

La ^{18}F -FDG PET1 (previo al tratamiento) se realizó en los 63 pacientes, detectando en 2 de ellos (3%) metástasis hepáticas desconocidas. Diagnosticó la tumoración primaria en el 100% de los casos.

La media del valor *SUVmax* de la lesión rectal de la población a estudio en la PET1 (*SUVmax1*) fue de 7,4 con una desviación típica de 3,5 y un rango de 0 a 17.

Estadificación prequirúrgica:

- Estadio I: 1 paciente (2%).
- Estadio II: 22 pacientes (35%).

- Estadio III: 37 pacientes (59%).
- Estadio IV: 2 pacientes (3%).
- Desconocido: 1 paciente (2%).

El paciente tratado con QT-RT preoperatoria siendo estadio I se debió a que se trataba de una mujer joven de 39 años con un tumor G3.

Los 2 pacientes con estadio IV se trataron con QT-RT y posterior cirugía (como si fueran localizados), realizando diferentes tratamientos posteriores sobre las metástasis hepáticas.

Categoría clínica	N = 63	Categoría patologica	N=59
cT2N0	1	pT0N0	5
cT2N+	3	pT1N0	6
cT3N0	21	pT2N0	22
cT3N+	31	pT3N0	15
cT3Nx	1	pT2N+	2
cT4N+	5	pT3N+	7
cT4Nx	1	pT4N+	2

Tabla 5.1. Estadificación T y N pre y post-neoadyuvancia.

5.3. TERAPIA NEOADYUVANTE

5.3.1. Tratamiento de quimioterapia neoadyuvante

Un total de 47 casos (el 75% de los pacientes), recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante previa al inicio de la radioterapia. En 10 pacientes (16%) se administro QT según el esquema Clínica Mayo (5-fluorouracilo, leucovorín) y 37 pacientes

(59%) recibieron 4 semanas antes del inicio del tratamiento radioterápico, dos ciclos de quimioterapia según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin).

5.3.2. Tratamiento de radioterapia externa

El 92% de los pacientes de nuestra población de estudio (todos salvo 5) recibieron tratamiento con radioterapia externa hasta alcanzar la dosis de 50,4Gy a 1,8 Gy por fracción (un total de 28 días de tratamiento), sobre la lesión tumoral y mesorrecto incluyendo las estructuras linfoganglionares locorregionales. El motivo de que 5 pacientes no recibiesen el tratamiento completo de radioterapia fue por fallecimiento o necesidad de cirugía urgente.

La mediana de dosis de radioterapia externa administrada en los pacientes que la recibieron (92% del total) fue de 5040 cGy (2700-5040 cGy). Tan sólo 1 paciente (2%) recibió menos de 4500 cGy debido a refractariedad del tratamiento y fallecimiento por progresión de la enfermedad. Cuatro pacientes (6%) recibieron entre 4500 y 5040 cGy, y 53 pacientes (84%) alcanzaron la dosis total prescrita de 5040 cGy.

5.3.3. Tratamiento de radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (RIO) con electrones se aplicó en el acto quirúrgico en 46 pacientes (73%). Los motivos por los que el 27% restante (17 pacientes) no pudieron ser tratados con RIO fueron diversos, entre los que destacan: criterio del cirujano responsable, abordaje quirúrgico mediante resección endoanal, no disponibilidad del acelerador lineal por avería o por mantenimiento, e imposibilidad de utilización del quirófano del Servicio de Oncología Radioterápica.

No se cancelaron procedimientos por inestabilidad anestésica del paciente en el transporte, ni en el proceso de administración del tratamiento con RIO.

5.3.4. Tratamiento de quimioterapia concomitante

El tratamiento concomitante con tegafur a dosis de 1.200 mg/día vía oral desde el inicio al fin de la radioterapia, incluidos fines de semana, se administró en el 67% de los casos (42 pacientes). En el 33% restante (21 pacientes) no se administró por diferentes motivos entre los que se encuentra el fallecimiento de los paciente antes de iniciar la QT-RT (6%), la

necesidad de adelantar la cirugía por perforación tumoral (2%) o bien por comorbilidad que contraindicaba el uso concomitante con tegafur (25%).

5.3.5. Tratamiento de quimioterapia adyuvante

El 48% de los casos (30 pacientes) recibió quimioterapia adyuvante sistémica después de la cirugía. En el 50% se utilizó el esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin), el 40% el esquema Clínica Mayo (5-FU y leucovorin), el 7% capecitabina en monoterapia (a dosis de 1250 mg/m² cada 12h día 1-14 cada 21 días) y el 3% el esquema XELOX (capecitabina y oxaliplatino). (Figura 5.5)

Las razones para no administrar quimioterapia adyuvante sistémica fueron: rechazo por parte del paciente, criterio del oncólogo médico responsable, comorbilidad severa o edad avanzada e incertidumbre médica al utilizar como criterio para su indicación el estadio patológico (downstaging), en lugar de su estadio clínico inicial.

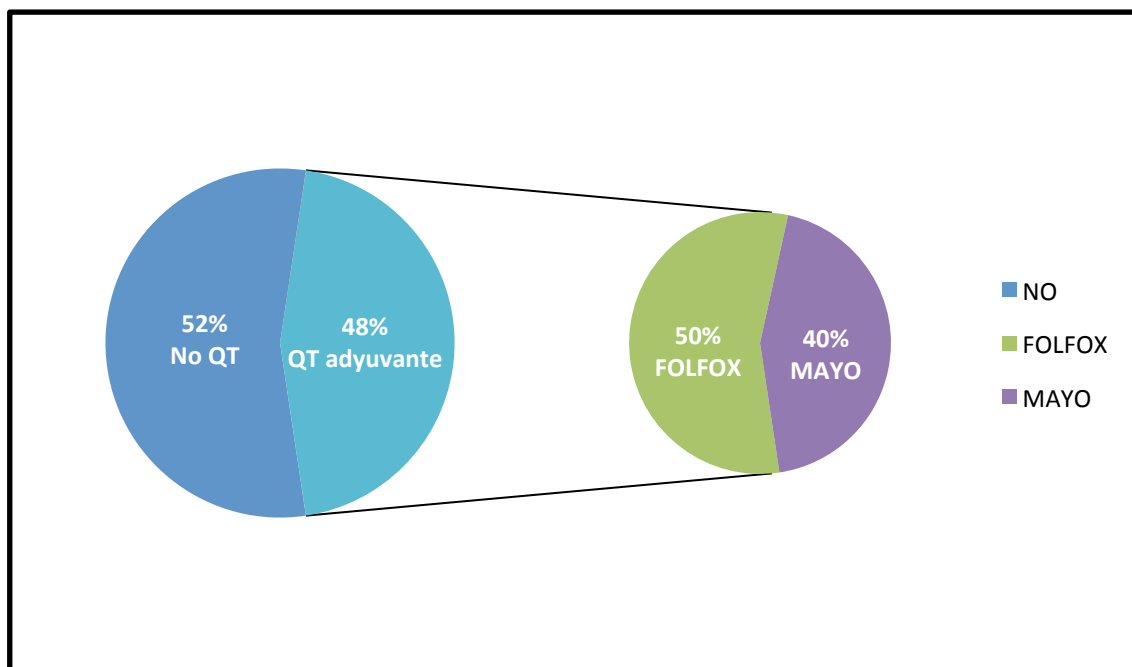


Figura 5.5. Quimioterapia adyuvante recibida y tipo de esquema empleado

		Cohorte 1 (1997-1999)	Cohorte 2 (2005-2007)
Edad		67±9 [39-81]	62±9 [43-77]
Sexo	Varones	58% (15)	73% (27)
	Mujeres	42% (11)	27% (10)
Estadio	I	4% (1)	0% (0)
	II	50% (13)	24% (9)
	III	46% (12)	68% (25)
	IV	0% (0)	5% (2)
	Desconocido	0% (0)	3% (1)
Grado histológico	G1	35% (9)	21% (7)
	G2	42% (11)	68% (23)
	G3	15% (4)	12% (4)
	Gx	8% (2)	0% (0)
QT neoadyuvante	No	61% (16)	0% (0)
	Si	39% (10)= Clínica Mayo	100% (37)= Folfox-4
R.I.O	No	35% (9)	22% (8)
	Si	65% (17)	78% (29)
QT adyuvante	No	65% (17)	35% (13)
	Si	35% (9): - Clínica Mayo: 78% (7) - Xelox: 11% (1) - Otros: 11% (1)	65% (24): - Folfox-4: 75% (18) - Clínica Mayo: 17% (4) - Otros: 8% (2)

Tabla 5.2. Resumen de los aspectos epidemiológicos de la población estudio en función de la cohorte analizada.

5.4. ESTUDIO ^{18}F -FDG-PET o PET/TC POST-NEOADYUVANCIA

La realización de la ^{18}F -FDG-PET2 (después de la neoadyuvancia) detectó 1 paciente (2%) con metástasis hepáticas desconocidas al realizar la re-estadificación (junto con los detectados en la PET1, supone la detección de metástasis hepáticas no diagnosticadas por otras pruebas de imagen en 3 pacientes, lo que supone el 5% de nuestra población de estudio).

La PET2 realizada tras finalizar el tratamiento neoadyuvante, con la finalidad de valorar la respuesta metabólica del tumor, se llevó a cabo en 57 pacientes, ya que 3 fallecieron antes de la cirugía (2 por progresión tumoral y uno por muerte súbita de causa desconocida), en 1 fue necesaria una intervención urgente (perforación del tumor) y en 2 pacientes se desconoce la causa. En otros 4 pacientes no se pudo analizar el valor de la captación estándar (SUV) por no especificarse dicho dato en el informe asistencial disponible. Por lo tanto, el número definitivo de pacientes que pudo analizarse fue de 53.

El intervalo medio entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la realización de la PET2 en nuestra población de estudio (56 pacientes) fue de 42 días, con una desviación típica de 59,9 días [mediana de 29,5 con rango intercuartílico 26-38].

Se calcularon los valores SUVmax de la lesión residual de forma similar a la realizada en el estudio PET1 de estadificación.

En el 92% (49 pacientes) de los casos se objetivó una disminución del valor de SUV2max respecto SUV1max. El 8% restante (4 pacientes) en los que se objetivó una evolución incremental bio-metabólica, presentaron a su vez una ausencia de respuesta histopatológica.

La media del valor SUVmax de la lesión rectal de la población a estudio en la PET2 (SUVmax2) fue de 2,6, con una desviación típica de 1,7, claramente inferior a la media del SUVmax1 (7,4 con desviación típica de 3,7), $p=0,0001$ (t-test para datos apareados).

5.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Unas 2 semanas por término medio (mediana: 13 días; recorrido intercuartílico entre 7 y 20) tras la realización de la PET2, el 94% (59) de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, siendo los motivos de no realizarse la cirugía en 4 pacientes; fallecimiento súbito durante el tratamiento neoadyuvante (1 paciente), fallecimiento por progresión de la enfermedad (2 pacientes) y por rechazo de la misma por parte de un paciente (pero sí se realizó la PET post-neoadyuvancia o PET2).

El tiempo medio transcurrido entre el fin de la quimio-irradiación y la cirugía fue de 46 días con una desviación típica de 9,5 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el intervalo de tiempo transcurrido entre la radioterapia-cirugía, PET2-cirugía o radioterapia-PET2 en función del grado de regresión tumoral, que pudiesen alterar los resultados obtenidos, como se muestra en la siguiente tabla.

	TRG 1-2	TRG 3-4
Dosis RT	50,4 Gy	50,4 Gy
Intervalo RT y cirugía (mediana días)	45	47
Intervalo PET2 y cirugía (mediana días)	15	12
Intervalo RT y PET2 (mediana días)	28.5	30

Tabla 5.3. Relación entre los distintos intervalos de tiempo y el grado de respuesta histológico (TRG)

El tipo de cirugía realizada y su relación con la localización tumoral, se detalla en la siguiente tabla.

Segmento rectal	Técnica quirúrgica					
	Amputación abdomino perineal	Resección anterior	Resección anterior baja	Resección anterior ultrabaja	Resección endoscópica	No cirugía
Recto inferior	11	2	1	1	1	0
Recto medio	6	8	17	8	0	3
Recto superior	0	3	1	0	0	0
Desconocido	0	0	0	0	0	1
Total	17 (27%)	13 (21%)	19 (30%)	9 (14%)	1 (2%)	4 (6%)

Tabla 5.4. Tipo de cirugía realizada

5.6. ESTADIFICACIÓN POST-QUIRÚRGICA (ANATOMOPATOLÓGICA)

En 5 pacientes (8%) el análisis anatomopatológico no evidenció células tumorales a nivel rectal (ypT0); en 4 de ellos tampoco a nivel ganglionar (ypN0), no especificándose el número de ganglios aislados en el paciente restante (por tanto desconocido, pero se asume que es ypN0 ya que el análisis histológico de la pieza quirúrgica es exhaustivo y la valoración ganglionar tras la neoadyuvancia muy compleja debido a los cambios reactivos tisulares).

La estadificación post-quirúrgica fue la siguiente: 5 pacientes (8%) estadio 0, 28 pacientes (48%) estadio I, 16 pacientes (27%) estadio II, 7 pacientes (12%) estadio III y 3 pacientes (5%) estadio IV. En la siguiente tabla se comparan los estadios pre y post-neoadyuvancia.

Estadio clínico	Estadio patológico					Total n (%)
	0	I	II	III	IV	
I	0	0	0	1	0	1 (2%)
II	3	11	7	0	0	21 (36%)
III	2	17	9	6	1	35 (59%)
IV	0	0	0	0	2	2 (3%)
Total n (%)	5 (8%)	28 (47%)	16 (27%)	7 (12%)	3 (5%)	59 (100%)

Tabla 5.5. Estadio clínico versus estadio patológico tras el tratamiento neoadyuvante

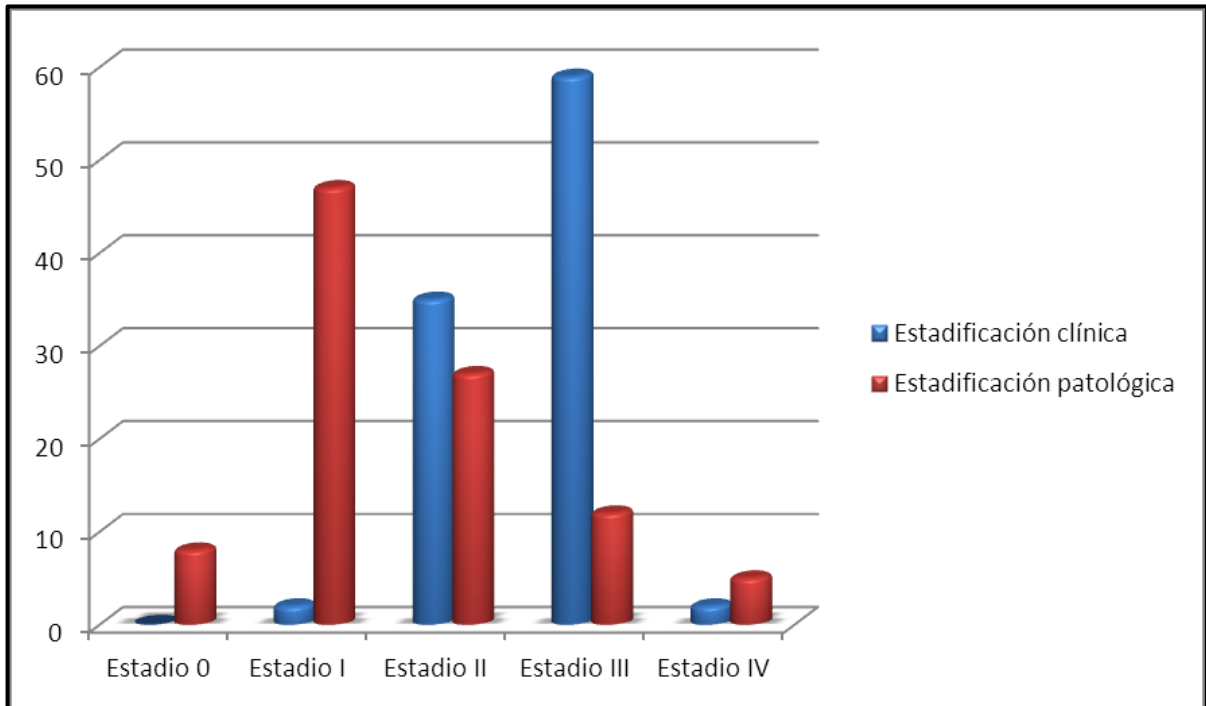


Figura 5.6. Comparación gráfica entre la estadificación pre y post-neoadyuvancia: efecto de migración de estadios

5.7. VALORACIÓN DEL SUV_{max} EN FUNCIÓN DE PARÁMETROS DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICOS

Como se refleja en la siguiente tabla, ninguna de las variables clínico-radiológicas analizadas presenta diferencias estadísticamente significativas al analizar el SUV₁ y SUV₂ máximo.

Variable	SUV-1 Medianas (min - max)	P value	SUV-2	P value
Sexo				
• Varon	• 6 (1-17)	P=0.31	• 2.5 (0-6.8)	P=0.66
• Mujer	• 6.9 (4-15)		• 2 (1-1.7)	
QT neoadyuvante				
• No	• 5 (1-15)	P=0.2	• 2 (0-7)	P=0.7
• Si	• 7 (1-17)		• 2.5 (0-7.3)	
Grado				
• G1	• 6.45 (1-12)	P=0.77	• 2 (0-7.3)	P=0.21
• G2	• 6.9 (3.7-17.1)		• 2.25 (1-7.6)	
• G3	• 6 (1-15)		• 3 (2-7)	
Edad				
• < 50	• 6.2 (4.5-14.2)	P=0.79	• 2 (1.4-5.2)	P=0.85
• 50-69	• 6.9(1-16.7)		• 2.6 (0-7.3)	
• >=70	• 6 (3-17.1)		• 2 (1-6.8)	
Downstaging				
• No cambios	• 8.2 (4.9-16.7)	P=0.28	• 3.9 (1.4-7.3)	P=0.32
• Reduce 1 nivel	• 6.6 (1-17.1)		• 2.5 (0-6.7)	
• Reduce 2	• 6 (1-12.7)		• 2 (0-4)	
TRG				
• 1	• 5.5	P=0.07	• 2.85	P= 0.06
• 2	• 7		• 2.8	
• 3	• 6.6		• 2	
• 4	• 4.3		• 2.5	

Tabla 5.6. Relación de SUVmax1 y SUVmax2 con diferentes parámetros clínicos, radiológicos e histopatológicos.

5.8. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA (PET y TRG)

Nuestro estudio analiza dos tipos de respuesta al tratamiento neoadyuvante: una respuesta histológica (mediante el análisis anatómo-patológico de la pieza quirúrgica según la modificación TNM (ypTNM) y según el grado de regresión tumoral o TRG), y una funcional o bio-metabólica en función de los resultados comparativos entre la PET pre y post-neoadyuvancia, tal y como se desarrolló en el apartado “4.1.5.9. Valoración de la respuesta al tratamiento preoperatorio”.

5.8.1. Valoración de la respuesta en función del análisis histopatológico

5.8.1.1. Respuesta según la modificación en la estadificación TNM (ypTNM).

Como se describe en el capítulo de *Pacientes y Métodos*, los pacientes se clasificaron como respondedores y no respondedores en función de la respuesta histopatológica en virtud de la modificación del estadio TNM (ypTNM). Aquellos que redujeron en al menos un nivel su ypTNM frente al cTNM se clasificaron como respondedores (ocurrió en 42 pacientes, 71%), mientras que aquellos que no redujeron sus niveles se clasificaron como no respondedores (17 pacientes, 29%). En caso de considerar respondedores únicamente a aquellos que redujeron 2 o más niveles su ypTNM, el número de pacientes desciende a 22 (37%), siendo 37 pacientes (63%) no respondedores.

La ausencia de células tumorales en el espécimen quirúrgico se consideró respuesta patológica completa, observándose en 5 pacientes (8%).

5.8.1.2. Respuesta según el grado de regresión tumoral (TRG).

En nuestra población de estudio, 3 pacientes presentaron un TRG de 1 (5%), 23 un TRG de 2 (40%), 27 un TRG de 3 (46%) y 5 un TRG de 4 (9%). En base a estos resultados, se clasificaron los pacientes en respondedores (TRG 3-4; 32 pacientes, 55%) y no respondedores (TRG 1-2; 26 pacientes, 45%).

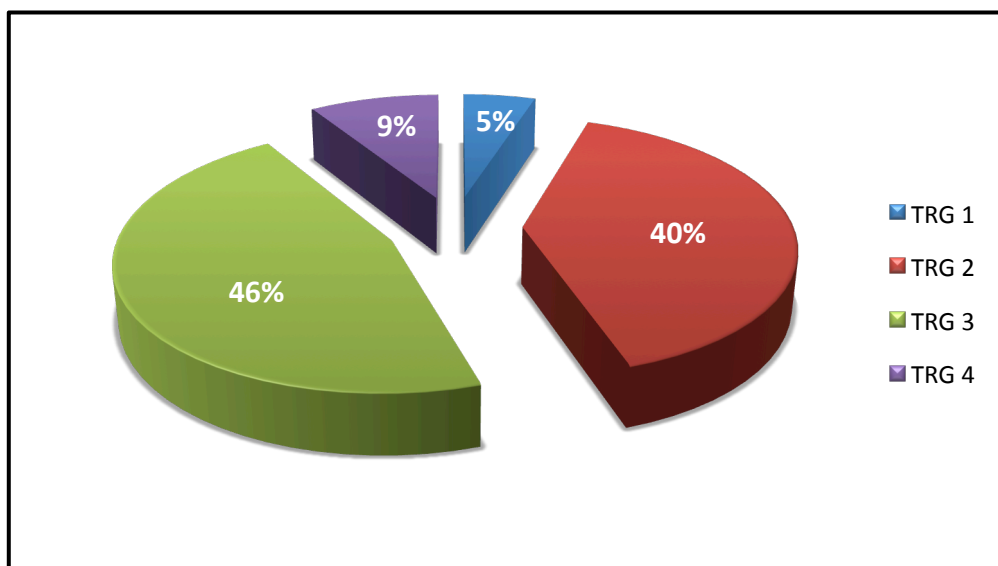


Figura 5.7. Grados de regresión tumoral (TRG) obtenidos.

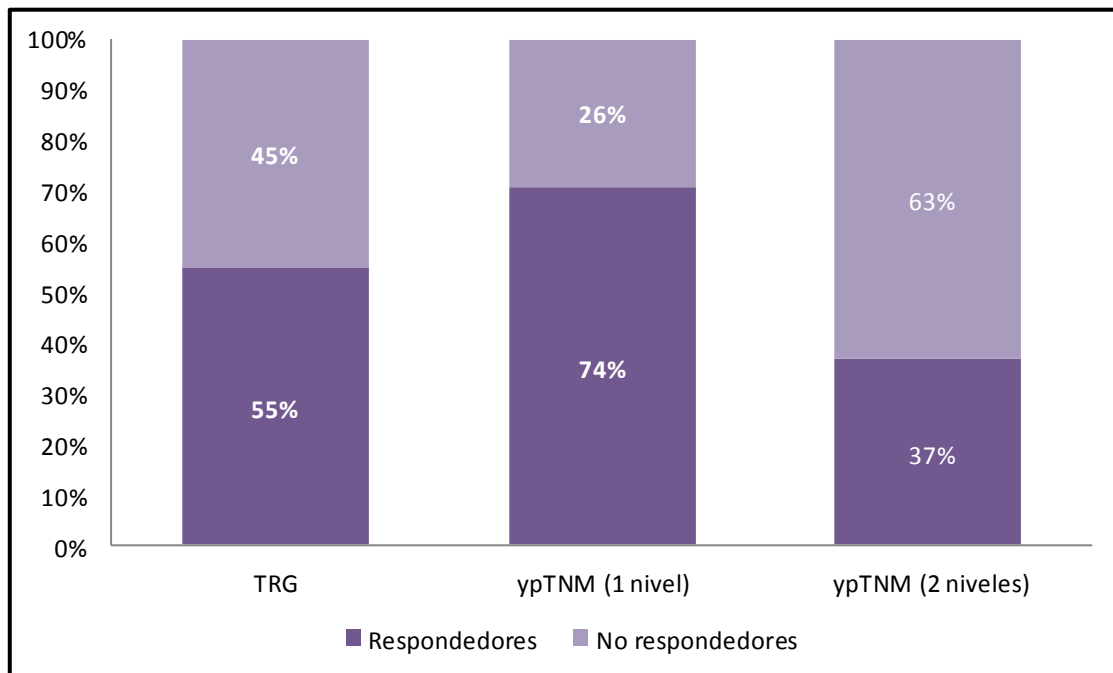


Figura 5.8. Comparativa entre porcentaje de respondedores vs no respondedores en función de la valoración de la respuesta patológica.

		TRG				TOTAL
		1	2	3	4	
Downstaging T o N	NO	2 (67%)	9 (39%)	4 (15%)	0 (0%)	15 (26%)
	SI	1 (33%)	14 (61%)	23 (85%)	5 (100%)	43 (74%)
TOTAL		3 (100%)	23 (100%)	27 (100%)	5 (100%)	58 (100%)

Tabla 5.7. Correlación entre la respuesta medida por TRG y por ypTNM (1 nivel)

Existe cierta correlación entre las dos formas de respuesta, de tal forma que 28/43 (65%) pacientes que alcanzan un downstaging T o N (1 nivel) tienen una TRG 3-4, mientras que solamente 4/15 (27%) de los que no tienen un downstaging tienen ese mismo TRG. Puede verse la correlación entre TRG (en amarillo en la tabla) y la mayor probabilidad de respuesta-downstaging TNM (correlación de Spearman con $p=0,004$).

5.8.2. Valoración de la respuesta funcional (bio-metabólica) mediante ^{18}F -FDG-PET5.8.2.1. Análisis semicuantitativo (SUV)

En el análisis semicuantitativo se utilizaron dos variables, la diferencia de SUV (*DIFSUV*) y el índice de respuesta (*IR*). Para establecer el punto de corte más óptimo de ambas variables, se elaboraron curvas ROC, siendo el punto óptimo de corte de *DIFSUV* el 4 y del *IR* el 55%. No obstante, se estableció como punto de corte para el *IR* el 66% ya que es el más utilizado en los diferentes estudios publicados hasta la fecha, en los que se valora la PET como herramienta predictiva de respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto.

La mediana en el *IR* es mayor en los casos con TRG1 y menor con TRG4, como muestra la siguiente tabla, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Mediana	TRG1 n = 3	TRG2 n = 21	TRG3 n = 25	TRG4 n = 4	P value prueba de Kruskall-Wallis
IR	95 %	62,6%	71,6%	34%	0,026

Tabla 5.8. Mediana del *IR* en función del grado de regresión tumoral.

Se valoró la posible utilidad de otras variables como la mediana de SUV1 o la mediana de SUV2 y su utilidad como predictor de respuesta histopatológica, como muestra la siguiente tabla.

Mediana (recorrido)	TRG1 n = 3	TRG2 n = 21	TRG3 n = 25	TRG4 n = 4	P value prueba no paramétrica de Kruskall-Wallis
SUV-1	5	7,1 (6,35)	7 (4,35)	4,3 (1,6)	0,071
SUV-2	2	2,8 (2,8)	2 (1,3)	2,5	0,066
SUV1-SUV2	2,9	4,7 (6,1)	4,9 (4,4)	1,3 (0,9)	0,031
IR (%)	95	62,6 (35)	71,6 (22,4)	34	0,026

Tabla 5.9. Relación entre distintas variables semicuantitativas y TRG.

Al analizar los datos de forma independiente, se observa como SUV1-SUV2 y el *IR*% presentan diferencias estadísticamente significativas en función del grado de regresión tumoral. Llama la atención el alto *IR* de los casos con TRG1 y el bajo obtenido en los TRG4.

Podría explicarse por el escaso número de pacientes en ambos grupos (3 y 4 respectivamente) y en el caso de TRG4, por el hipotético efecto de la inflamación-respuesta, ocasionando falsos positivos y probablemente un SUV2 elevado por la cascada inflamatoria en vez de por el hipermetabolismo tumoral (también quedaría reflejado por la escasa diferencia entre SUV1-SUV2 (mediana de 1,3). A continuación se muestra la figura 5.9 con los gráficos de cajas que relacionan las 4 variables (SUV1, SUV2, DIFSUV e IR) con las 4 categorías del TRG.

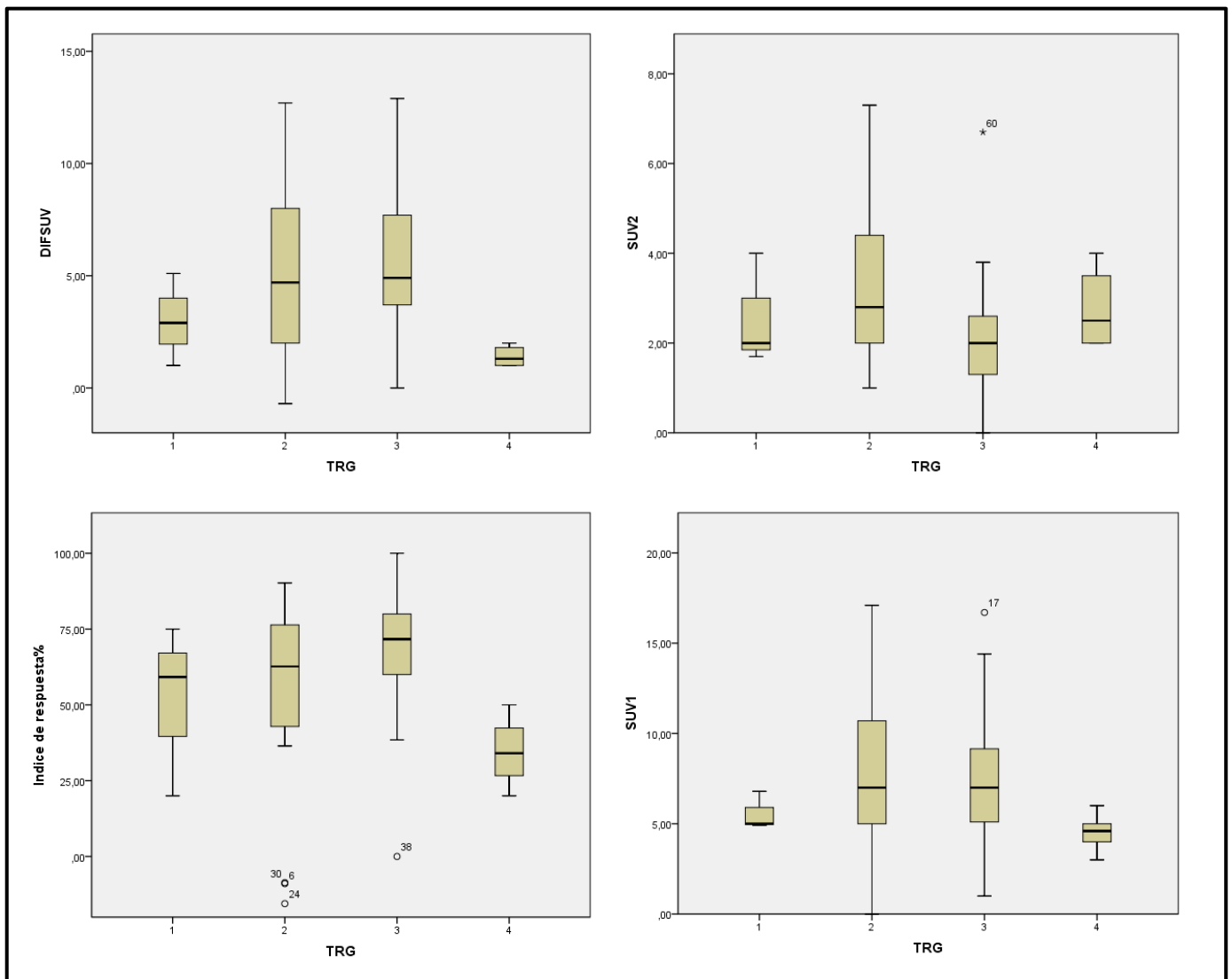


Figura 5.9. Gráfico de cajas con la relación variables PET-TRG

Si se analiza de forma independiente los TRG 2 y 3 (excluyendo 1 y 4 por presentar un número de pacientes escaso), los resultados presentan una mayor congruencia, como se muestra en la siguiente tabla.

Medianas	TRG2 n = 21	TRG3 n = 25
SUV-1	7,1 (6,35)	7 (4,35)
SUV-2	2,8 (2,8)	2 (1,3)
SUV1-SUV2	4,7 (6,1)	4,9 (4,4)
IR (%)	62,6 (35)	71,6 (22,4)

Tabla 5.10. Relación entre distintas variables semicuantitativas y TRG 2 y 3.

La relación entre el análisis semicuantitativo y la respuesta histológica analizada mediante ypTNM queda reflejada en la tabla 5.11, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Medianas	0 N=4	I N=26	II N=15	III N=7	IV N=2	P value prueba no paramétrica de Kruskall-Wallis
SUV-1	4,3	6,5	7,2	9,4	6	0,1
SUV-2	2,5	2	3	4	1,7	0,007
SUV1-SUV2	1,3	4,8	4,5	3,9	4,3	0,16
IR (%)	34	71,5	62,5	53,3	69,7	0,05

Tabla 5.11. Relación entre el análisis semicuantitativo y la respuesta histológica (ypTNM)

5.8.2.2. Análisis visual del estudio ¹⁸F-FDG-PET

En la tabla 5.12 se puede ver la relación del análisis visual con TRG. Destacar la falta de precisión para diagnosticar la RCp (el 0% de los pacientes con TRG de 4 presentan respuesta metabólica completa). Por el contrario, la especificidad es alta, ya que el 100% de los pacientes con progresión metabólica presenta una pobre respuesta histológica (TRG 2).

ANÁLISIS VISUAL	TRG				Total
	1	2	3	4	
Respuesta Metabólica Completa	0 (0%)	3 (14,3%)	11 (42,3%)	0 (0%)	14 (25,9%)
Respuesta Metabólica Parcial	2 (66,7%)	14 (66,7%)	14 (53,8%)	3 (75%)	33 (61,1%)
Enfermedad Estable	1 (33,3%)	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (25%)	3 (5,6%)
Progresión	0 (0%)	4 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (7,4%)
Total	3 (100%)	21 (100%)	26 (100%)	4 (100%)	54 (100%)

Tabla 5.12. Relación entre el análisis visual y la respuesta histológica (TRG) [p=0,06].

En la tabla 5.13 se compara el análisis visual de la PET en relación con la respuesta histológica ypTNM. Se observa como en ninguno de los 14 pacientes que obtienen respuesta metabólica completa, se objetiva respuesta histológica mediante TNM, ya que en el espécimen quirúrgico hay presencia de células tumorales, presenta por tanto una sensibilidad del 0%. Por el contrario, el valor de especificidad alcanza el 72%. Se puede concluir que mediante el análisis visual de la PET y su relación con la respuesta histológica (ypTNM), se puede predecir con cierta garantía cuando no hay respuesta (especificidad del 72%) pero no es nada sensible en la detección de persistencia tumoral.

Análisis Visual	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Estable o Progresión	
Número de pacientes	14	34	8	
Estadio clínico TNM				P=NS
T3/T4	12	32	8	
N1/N2	6 (y 1 Nx)	24	5	
Estadio patológico TNM				p=0,12
0	0	3	1	
I	10	16	1	
II	3	8	4	
III	1	5	1	
IV	0	1	1	
pT0				p=0,33
RCp	0	3	1	
No RCp	14	30	7	
Residuo T (mic/mac)				p=0,34
RCp	0	3	1	
Mac	9	23	7	
Mic	5	7	0	

Tabla 5.13. Relación entre el análisis visual y la respuesta histológica (ypTNM)

5.8.3. Análisis bivalente

5.8.3.1. Variables de respuesta PET y respuesta histológica TNM

a) Análisis visual- respuesta histológica TNM

Análisis visual	Respuesta Metabólica Favorable (C+P)	Respuesta Metabólica Desfavorable (EE + PGR)	
Número de pacientes	14	42	
Estadio clínico TNM			
T3/T4	12	40	
N1/N2	6 (y 1 Nx)	29	
Estadio patológico TNM			p=0,02
0	0	4	
I	10	17	
II	3	12	
III	1	6	
IV	0	2	
pT0			p=0,7
RCp	0	4	
No RCp	14	37	
Residuo T (mic/mac)			p=0,7
RCp	0	4	
Mac	9	30	
Mic	5	7	

Tabla 5.14. Relación entre el análisis visual agrupado y la respuesta histológica (ypTNM).

b) Análisis semicuantitativo-respuesta histológica TNM

En la tabla 3.15 se resumen la relación entre las variables resultado en función de los paciente considerados respondedores (*downstaging de T o N, por tanto sólo 1 nivel*) o no respondedores.

TNM (Ty/o N)	Variables resultado									
	SUV2 max≤2	SUV2 max>2	DIFSUV≥ 6	DIFSUV<6	DIFSUV≥4	DIFSUV<4	IR≥55%	IR<55%	IR≥66%	IR<66%
Respondedores	58%	42%	31%	69%	59%	41%	31%	69%	46%	54%
No R	40%	60%	33%	67%	47%	53%	47%	53%	60%	40%

Tabla 5.15. Relación entre las variables resultado en función los pacientes considerados respondedores (R) vs no respondedores (NR) mediante TNM. p=NS.

Como puede observarse, no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables resultado analizadas.

5.8.3.2. Variables de respuesta PET y respuesta histológica mediante TRG

a) Análisis visual-TRG

Como muestra la siguiente tabla, existe una asociación entre la respuesta PET y la respuesta TRG, observándose que 11/14 (79%) de las respuestas metabólicas completas por PET presenta respuesta patológica (TRG 3+4) y el 100% de los pacientes con progresión en PET (4/4) no tienen respuesta patológica (TRG 1) [p=0,01].

ANÁLISIS VISUAL	TRG		Total
	1+2	3+4	
Respuesta Metabólica Completa	3 (12,5%)	11 (36,7%)	14 (25,9%)
Respuesta Metabólica Parcial	16 (66,7%)	17 (56,7%)	33 (61,1%)
Enfermedad Estable	1 (4,2%)	2 (6,7%)	3 (5,6%)
Progresión	4 (16,7%)	0 (0%)	4 (7,4%)
Total	24 (100%)	30 (100%)	54 (100%)

Tabla 5.16. Relación entre el análisis visual y la respuesta histológica (TRG) agrupada.

Si analizamos los pacientes con respuesta metabólica (completa + parcial), observamos que en 28 de los 47 pacientes se confirma respuesta patológica (TRG 3+4), es decir, en el 59,5% del total. Por el contrario, el 71% de los pacientes (5/7) catalogados como no respondedores, no obtienen tampoco respuesta patológica (TRG 1+2), siendo la

concordancia claramente mayor, si bien no es estadísticamente significativa ($p=0.25$). Se obtiene una alta sensibilidad para predecir enfermedad residual (28/30 o 93%) si bien la capacidad para detectar la regresión histológica es pobre (especificidad del 21%). Los datos están reflejados en la siguiente tabla.

	TRG favorable 3+4	TRG desfavorable 1+2	Total
Respuesta completa + parcial	28	19	47
No respuesta + progresion	2	5	7
Total	30	24	54

Tabla 5.17. Relación entre el análisis visual agrupado y la respuesta histológica (TRG) agrupada.

b) Análisis semicuantitativo-TRG

Si se evalúa la mediana de la IR en respondedores (TRG 3+4) vs no respondedores (TRG 1+2), es menor en éstos últimos (64 vs 54%), si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa [$p=0,16$]

Como puede observarse, la única variable que significativamente es menor en pacientes respondedores (TRG 3+4) que en no respondedores (TRG 1+2) es el valor de SUV2, siendo $3,2 \pm 1,9$ vs $2,15 \pm 1,3$ [$p=0,01$] respectivamente. Parece existir una diferencia clara en el IR entre respondedores y no respondedores ($53,9 \pm 30,5$ vs $64,4 \pm 23$), si bien no es estadísticamente significativa [$p=0,16$]. Dicha “incongruencia” podría explicarse por el escaso número de pacientes en el subgrupo de pacientes con TRG 1 (3) y TRG 4 (4). Si analizamos los datos exclusivamente de grupo TRG 2 (21) y TRG 3 (25), los datos son congruentes y acordes con los aportados en otros estudios y con la aparente lógica biológica: a mayor respuesta antitumoral histopatológica, menor SUV1, menor SUV2, mayor diferencia de SUV y mayor IR como se refleja en la siguiente tabla 5.18.

Media \pm DT mediana (recorrido)	TRG 1+2	TRG 3+4	U Mann-Withney (no paramétrico)	t -test
SUV1	8,1 \pm 3,7	7,1 \pm 3,5	0,6	0,5
SUV2	3,2 \pm 1,9	2,15 \pm 1,3	0,025	0,01
SUV1-SUV2	4,8 \pm 3,8	5 \pm 3,2	0,7	0,8
IR (%)	53,9 \pm 30,5	64,4 \pm 23	0,2	0,16

Tabla 5.18. Relación entre distintas variables semicuantitativas y TRG agrupados.

A continuación se muestran de forma independiente las distintas variables semicuantitativas en función de la respuesta.

SUV2max \leq 2

Tras el tratamiento neoadyuvante 43 de 57 pacientes (75%) con PET2 alcanzaron un SUV2max \leq 2 (consideración de respuesta metabólica favorable). La p del test exacto de Fisher es límite (0,06) cuando se contrasta con la respuesta TRG favorable (3+4)

SUV2max	TRG 1-2	TRG 3-4	Total
\leq 2	16 pacientes (64%)	26 pacientes (87%)	42 (76%)
>2	9 pacientes (36%)	4 pacientes (13%)	13 (23%)
Total	25 (45%)	30 (55%)	55 (100%)

Tabla 5.19. Relación SUV2max (punto de corte 2) con TRG agrupado.

DIFSUV \geq 6

La diferencia entre el SUV1max y SUV2max fue \geq de 6 en 17 pacientes (32%), no existiendo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes respondedores y no respondedores (28 vs 37%, p=0,55). Por tanto en nuestro estudio no se comporta como una variable predictora de respuesta.

DIFSUV	TRG 1-2	TRG 3-4	Total
≥6	9 pacientes (37,5%)	8 pacientes (27,6%)	17 (32,1%)
<6	15 pacientes (62,5%)	21 pacientes (72,4%)	36 (67,9%)
Total	24 (45%)	29 (55%)	53 (100%)

Tabla 5.20. Relación de DIFSUV (punto de corte 6) con TRG agrupado.

DIFSUV_{≥4}

La diferencia entre el SUV1max y SUV2max fue \geq de 4 en 23 pacientes (43%). El 50% de los paciente con escasa/nula respuesta patológica presentaron un DIFSUV_{≥4}, siendo de sólo el 28% en los que obtuvieron una buena/completa respuesta patológica, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,41$). Por tanto en nuestro estudio, tampoco se comporta como una variable predictora de respuesta.

DIFSUV	TRG 1-2	TRG 3-4	Total
≥4	12 pacientes (50%)	11 pacientes (27,9%)	23 (43,4%)
<4	12 pacientes (50%)	18 pacientes (62,1%)	30 (56,6%)
Total	24 (45%)	29 (55%)	53 (100%)

Tabla 5.21. Relación de DIFSUV (punto de corte 4) con TRG agrupado.

IR_{≥66%}

Se obtuvo un IR_{≥66%} en 27 pacientes (51%). El 41% de los pacientes con escasa/nula respuesta patológica presentaron un IR_{≥66%}, mientras que sólo el 59% de los pacientes respondedores obtuvieron dicho IR, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,5$). Por tanto, tampoco se comporta como una variable predictora de respuesta.

IR	TRG 1-2	TRG 3-4	Total
≥66	11 pacientes (41%)	16 pacientes (59%)	27 (51%)
<66	13 pacientes (50%)	13 pacientes (50%)	26 (49%)
Total	24 (45%)	29 (55%)	53 (100%)

Tabla 5.22. Relación de IR (punto de corte 66%) con TRG agrupado.

IR≥55%

Se obtuvo un IR≥55% en 35 pacientes (66%). El 40% de los pacientes con escasa/nula respuesta patológica presentaron un IR≥55%, y el 44% de los pacientes con buena respuesta patológica obtuvieron un IR<55%, por lo que esta variable tampoco se comporta como predictora de respuesta (p=0.38).

IR	TRG 1-2	TRG 3-4	Total
≥55	14 pacientes (40%)	21 pacientes (60%)	35 (66%)
<55	10 pacientes (56%)	8 pacientes (44%)	18 (34%)
Total	24 (45%)	29 (55%)	53 (100%)

Tabla 5.23. Relación de IR (punto de corte 55%) con TRG agrupado.

Resumen de todas las variables resultado en función de la respuesta

TRG	Variables resultado									
	SUV2 max≤2	SUV2 max>2	DIFSUV≥ 6	DIFSUV<6	DIFSUV≥4	DIFSUV<4	IR≥55%	IR<55%	IR≥66%	IR<66%
Respondedores	87%	13%	28%	72%	28%	62%	60%	44%	59%	50%
No R	64%	36%	37%	62%	50%	50%	40%	56%	41%	50%

Tabla 5.24. Relación entre las variable resultado en función los pacientes considerados respondedores (R) vs no respondedores (NR) mediante TRG.

5.8.3.3. Análisis de las curvas ROC

El punto de corte óptimo de las diferentes variables (IR, DIFSUV y SUV2) para diferenciar entre respondedores metabólicos y no respondedores, se definió mediante la realización de una curva ROC. El valor de corte de la curva ROC fue aquel que presentó la distancia mínima entre el 0% de tasa de falsos positivos y el 100% de tasa de verdaderos positivos. Es trabajando en las curvas ROC como mejor se aprecia donde puede estar el corte óptimo de la variable continua que proporciona una máxima sensibilidad y una máxima especificidad.

De forma global podemos decir, que el análisis de las curvas ROC mostró unos resultados relativamente discretos, con áreas bajo la curva que oscilaron entre 0.87-0.89.

	AUC ó índice c	valor p	IC - 95%
DIF SUV	0,89	0,010	0,80 - 0,98
IR (%)	0,87	0,015	0,77 - 0,97

Tabla 5.25. AUC de las variables resultado.

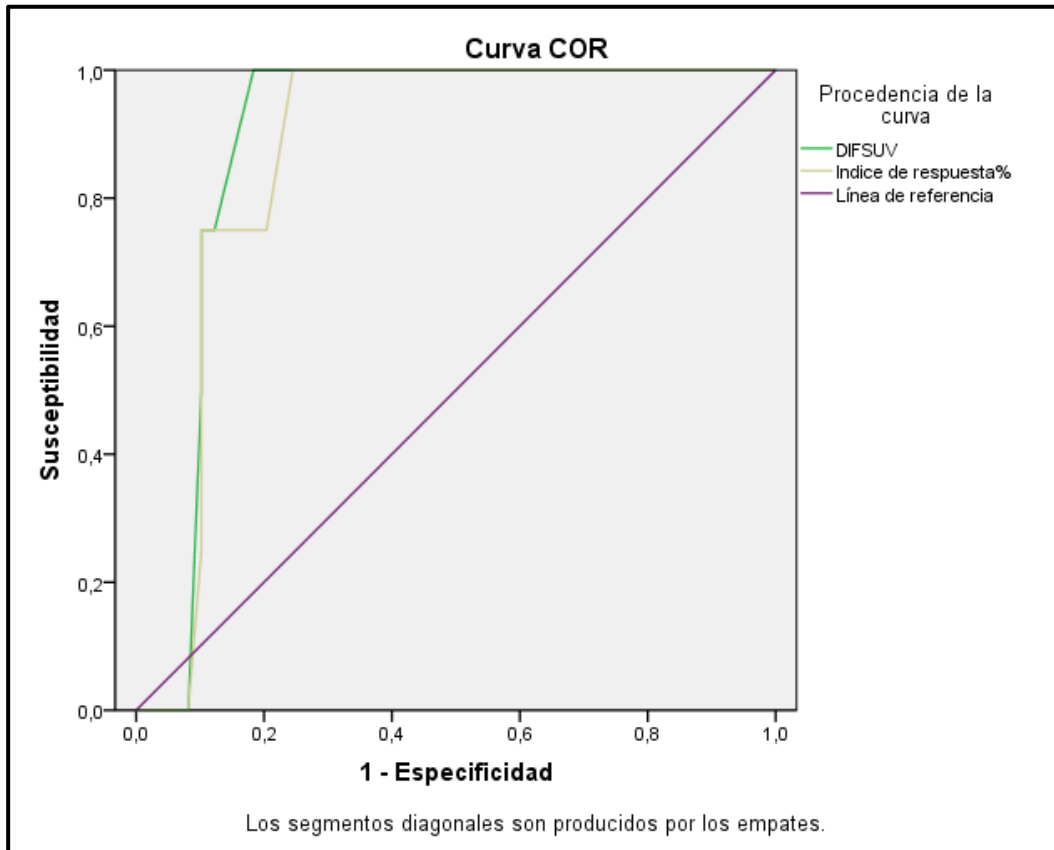


Figura 5.10. Curva ROC de DIFSUV e IR.

SUV	Corte	S (95%CI)	E (95%CI)	VPP (95%CI)	VPN (95%CI)	VPG (95%CI)
SUV2	≤ 2	86,6 (69-96)	36 (18-57)	62 (46-76)	69 (38-91)	63,6 (49-76)
SUV1-SUV2	≥ 4	38 (20-58)	50 (29-71)	48 (27-69)	40 (23-59)	43 (30-58)
SUV1-SUV2	≥ 6	27,5 (13-47)	62,5 (41-81)	47 (23-72)	57,6 (37-77)	43 (30-58)
IR	≥ 66%	55 (36-74)	54 (33-74)	61,7 (39-77)	50 (30-70)	54,7 (40-68)
IR	≥55%	72 (52-87)	42 (22-63)	60 (42-76)	55,5 (31-78)	58 (44-72)

Tabla 5.26. Precisión de las distintas variables resultado.

Los datos expuestos en las tablas anteriores indican que, la variable que alcanza un mejor valor predictivo es que el SUV final (PET2) sea igual o esté por debajo de 2. Con todo, el VPN es del 69%, lo que se traduce en un 31% de falsos negativos. Analizando las dos variables más precisas (IR≥55% y SUV2≤2), se puede decir que el porcentaje de pacientes correctamente clasificados es bajo, entre el 58 y 63% (corresponde a los valores predictivos globales).

En la siguiente tabla se exponen los valores de las distintas razones de verosimilitud (valora la utilidad adicional de la PET a partir de su VPP según la sospecha previa que se tenga). Se considera una buena razón de verosimilitud positiva (RVP), la que está por encima de 5, regular entre 2-5 y pobre entre 1 y 2.

Variabes	SUV2≤2	SUV1-SUV2≥4	SUV1-SUV2≥6	IR≥55%	IR≥66%
RVP	1,39	0	0	1,2	1,24

Tabla 5.27. Razón de verosimilitud positiva de las diferentes variables resultado.

5.8.4. Análisis multivariante

Los diferentes modelos (regresión logística) que surgen no permiten ninguna aportación al análisis multivariante porque todas las variables potencialmente incorporables al modelo son no significativas.

5.9. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

5.9.1. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

La única variable analizada con impacto en la SLE es TRG y el *downstaging* (1 nivel) como se muestra en la siguiente tabla.

Factor / variable	Eventos/N	SLE	P value	Eventos/N	OS	Valor p
Todos los pacientes	11/59	79%±5 @ 5 años		12/58	84%±5 @ 5 años	
Post TNM stage						
- 0-I	3/33		0.13	5/33		0.14
- II-III	5/23			6/22		
PET response						
- CMR	7/42		0.68	9/42		0.86
- No CMR	3/14			3/13		
TRG						
- TRG 3-4	3/32		0.02	4/32		0.04
- TRG 1-2	8/26			8/26		
Residual T						
- RCP	0/5		0.26	1/5		0.68
- No RCP	11/54			11/53		
Downstaging T o N						
- No	6/16		0.01	4/15		0.36
- Si	5/43			8/43		

Tabla 5.28. Valor pronóstico de las distintas variables estudiadas.

Factor / variable	Eventos/N	SLE	P value	Eventos/N	OS	Valor p
SUV2max ≤ 2	4/29		0.34	5/29		0.27
SUV2max > 2	6/26			7/25		
DIFSUV ≥ 6	6/31		0.65	5/31		0.74
DIFSUV < 6	4/27			6/26		
DIFSUV ≥ 4	5/27		0.74	4/27		0.48
DIFSUV < 4	4/27			7/26		
IR $\geq 66\%$	3/27		0.26	3/27		0.10
IR $< 66\%$	6/27			8/26		
IR $\geq 55\%$	5/35		0.49	5/35		0.14
IR $< 55\%$	4/19			6/18		

Tabla 5.28 (continuación). Valor pronóstico de las distintas variables estudiadas.

El 90,6% (29/32) de los pacientes que obtienen respuesta patológica (TRG 3+4) están libres de enfermedad (a 5 años) en comparación con el 69,2% (18/26) que no la obtienen (TRG 1+2) [p=0.02].

A su vez el 88,3% (38/43) de los pacientes que obtienen *downstaging T y/o N* están libres de enfermedad en comparación con el 62,5% (10/16) que lo obtienen [p=0.01].

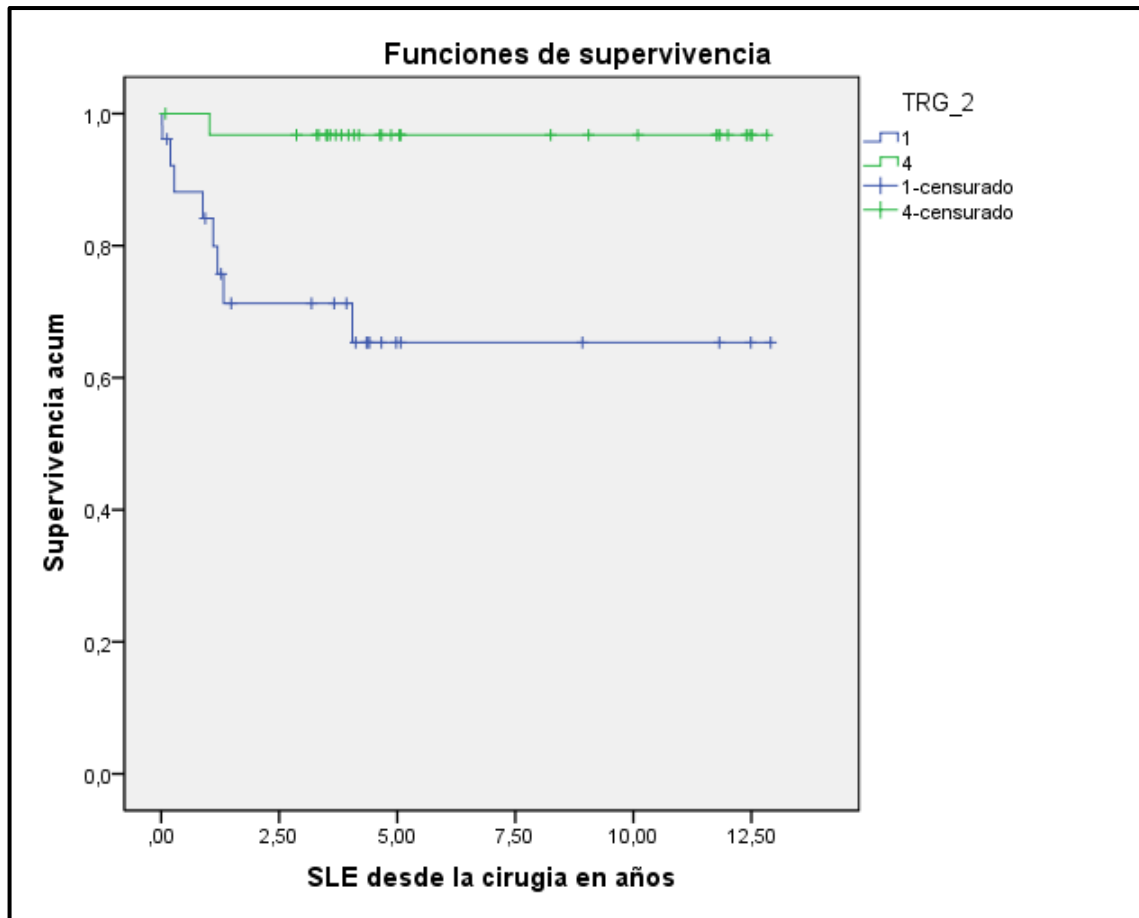


Figura 5.11. Supervivencia libre de enfermedad desde la cirugía en función de la respuesta patológica (respondedores → TRG 3 + 4. $p=0.02$)

Dentro de las variable resultado, la que se muestra más precisa es el IR66%, con un HR de 0,46, encontrándose el 88% de los pacientes con $IR \geq 66\%$ libres de enfermedad en contra del 70% si es menor del 66%, si bien dicha diferencia no es estadísticamente significativa [$p=0.26$].

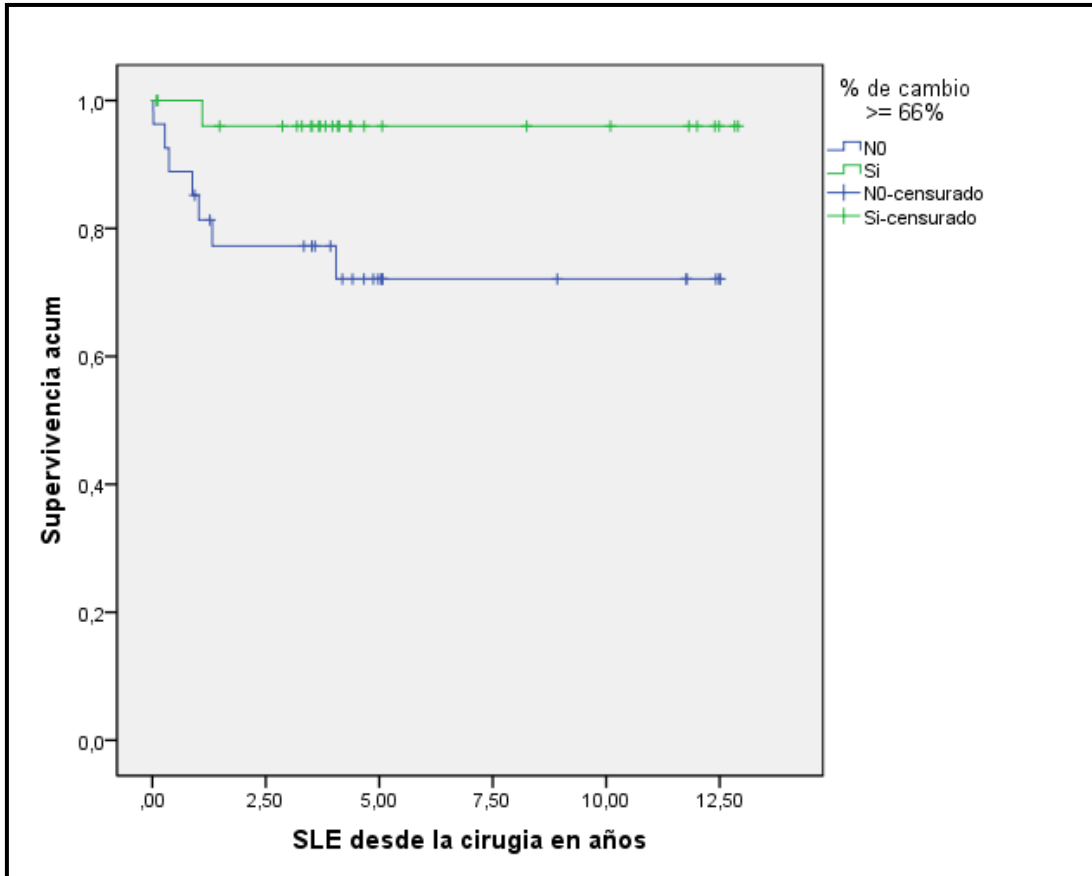


Figura 5.12. Supervivencia libre de enfermedad desde la cirugía en función del índice de respuesta. $p=0.26$.

5.9.2. Supervivencia global

Al analizar la supervivencia global, vemos como ninguna de nuestras variables respuesta tiene un impacto en la supervivencia global, si bien al analizar las curvas de supervivencia con la variable $IR \geq 66\%$ éstas se separan claramente con tendencia a la significación ($HR=0.35$, $p=0.095$). El 86% de los pacientes con $IR \geq 66\%$ están vivos a los 5 años en comparación con el 75% en los que es $< 66\%$.

La única variable analizada que si demuestra en nuestro estudio como factor pronóstico es la respuesta patológica analizada mediante TRG. Aquellos pacientes respondedores (TRG 3+4) presentan una $HR= 0.31$, $p=0,044$, es decir, presentan una disminución relativa del riesgo de muerte del 69%. El 87,5% de los pacientes respondedores (TRG 3+4) están vivos a los 5 años en comparación con el 69,2% de los no respondedores (TRG 1+2).

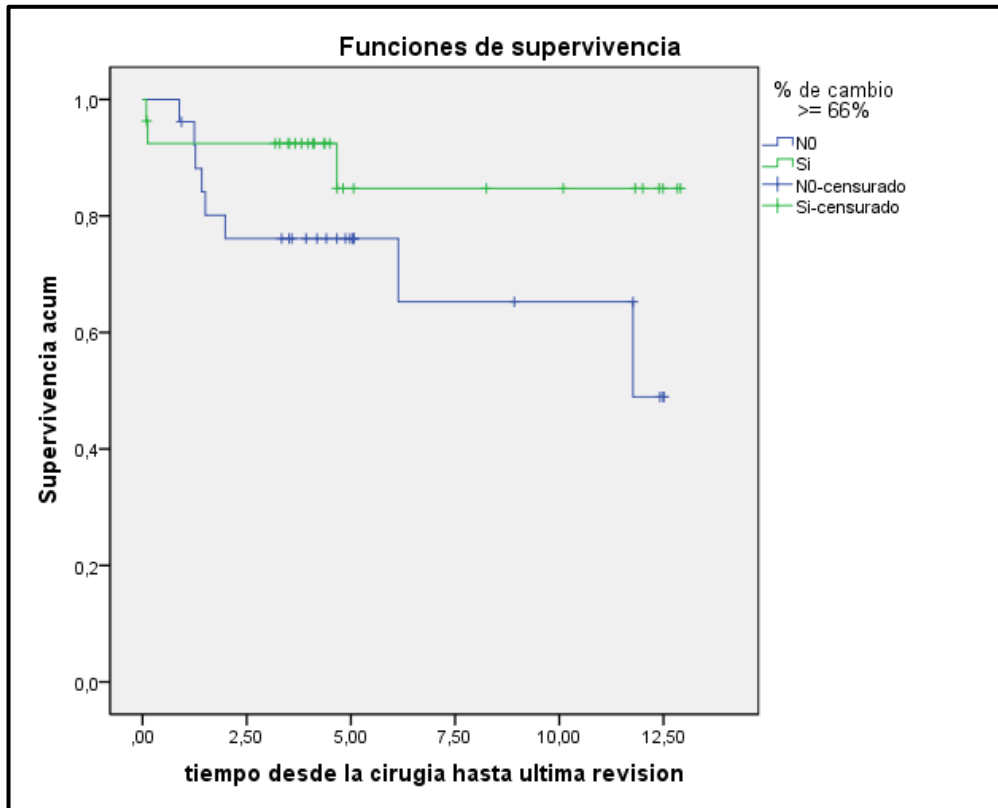


Figura 5.13. Supervivencia global desde la cirugía en función del índice de respuesta. $p=0,095$

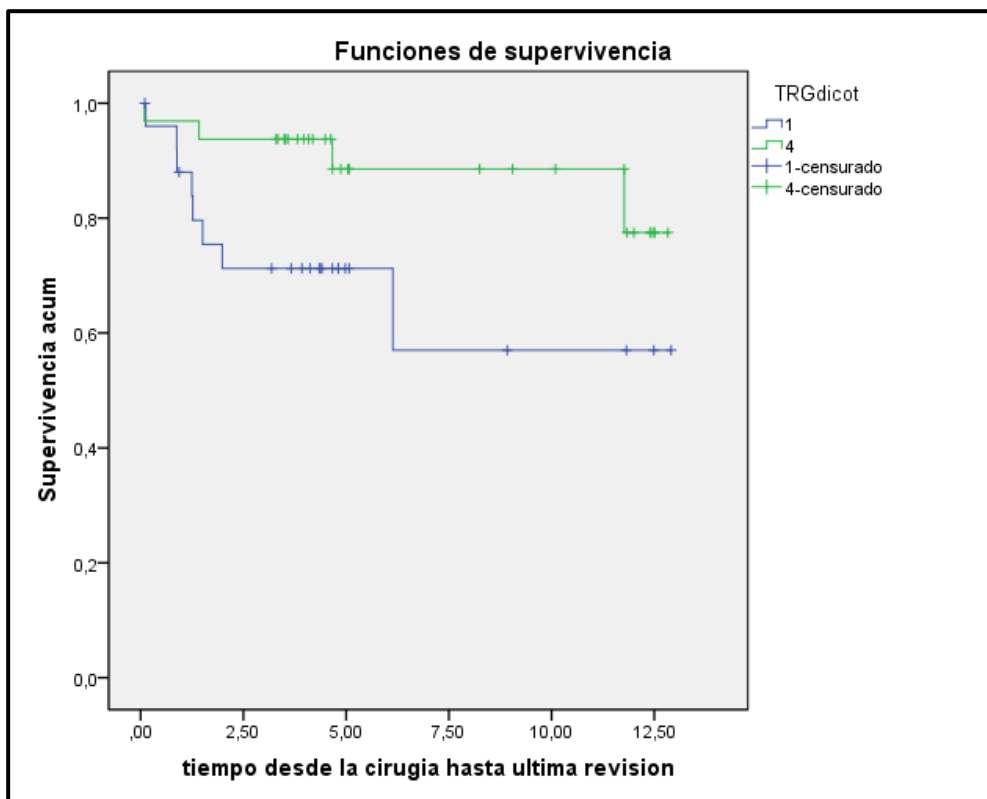


Figura 5.14. Supervivencia global desde la cirugía en función de la respuesta patológica (TRG). $p=0,037$.

En la siguiente tabla se muestran los distintos estudios en los que la PET ha demostrado tener un papel pronóstico y la comparación con nuestros resultados.

AUTOR	VARIABLE	SLE	SG	Valor de p
Kallf [51]	RMC	100%	100%	SLE y SG (a 3 años): <0.001
	RMP	47%	47%	
	EM o PM	0%	0%	
Capirci [52]	RMC	81%	91%	SLE (5 años): 0.003
	No RMC	62%	72%	SG (5 años): 0.024
Martoni [53]	SUV ₂ ≤5	92%	Dato no reportado	SLE (4 años): 0,0003
	SUV ₂ >5	60%		
Presente estudio	IR≥66%	88%	89%	SLE (5 años): 0.26
	IR<66%	70%	62%	SG (5 años): 0.095

*SLE: supervivencia libre de enfermedad. ** SG: supervivencia global^

*RMC: respuesta metabólica completa. **RMP: respuesta metabólica parcial. *** EM: estabilidad metabólica. **** PM: progresión metabólica

Tabla 5.29. Papel pronóstico de la PET en cáncer de recto localmente avanzado tratado con quimio-irradiación neoadyuvante.

6. DISCUSIÓN

“En toda discusión, no es una tesis la que se defiende sino a uno mismo”.

Paul Ambroise Valéry (1871-1945)

Escritor francés.

6.1. GENERALIDADES

El cáncer de recto (CR) es uno de los modelos pioneros de abordaje multidisciplinar en oncología, participando diversos especialistas en su diagnóstico y tratamiento. Es decisiva una exigente coordinación para obtener la máxima precisión de las técnicas diagnósticas y la máxima eficacia clínico-terapéutica.

Establecer una correcta estadificación inicial, permite seleccionar a los pacientes a un grupo de tratamiento (quirúrgico de entrada, neoadyuvante o paliativo), así como determinar la respuesta tumoral en su caso. Para ello las técnicas de imagen convencional (TC, RM y EER), se han confirmado como pruebas indispensables en la estadificación de los pacientes, si bien no han demostrado ser predictores fiables de la respuesta clínico-patológica al tratamiento neoadyuvante [160, 204].

En la estadificación clínica de los pacientes de nuestra serie se ha utilizado el actual sistema de clasificación por estadios TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ª Edición (2010) [182]. Dicha clasificación está consensuada por la mayoría de los grupos de trabajo internacionales, tanto en investigación como en la práctica clínica diaria.

Las técnicas más utilizadas en la estadificación locorregional en CR son la EER y la RM. Nuestra población a estudio fue sometida a ambas pruebas en el 75% de los casos y al menos a una de los dos en el 92%. En caso de discordancia entre ambas, se consideró la que implicaba un estadio con peor pronóstico.

Las técnicas de estadificación extra-pélvica fueron la TC y la ^{18}F -FDG-PET, realizándose ambas técnicas en todos los pacientes.

El estudio ^{18}F -FDG-PET mostró en 3 pacientes (5%) diseminación a distancia (metástasis hepáticas) no objetivada en la TC; 2 pacientes en la estadificación inicial (PET1) y 1 paciente en la re-estadificación (PET2). En el análisis final de los datos, estos 3 pacientes se excluyeron por presentar un estadio IV.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En términos generales, nuestra población es semejante a las descritas por otros autores en sus respectivos análisis, con una mayor proporción de pacientes con sexo masculino (67%) y una edad media de 64 años [1].

La estadificación y tipificación tumoral, no ha mostrado diferencias relevantes respecto al resto de experiencias publicadas. El grado de diferenciación tumoral, distancia de la tumoración primaria del margen anal y subtipo histológico (adenocarcinoma), son características comunes epidemiológicas.

En cuanto al tratamiento neoadyuvante administrado puede existir una diferencia singular en los pacientes de nuestra serie (administración de quimioterapia prequirúrgica), pero esta diferencia es poco relevante a la hora de analizar el valor predictivo de respuesta de la PET, ya que se valora el resultado antes y después de la intervención terapéutica integral, independientemente de cual sea el tratamiento recibido. Por el mismo motivo se considera asumible la presencia de 2 cohortes históricas no consecutivas.

La radioterapia administrada es la recomendada en las guías internacionales [125] (50,4 Gy a 1,8 Gy por fracción durante 28 días), siendo la quimioterapia concomitante administrada (tegafur a dosis de 1200 mg/día v.o. todos los días de irradiación), una de las más utilizadas [63, 64], si bien en la práctica clínica habitual está siendo sustituida por la capecitabina.

En el momento actual, existe cierta unanimidad en considerar que con el empleo concomitante de radioterapia y quimioterapia se obtienen mejores resultados que con la radioterapia sola, en términos de control de la enfermedad, recurrencia local, toxicidad y supervivencia, sin haberse demostrado hasta la fecha que la administración de quimioterapia neoadyuvante complementaria a la quimio-irradiación aumente la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global. Un porcentaje de los pacientes de nuestra serie reciben 2 ciclos de quimioterapia previos a la quimio-irradiación, siendo la principal causa de

su utilización el evitar el retraso en el inicio del tratamiento antitumoral que conlleva la planificación del tratamiento radioterápico.

El tratamiento quirúrgico de elección actualizado en el CRLA es la resección mesorrectal total junto a resección anterior baja o la resección abdominoperineal (en función de la localización del tumor), como se refleja en las recomendaciones internacionales. En todos los pacientes de nuestra serie se realiza escisión mesorrectal, siendo necesaria la amputación abdominoperineal en 17 pacientes (27%), bien porque la localización del tumor al diagnóstico se encontraba a ≤ 3 cm del margen anal (14%), o bien por complicaciones que requirieron realizar dicha intervención (13%).

6.3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

La valoración de la respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante se ha categorizado tanto por la modificación en la estadificación TNM inducida por el tratamiento (ypTNM), como mediante la clasificación TRG (por el método de Dworak-Rödel [172-173]), ya que ambos sistemas se utilizan en los estudios publicados más influyentes que evalúan el papel de la PET en CRLA. En términos generales, nuestra población ha mostrado una proporción de pacientes respondedores similar a otras series descritas, con independencia del sistema de clasificación empleado (ypTNM o TRG). La justificación de seleccionar como respondedor el descenso de un único nivel en la estadificación patológica versus clínica en vez de dos niveles como en la mayoría de las publicaciones, se debe principalmente a que en nuestra población no subdivimos la estadificación N en 4 (N0, N1, N2 o N3) sino en 2 (N0 o N+), por la dificultad que ocasiona definir con precisión la N mediante técnicas de imagen.

La tasa de respuestas patológicas completas (ypT0N0 o TRG 4) de nuestra serie (8%) es inferior a las descritas por otros autores (20-30%) [57, 162, 205].

A pesar de ser dos métodos de valoración histopatológica válidos, en nuestra experiencia se observan diferencias en el porcentaje de respondedores en función de la técnica, siendo del 55% en la valoración mediante TRG y del 74% mediante ypTNM (diferencia absoluta de 19%). Una posible explicación a estas diferencias es que el sistema TRG evalúa la

respuesta antitumoral a nivel de la tumoración primaria, mientras que ypTNM también lo hace a nivel ganglionar, lo que aumenta las posibilidades de discriminar a los pacientes respondedores (se puede dar el caso de presentar escasa o nula respuesta a nivel rectal y sí respuesta a nivel ganglionar). En el caso de considerar respondedores aquellos pacientes que redujeron 2 o más niveles su ypTNM, la diferencia seguiría siendo amplia al compararlo con el TRG (43% vs 55%). La revisión de la literatura a este respecto reproduce una situación similar en las publicaciones, en las que existen diferencias discretas entre ambos métodos de clasificación, que varían desde un 10% hasta un 19% [162, 167]. Consideramos que dicha diferencia es relevante e importante desde el punto de vista metodológico, ya que un 19% de los pacientes de nuestra serie (o un 12%, en función del sistema de valoración de la respuesta mediante ypTNM) pudieron considerarse como “erróneamente clasificados” en base exclusivamente a la prueba diagnóstica de referencia empleada.

Otro condicionante metodológico añadido a la utilización de dos pruebas de referencia discretamente diferentes, es la posibilidad de cometer errores en la valoración del TRG, dado que existe la posibilidad de que las células tumorales residuales no estén presentes en el corte observado por el patólogo, y que especímenes quirúrgicos considerados como TRG 4 sean finalmente clasificadas como TRG 3 en una segunda revisión de la pieza quirúrgica [172].

6.4. ESTUDIO PET/PET-TC

Una de las principales limitaciones del estudio es la utilización de 2 cohortes (estudiadas en distinto espacio temporal y con dos equipamientos tecnológicos diferentes), lo que sumado al cierto grado de heterogeneidad del tratamiento neoadyuvante recibido, condiciona la consistencia estadística del estudio. Por desgracia, esta es la norma en la mayoría de los estudios publicados sobre este tema hasta la fecha.

Al igual que para gran parte de los autores, especialmente para Capirci [167], un aspecto que puede influir sobre los resultados finales es el intervalo de tiempo transcurrido desde el final del tratamiento neoadyuvante y la realización de la PET y posterior cirugía. En nuestra serie se respetan los intervalos recomendados por la OMS [166], siendo el paciente

estudiado mediante PET a los 42 días tras la finalización de la quimio-irradiación e intervenido a los 13 días del estudio PET.

No existe un consenso definitivo sobre el mejor momento para realizar el estudio PET. El dilema radica en el efecto inflamatorio local del tratamiento de quimio-irradiación y la interferencia del mismo con la captación del radiofármaco. Se ha sugerido que la realización del estudio PET inmediatamente precoz (primera semana) tras la finalización de la QT-RT, puede infraestimar el efecto terapéutico de la misma al existir en el área problema una población mixta tumoral e inflamatoria/reparativa y residuo celular tumoral en regresión que impliquen una “falsa” captación de radiofármaco [51]. Por otra parte cabe mencionar el estudio de Cascini [162] en que la exploración PET se realiza a los 12 días de finalizar el tratamiento, concluyendo que los resultados de la PET no se vieron interferidos por los cambios radio-inducidos a medio plazo (reparación).

En el caso de un intervalo relativamente prolongado tras la neoadyuvancia (superior a las 6 semanas), puede consolidarse el efecto antitumoral, siendo la inflamación mínima, lo que permitiría interpretar con mayor especificidad la existencia de captación de origen neoplásico. De forma global parece que el intervalo condiciona en parte el balance sensibilidad/especificidad, con cifras superiores de sensibilidad en las etapas precoces post-tratamiento y de especificidad en las tardías [162, 205]. No obstante, si se analizan con detenimiento los estudios publicados que valoran estos dos extremos, se observa que la validez diagnóstica descrita no difiere sustancialmente en base a este evento. Así, trabajos en los que se realiza la PET en un intervalo mayor (≥ 6 semanas) [52, 53] presentan una sensibilidad y especificidad similar a las encontradas en los trabajos con un intervalo más corto (≤ 5 semanas) [51, 161, 162]. La mayoría de los grupos realizan la PET en el intervalo comprendido entre las 4-7 semanas, de modo que nuestro estudio se sitúa en la media del intervalo habitual.

Otro de los factores que podrían influir en los resultados, es el tiempo de demora entre la realización de la exploración PET y la intervención quirúrgica. Tiempos demasiado prolongados entre la realización de la PET y la cirugía, podrían conllevar una progresión tumoral que falseara los resultados bio-metabólicos de la PET al no ajustarse a la temporalidad del espécimen quirúrgico. En nuestra población de estudio, el tiempo medio transcurrido entre la exploración PET y la cirugía fue de unos 13 ± 7 días, lo que se ajusta al tiempo que recomiendan la OMS y las diferentes guías de expertos.

Uno de los factores críticos de nuestro estudio y posible generador de sesgos, es el hecho de realizar un estudio PET exclusivante en la cohorte 1 mientras que en la cohorte 2 se realiza mediante la tecnología híbrida PET/TC, es decir, una técnica simple en comparación con una combinada mediante un equipamiento de distinta generación y por tanto diferente precisión diagnóstica. De forma global, se acepta mayor fiabilidad en la estadificación pre-tratamiento de la PET/TC, tanto respecto a la PET como a la TC, sin realizar fusión de imagen de ambos procedimientos (fundamentalmente en términos de sensibilidad) [42]. Esta mayor sensibilidad de la PET/TC puede asumirse también para la capacidad predictora de respuesta tras la quimio-irradiación. No obstante, coincidimos con la opinión de Kristiansen [210] que sugiere que los resultados globales de sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad residual no difieren significativamente entre los estudios que emplean PET respecto a las que utilizan PET/TC [161, 163-170].

En cuanto al método de análisis del estudio PET, en nuestro estudio nos centramos en análisis semicuantitativo en vez del visual, ya que se considera que presenta menos sesgos, siendo el método semicuantitativo el más utilizado en los diferentes estudios. La valoración visual ha sido empleada por distintos autores, si bien, el criterio de exploración es variable [51,161, 163, 170, 210]. Utilizamos el parámetro SUV máximo en el área diagnóstica como parámetro de estudio, siendo el más utilizado por la mayoría de los autores. Sin embargo, otros emplean el SUV medio del volumen analizado [162], argumentando que dicho parámetro podría reflejar con mayor precisión la masa residual post-tratamiento (mayor especificidad), sin existir estudios comparativos que lo demuestren.

6.5. OBJETIVO PRINCIPAL

Utilidad del ^{18}F FDG-PET en la re-estadificación del cáncer de recto respecto a los hallazgos histológicos post-quirúrgicos.

- **Establecer una asociación entre los resultados del ^{18}F FDG-PET y los hallazgos quirúrgicos, es decir, determinar el valor predictivo (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) del PET como evaluación anticipada de la respuesta histológica tumoral.**

El papel fundamental del tratamiento neoadyuvante y la re-estadificación del tumor es, finalmente, la posibilidad de conservación del complejo esfinteriano ano-rectal. En programas de innovación asistencial, las nuevas tendencias/estudios proponen explorar la resección local mínima (transanal) e incluso evitar la cirugía, en aquellos casos en los que se obtiene una respuesta tumoral morfológica completa o cuasi-completa, siendo posible adoptar la actitud de “esperar y ver” con tasas de recaída y supervivencia global superponibles al tratamiento quirúrgico [199]. Por el contrario, en aquellos pacientes no respondedores o con respuesta menor/escasa, un tratamiento quirúrgico más intensivo y posibles terapias adyuvantes complementarias, deberían contribuir a mejorar los resultados. Esta estrategia terapéutica depende fundamentalmente de la fiabilidad de las técnicas de imagen. La principal dificultad a la hora de discriminar la respuesta a la quimio-irradiación en CRLA radica en diferenciar del tejido residual el componente de la masa tumoral respecto a la fibrosis/inflamación reparadora inducida por el propio tratamiento [206]. El grado de regresión tumoral (TRG) refleja la relación entre el porcentaje de tumor residual y la fibrosis secundaria al tratamiento, y ha demostrado ser un claro factor pronóstico al correlacionarse positivamente con la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global [174]. Por tanto, toda técnica radiológica utilizada en la valoración de la respuesta a la QT-RT en CRLA, debe ser exacta y fiable en predecir la respuesta patológica, especialmente en sus variantes más extremas.

A este respecto, las técnicas radiológicas existentes en la actualidad, presentan datos discretos de eficacia, con una precisión para diagnosticar correctamente la tumoración primaria en torno al 50-70%, 30-40% y 50% para la EER, TC y RM respectivamente, y para la afectación ganglionar entre el 40-80%, 80% y 60-70%. Mayor es el error cuando se analiza la precisión para diagnosticar la respuesta completa patológica (factor pronóstico), obteniéndose cifras modestas, que oscilan entre el 0-50% en el mejor de los casos [207,208,209,158].

Es en este entorno potencial clínico-radiológico donde la PET y la tecnología híbrida PET/TC han demostrado aportar un extra en eficacia. La revisión sistemática de los diferentes estudios/meta-análisis que evalúan el papel de la PET a este respecto, ponen de manifiesto la importante variabilidad en el modelo de análisis de los datos empleados (análisis visual, análisis semicuantitativo, variable resultado, etc.). La comparación entre estudios y el establecimiento de alguna de las variables como patrón-oro asistencial es controvertido. Hemos considerado que la variable resultado adecuada es la histopatológica (concretamente el TRG) y la variable a estudio el SUV max y sus diferentes índices/fórmulas.

Globalmente (utilizando como variable resultado $IR \geq 55\%$), nuestros resultados coinciden con los descritos por otros investigadores, como se resume en la tabla 4.1.

Autor y año	Número de pacientes	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Cut-off	Parámetro	Objetivo principal
Guillem, 2000 ⁽¹⁶¹⁾	15	80%				SUV ₂ <3	RVR ¹	RCP ³
Delrio, 2003 ⁽¹⁶⁹⁾	30	86%	-	-	-	51,6%	IR ²	TRG ⁴
Capirci, 2004 ⁽¹⁶³⁾	78	76%	56%	60%	73%	SUV ₂ <3	RVR	TRG
Amthauer, 2004 ⁽¹⁶⁴⁾	20	86%	100%	93%	100%	36%	IR	DEP ⁵
Denecke, 2005 ⁽¹⁶⁵⁾	23	60%	100%	77%	100%	36%	IR	DEP
Chessin, 2005 ⁽¹⁷⁰⁾	21	95%	-	-	-	71%	RVR	DEP
Capirci, 2007 ⁽¹⁶⁶⁾	45	79%	81%	77%	89%	66,2%	IR	TRG
Capirci 2009 ⁽¹⁶⁷⁾	81	80%	84%	84%	81%	65%	IR	TRG
Martoni 2011 ⁽⁵³⁾	80	31%	94%	25%	95%	66.2%	IR	TRG
Huh 2011 ⁽¹⁶⁸⁾	50	73%	75%	83%	62%	53%	IR	TRG
Lee 2013 ⁽¹⁹⁵⁾	1204	66%	78%	70%	75%	-	-	-
Estudio actual*	58	42%	72%	60%	55%	55%	IR	TRG

¹Resultado visual de respuesta²Índice de respuesta (IR) = $(SUV1 - SUV2) / SUV1$ > 100.³Respuesta completa patológica⁴Grado de regresión tumoral⁵Descenso de estadificación patológica

Tabla 4.1. Resultado de diferentes estudios en la definición de respuesta con la PET.

- **Establecer el mejor parámetro entre los publicados: diferencia absoluta entre SUV inicial y final o diferencia relativa y optimizar sus posibles puntos de corte.**

En el apartado 3.7.1 se realiza el análisis bivalente orientado a la estimación de la validez diagnóstica del estudio PET en la correcta clasificación de los individuos como respondedores histológicos. Al realizar la estimación de dicha validez diagnóstica en base a los datos procedentes del análisis semicuantitativo, se emplea el modelo de curvas ROC que establece el punto de corte óptimo de cada variable. En nuestra serie, el valor de corte del IR en base al SUVmax con mayor capacidad de discriminación entre respondedores y no respondedores es de 55%, similar al que proponen otros autores [53, 166-168]. En la literatura se han utilizado como variables la mediana de SUV1 en comparación con la mediana de SUV2, sin buscar un punto de corte óptimo de la diferencia entre ambos datos que pronostique la respuesta al tratamiento. Se ha investigado este punto utilizando la curva ROC, obteniendo el valor de 4, si bien su precisión es modesta y claramente inferior al IR.

Por tanto se puede concluir que la variable resultado más precisa de nuestro estudio es el índice de respuesta del 55%, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 72%, 42%, 60% y 55% respectivamente.

6.6. OBJETIVOS SECUNDARIOS

6.6.1. Describir la evolución clínica de los pacientes (supervivencia total, supervivencia libre de enfermedad) en función de los resultados de la PET y de los hallazgos histológicos.

En nuestro estudio, la respuesta histopatológica (medida mediante el grado de regresión tumoral-TRG), presenta una utilidad pronóstica en el análisis multivariante (factor pronóstico independiente), realizándose en un contexto de seguimiento lo suficientemente maduro (mediana de 4,7 años, con recorrido intercuartil Q1-Q3 entre 3,9 y 10 años) como para considerar los datos robustos, impactando no sólo en la supervivencia libre de enfermedad (HR= 0.62, p=0,037), si no en la supervivencia global (HR=0,31, p=0.044). Estas observaciones son acordes a lo demostrado consistentemente por otros autores [172-174].

Por el contrario, el resto de variables relacionadas con el PET (DIFSUV, IR, SUV1, etc.) no demuestran tener un impacto en la supervivencia libre de recaída o la supervivencia global en comparación con los datos aportados por otros autores [51, 52, 53, 195]. No obstante, y aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, el $IR \geq 66\%$ parece diferenciar dos grupos de pacientes con tendencia a un pronóstico diferente (89% de los pacientes vivos a 4 años si el IR es $\geq 66\%$ en comparación con el 62% si es $< 66\%$, HR 0.35, $p=0,095$). Probablemente se trata de un efecto de tamaño muestral y de limitación en el seguimiento. El estudio prospectivo realizado por Ruby y colaboradores [211], demuestra la futilidad de la PET (mediante el análisis visual) como herramienta pronóstica, acorde a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Una de las posibles utilidades de la PET en el futuro (si se confirmase su papel pronóstico en estudios prospectivos), sería la modificación en la extensión de la cirugía o la necesidad o no de quimioterapia adyuvante en función de la respuesta bio-metabólica obtenida. Se puede especular con seleccionar aquellos pacientes de pronóstico favorable en los que “hipotéticamente” no es necesario un tratamiento con quimioterapia adyuvante no exenta de toxicidad (sobre todo en los casos cuestionables como los estadios II prequirúrgicos).

6.6.2. Analizar la tasa de respuestas y de descenso de estadificación (subcategorías T y N), así como su relación con los resultados de la PET.

En nuestro estudio (al igual que en los publicados hasta la fecha), no se analiza la posible relación existente entre el tamaño tumoral residual y la capacidad de detección de la PET. Existe cierto consenso en que la capacidad de detección puede establecerse en torno a los 10 mm de diámetro (si bien debe corregirse por la intensidad de captación de la población celular residual de la lesión remanente). Parece que, lesiones < 10 mm pero con una intensa captación de FDG pueden ser detectadas y lesiones mayores pero con baja captación de radiofármaco (por presentar una baja tasa metabólica) pueden ser valoradas como no tumorales [212]. Este hecho se acentúa frente a la posibilidad de un análisis histopatológico incompleto en el que la selección y exhaustividad de la sección tisular analizada no sea la óptima [172], y por tanto la PET identifique una población celular con un incremento del

metabolismo glicídico que no coincida con la analizada histológicamente. Esto explicaría en parte los falsos negativos obtenidos mediante la PET, es decir, aquellos pacientes catalogados como respondedores por PET (en función de la variable utilizada) en los que no se registra respuesta histológica (TRG de 1-2). El problema radica en el caso contrario, es decir, aquellos pacientes catalogados como no respondedores por PET, en los que realmente sí se obtiene respuesta histológica (TRG 3-4), es decir, los casos falsamente positivos. Probablemente el origen de dicha captación está en relación con la presencia de actividad inflamatoria significativa, pudiendo ser mayor en nuestra serie (en comparación con otros grupos) por la utilización de quimioterapia sistémica de inducción. Este componente de neoadyuvancia puede activar la respuesta/reparación inflamatoria y prolongarla en el tiempo.

Si analizamos nuestros resultados, se observa que en los pacientes considerados respondedores (TRG 3-4), la mediana del IR es mayor que en no respondedores (64 vs 54%), si bien dicha diferencia no es estadísticamente significativa. A su vez 8/29 pacientes (28%) mostraron un IR<55%, es decir, presentaron una escasa respuesta metabólica mediante PET que no se correspondía con la realidad histológica (falso negativo), probablemente debido a la presencia de una intensa inflamación local (con un falso aumento del SUV2) o bien a una potencial discrepancia topográfica entre la región histológica analizada y la exploración PET.

Si analizamos los pacientes no respondedores (TRG 1-2), una elevada proporción de ellos presenta altos valores del IR, con 14/24 pacientes (58%) con un IR>66% (siendo la mediana del IR en los 3 pacientes con TRG 1 del 95%), por tanto con una tasa relevante de falsos positivos. Ninguno de los pacientes mostró diferencias entre los intervalos entre el final del tratamiento y la relación de la PET o el tratamiento quirúrgico diferentes al resto del grupo.

Por tanto parece evidente que uno de los principales problemas al analizar la respuesta patológica y el resultado de la PET es la propia biología tumoral. Los tumores bien diferenciados (de bajo grado), presentan captaciones bajas de ¹⁸F-FDG y de forma global tiene una menor sensibilidad a los tratamientos de quimio y radioterapia, no mostrando por ello peor pronóstico, si no todo lo contrario (si la resección es completa). Otro de los problemas añadidos es la influencia que tiene la reacción inflamatoria local en el resultado biometabólico obtenido. Un posible factor adicional con influencia en la pérdida de precisión

de la PET, sería la teoría del aturdimiento celular inducido por el tratamiento, postulado por otros grupos de trabajo; presencia de células tumorales viables pero hipofuncionantes con una baja tasa metabólica, y por tanto, causa de falsos negativos en la PET [162].

La valoración selectiva de la capacidad predictora de respuesta completa patológica (categoría TRG4), aporta resultados modesto, ya que el 100% de los pacientes con TRG 4 (4 pacientes), presenta una mediana de IR del 34% (muy lejos del 55-66%), una DIFSUV de 1,3 (por tanto < 4) y un SUV2 de 2,5 (>2), es decir, con valores correspondientes a hipotéticos no respondedores. Esta escasa capacidad predictora de respuesta completa patológica es similar a otros autores [163, 210], probablemente influenciada por la dificultad que entraña diferenciar la captación residual en la PET post-quimio-irradiación entre tumor viable e inflamación reparadora o regeneración tisular. Es posible que la respuesta completa patológica se acompañe de una gran capacidad de reparación/regeneración/sustitución por tejido normal, lo que requiere proliferación celular y actividad metabólica alta.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, las modificaciones en la tasa metabólica inducidas por el tratamiento neoadyuvante en CRLA (según las diferentes variables), no muestran de modo concluyente una capacidad predictiva sobre la respuesta histopatológica al mismo, lo que apoya las conclusiones de otros autores respecto a la capacidad predictiva de la PET [51, 53, 164,210] y contradice en parte otras propuestas [161, 162, 167].

No obstante, dentro de las técnicas radiológicas de reevaluación de la respuesta al tratamiento de quimio-irradiación en CRLA, la PET ha demostrado ser la que mayor precisión ha demostrado, si bien está lejos de lo ideal. Sigue siendo un objeto de estudio apropiado afinar en el papel pronóstico de la PET. Como opina Martoni [53], si bien el papel predictor de la misma es limitado, la obtención mediante PET de una respuesta metabólica favorable u óptima, implica una mejor evolución del paciente en términos de supervivencia libre de enfermedad y probablemente de supervivencia global.

6.6.3. Analizar el SUVmax respecto a parámetros de estadificación clínico-radiológicos.

Ninguna de las variables clínico-radiológicos analizadas presentó diferencias estadísticamente significativas al analizar el SUV1 y SUV2 máximo. Una de las variables histológicas que mayor interés bio-metabólico podría tener es el grado histológico. Hipotéticamente a mayor grado histológico, mayor tasa replicativa y por tanto mayor consumo de glucosa y mayor captación de ^{18}F -FDG. Sería por tanto esperable que un grado histológico alto se correlacionase con un SUV1 max mayor que el detectado en tumores de bajo grado histológico. Nuestros datos no avalan esta hipótesis, al igual que otros autores [166].

7. CONCLUSIONES

“La vida es el arte de sacar conclusiones suficientes a partir de datos insuficientes”.

Samuel Butler (1835-1902)

Novelista inglés.

1. La quimio-irradiación neoadyuvante induce cambios patológicos reconocibles en categorías de grados de respuesta histológicos (TRG) que se asocian a patrones pronósticos evolutivos.
2. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en cáncer de recto localmente avanzado se correlaciona con la intensidad de la respuesta patológica observada en el espécimen quirúrgico.
3. La PET como estudio inicial en cáncer de recto localmente avanzado aumenta la precisión diagnóstica de metástasis ocultas.
4. La actividad metabólica del cáncer de recto localmente avanzado estudiada mediante ^{18}F -FDG-PET disminuye significativamente con el tratamiento neoadyuvante.
5. La magnitud del cambio metabólico observado en ^{18}F -FDG-PET se asocia significativamente a la intensidad de la respuesta histológica en la lesión tumoral primaria medida con la escala TRG, pero no en la respuesta patológica evaluada en categorías de re-estadificación en el tumor primario (ypT), ni en los ganglios pélvicos (ypN).
6. La ^{18}F -FDG-PET o ^{18}F -FDG-PET/TC en las condiciones específicas de estudio no ha demostrado capacidad predictiva respecto al pronóstico, si bien el parámetro $\text{IR} \geq 55\%$ permite diferenciar dos grupos de tendencia oncológica evolutiva distinta, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.
7. Las limitaciones que condicionan los resultados observados incluyen los sesgos inherentes al análisis de cohortes históricas no consecutivas, el tamaño muestral insuficiente, la falibilidad en la medición de parámetros numéricos de medición y las variantes instrumentales de tecnología PET.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 2) Center MM, Jemal A, Smith RA, et al. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:366-378.
- 3) Ries L, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1998
- 4) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-1633.
- 5) Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.
- 6) Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866.
- 7) Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1545.
- 8) Moran B, Brown G, Cunningham D, et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y'u' and 'p' need 'mr' and 'ct'. *Colorectal Dis*, 2008. 10(3): p. 242-3.
- 9) Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
- 10) Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:200.
- 11) Rouben L.D, Lynch P, Guber G, et al. Interobserver variability in endoscopic ultrasonography: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*, 1996. 44(5): p. 573-7
- 12) Burtin P, Rabot AF, Heresbach D, et al. Interobserver agreement in the staging of rectal cancer using endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*, 1997. 29(7): p. 620-5.
- 13) Hulsmans FJ, Tio TL, Fockens P, et al. Assessment of tumor infiltration depth in rectal cancer with transrectal sonography: caution is necessary. *Radiology* 1994; 190:715.
- 14) Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:42.
- 15) Orrom WJ, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:654.

- 16) Ng AK, Recht A, Busse PM. Sphincter preservation therapy for distal rectal carcinoma: a review. *Cancer* 1997; 79:671.
- 17) Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:338.
- 18) Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232:773.
- 19) Brown G, Kirkham A, Williams GT, et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *Am J Roentgenol* 2004; 182:431.
- 20) Blomqvist L, Holm T, Rubio C, et al. Rectal tumours: MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study. *Acta Radiol* 1997; 38:437.
- 21) MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243:132.
- 22) Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357:497.
- 23) Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, et al. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol* 2005; 76:241.
- 24) J. J. Vaquero López. Aspectos técnicos de la tomografía por emisión de positrones. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp)*Vol. 96, N.os 1-2, pp 3-11, 2002
- 25) Veselle H, Schmidt RA, Pugley JM, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3837-3844.
- 26) Bos R, van der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al. Biologic correlates of 18flurodeoxyglucose uptake in human breast cancer mesasured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002; 20: 379-387.
- 27) Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *J Nucl Med.* 2007 Jan;48 Suppl 1:78S-88S. Review.
- 28) Thie JA, Hubner KF, Smith GT. The diagnostic utility of the lognormal behavior of PET standardized uptake values in tumors. *J Nucl Med.* 2000 Oct;41(10):1664-72

- 29) Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med.* 2006 Mar;47(3):426-31
- 30) Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379.
- 31) Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003;33:166-179.
- 32) Townsend DW, Carney JP, Yap JT, et al. PET/CT Today and Tomorrow. *J Nucl Med.* 2004;45:4S-14S.
- 33) Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose wholebody PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755-760.
- 34) Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, et al. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-1788.
- 35) Kinner S, Antoch G, Bockisch A, et al. Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer staging. *Abdom Imaging* 2007. Sep-Oct;32(5):606-12.
- 36) Veit P, Kuehle CA, Beyer T, et al. Whole body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) tumour staging with integrated PET/CT colonography: technical feasibility and first experience in patients with colorectal cancer. *Gut* 2006;55:68-73.
- 37) Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, et al. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2000;7(1):85-87.
- 38) Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, et al. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003;44:1784-1788.
- 39) Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, et al. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:397-404.
- 40) Heriot AG, Hicks RJ, Drummond EG, et al. Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:451-458.

- 41) Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, et al. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004;240:1027-1034.
- 42) Cohade C, Osman M, Leal J, et al. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44:1797-1803.
- 43) Kessler ML. Image registration and data fusion in radiation therapy. *Br J Radiol.* 2006 Sep;79 Spec No 1:S99-108. Review.
- 44) Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999;23:105-14.
- 45) Grégoire V, Haustermans K, Geets X, et al. PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard?. *J Nucl Med.* 2007 Jan;48 Suppl 1:685-775. Review.
- 46) Ciernik IF, Huser M, Burger C, et al. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys.* 2005;62:893-900.
- 47) Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:129-136.
- 48) De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:988-994.
- 49) De Ruyscher D, Wanders S, Minken A, et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol.* 2005;77:5-10.
- 50) Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of coregistered PET/CT images on radiotherapy treatment planning for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(suppl):S139-S140.
- 51) Kalff V, Duong C, Drummond EG, et al. Findings on 18F-FDG PET scans after neoadjuvant chemoradiation provides prognostic stratification in patients with locally advanced rectal carcinoma subsequently treated by radical surgery. *J Nucl Med.* 2006 Jan;47(1):14-22.
- 52) Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Long-term prognostic value of 18F-FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2006 Aug;187(2):W202-8.
- 53) Martoni A.A, Di Fabio F, Pinto C, et al. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Annals of Oncology* 22: 650-656, 2011

- 54) Pilipshen, S.J, Heilweil M, Quan SH, et al., Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer*, 1984. 53(6): p. 1354-62.
- 55) Rich, T, Gunderson LL, Lew R, et al., Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*, 1983. 52(7): p. 1317-29.
- 56) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1926-33.
- 57) Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124.
- 58) Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.
- 59) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114.
- 60) Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Jan 21;(1):CD006041.
- 61) O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, 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): p. 502-7.
- 62) Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA, et al. Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(5): p. 1264-70.
- 63) Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortés J, et al. Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61(5): p. 1378-84.
- 64) Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. *J Clin Oncol* 2004; 22:3016.
- 65) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized Phase III study. *J Clin Oncol*, 2001. 19: p. 2282-2292.

- 66) Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*, 2004. 90(6): p. 1190-7.
- 67) Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*, 2001. 19: p. 4097-4106.
- 68) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352: p. 2696-2704.
- 69) Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol*, 2012 May;23(5):1190-7.
- 70) Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2002. 20(19): p. 3983-91.
- 71) Dupuis O, Vie B, Lledo G, et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II Study. *Oncology*, 2007. 73(3-4): p. 169-76.
- 72) Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(2): p. 346-53.
- 73) Glynne-Jones R, Dunst J, Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? *Ann Oncol*, 2006. 17(3): p. 361-71.
- 74) Velenik V, Anderluh F, Oblak I, et al. Capecitabine as a radiosensitizing agent in neoadjuvant treatment of locally advanced resectable rectal cancer: prospective phase II trial. *Croat Med J*, 2006. 47(5): p. 693-700.
- 75) Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(3): p. 762-71.
- 76) Cassidy JT, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol*, 2002. 13: p. 566-572.
- 77) Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. [Abstract] *J Clin Oncol* 29 (Suppl 15): A-3503, 2011.

- 78) Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):579-88.
- 79) Aschele, C, Pinto, C, Cordio, S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Aduvante Reto (STAR)-01 randomized phase III trial (abstract #4008). *J Clin Oncol* 2009; 27:804s. (Abstract available online at www.abstract.asco.org/AbstView_65_30454.html, accessed June 4, 2009).
- 80) Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638.
- 81) Navarro M, Dotor E, Rivera F, et al. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:201.
- 82) Gollins S, Sun Myint A, Haylock B, et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2011; 29:1042.
- 83) Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24:650.
- 84) Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-González JA, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol.* 2006 Jul;17(7):1103-10.
- 85) Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:824.
- 86) Landry JC, Feng Y, Cohen SJ, et al. Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: ECOG 3204. *Cancer.* 2013 Apr 15;119(8):1521-7.

- 87) Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:244.
- 88) Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A, et al. Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2751.
- 89) McArdle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer: analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. *Br J Cancer* 2002; 86:331.
- 90) Hodgson DC, Zhang W, Zaslavsky AM, et al. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:708.
- 91) Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Impact of hospital procedure volume on surgical operation and long-term outcomes in high-risk curatively resected rectal cancer: findings from the Intergroup 0114 Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:166.
- 92) Miller EA, Woosley J, Martin CF, et al. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004; 101:1065.
- 93) Rajput A, Romanus D, Weiser MR, et al. Meeting the 12 lymph node (LN) benchmark in colon cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102:3.
- 94) 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.
- 95) Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157.
- 96) Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, et al. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:1023.
- 97) Morcos B, Baker B, Al Masri M, et al. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:345.
- 98) Chen J, Wang DR, Yu HF, et al. Defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of five recent studies. *Hepatogastroenterology*. 2012 Sep;59(118):1828-31.
- 99) Williams NS. The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br J Surg*, 1984. 71(8): p. 575-81.
- 100) Wolmark N, Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann Surg* 1986; 204:480.

- 101) Vernava AM, Moran M, Rothenberger DA, et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:333.
- 102) Kwok SP, Lau WY, Leung KL, et al. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg*, 1996. 83(7): p. 969-72.
- 103) Calvo FA, Rivas F, Sole CV et al. Post-chemoradiation anastomotic recurrence in locally advanced rectal cancer: no increased risk associated with distal margin. *Clin Transl Oncol* 2013 Oct 16.
- 104) Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:6617.
- 105) Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707.
- 106) Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998; 41:979.
- 107) Arbman G, Nilsson E, Hallböök O, et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:375.
- 108) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583
Kim HJ, Wong WD. Role of endorectal ultrasound in the conservative management of rectal cancers. *Semin Surg Oncol* 2000;19:358-366.
- 109) Bolognese A, Cardi M, Muttillio IA, et al. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol*, 2000. 74(1): p. 21-3.
- 110) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*, 1995. 181(4): p. 335-46.
- 111) Wibe A, Syse A, Andersen E, et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*, 2004. 47(1): p. 48-58.
- 112) Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*, 2005. 23(36): p. 9257-64.
- 113) Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61:1408.
- 114) Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317.

- 115) Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34:1278.
- 116) Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312:1465.
- 117) Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1294.
- 118) Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:21.
- 119) Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58:22.
- 120) Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291.
- 121) Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*, 1986. 315(20): p. 1294-5.
- 122) Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 1991. 324(11): p. 709-15.
- 123) O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, 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): p. 502-7.
- 124) Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectum Cancer. NIH Consensus Statement Online., 1990. 8(4): p. 1-25.
- 125) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on 9 September 2014).
- 126) Glimelius B, Pålman L, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5
- 127) Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:4379.

- 128) Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107.
- 129) Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1284.
- 130) Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:665.
- 131) L. Cionini, A. Sainato, A. De Paoli, et al. FINAL Results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer (abstract 299). *Radiother Oncol* 2010; 96 (1 suppl); S113. Data presented at the 29th annual meeting of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Barcelona, Spain, September 12-16, 2010.
- 132) Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92:148.
- 133) André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109.
- 134) Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, et al. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol*, 1993. 20(5): p. 506-19.
- 135) Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, et al. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg*, 1998. 228(2): p. 194-200.
- 136) Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(3): p. 601-14.
- 137) Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol*, 2002. 62(2): p. 201-6.
- 138) Serrano J, et al. Neoadjuvant chemoradiation with or without presacral IOERT boost in rectal cancer: local impact in long-term outcomes. *Rev Cancer*, 2008(22): p. 46-47.

- 139) Pacelli F, Di Giorgio A, Papa V, et al. Preoperative radiotherapy combined with intraoperative radiotherapy improve results of total mesorectal excision in patients with T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2004. 47(2): p. 170-9.
- 140) Kusters M, Valentini V, Calvo FA, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21(6):1279-84.
- 141) Jeswani T, Padhani AR. Imaging tumour angiogenesis. *Cancer Imaging*. 2005;5:131-8.
- 142) Figueiras RG, Goh V, Padhani AR, et al. The role of functional imaging in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:54-66.
- 143) Kapse N, Goh V. Functional imaging of colorectal cancer: positron emission tomography, magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8: 77-87.
- 144) Hayano K, Shuto K, Koda K, et al. Quantitative measurement of blood flow using perfusion CT for assessing clinicopathologic features and prognosis in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1624-9.
- 145) Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, et al. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*. 2007;244:486-93.
- 146) Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology*. 2005;234:785-92.
- 147) Curvo-Semedo L, Portilha MA, Ruivo C, et al. Usefulness of perfusion CT to assess response to neoadjuvant combined chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Acad Radiol*. 2012 Feb;19(2):203-13.
- 148) Tomura N, Omachi K, Sakuma I, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in radiotherapeutic efficacy in the head and neck tumors. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 163-67.
- 149) Ohno Y, Nogami M, Higashino T, et al. Prognostic value of dynamic MR imaging for non-small-cell lung cancer patients after chemoradiotherapy. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 775-83.
- 150) George ML, Dzik-Jurasz AS, Padhani AR, et al. Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88: 1628-36.
- 151) Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11:102-25. 62.

- 152) Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI-a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:220-33.
- 153) Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR Imaging for Monitoring of Treatment Response. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19:181-209.
- 154) Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet*. 2002;360:307-8.
- 155) Elmi A, Hedgire SS, Covarrubias D, et al. Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. *Clin Radiol*. 2013 Oct;68(10):e524-31
- 156) Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study. *Eur Radiol*. 2011;21: 265-73.
- 157) Kim SH, Lee JY, Lee JM. Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* (2011) 21:987-995
- 158) Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S. The Potential of Restaging in the Prediction of Pathologic Response After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 14(2):455-461
- 159) Mezzi G, Arcidiacono PG, Carrara S, et al. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging for re-staging rectal cancer after radiotherapy. *World J Gastroenterol* 2009 November 28; 15(44): 5563-5567
- 160) Hoffmann KT, Rau B, Wust P, et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 2002;178:386-392.
- 161) Guillem JG, Puig-La Calle J, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
- 162) Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med*. 2006 Aug;47(8):1241-8.
- 163) 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

- 164) Amthauer H, Deneke T, Rau B. Response prediction by FDG-PET after neo-adjuvant radiochemotherapy and combined hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:811-9.
- 165) Denecke T, Rau B, Hoffmann KT. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: Is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005;15:1658-66.
- 166) Capirci C, Rampin L, Erba P, et al. Sequential FDG PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med*. 2007. 34:1583-1593.
- 167) Capirci C, Rubello D, Pasini F, et al. The role of dual-time combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1461-9.
- 168) Huh JW, Min JJ, Lee JH, et al. The Predictive Role of Sequential FDG-PET/CT in Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation. *Am J Clin Oncol*. 2011 Mar 18.
- 169) Delrio P, Lastoria S, Avallone A. Early evaluation using PET-FDG of the efficiency of neo-adjuvant radiochemotherapy treatment in locally advanced neoplasia of the lower rectum. *Tumori* 2003;89:50-3.
- 170) Chessin DB, Akhurst T, Yeung H. Positron emission tomography during preoperative combined modality therapy for rectal cancer may predict ultimate pathologic response: A prospective analysis. *ASCO* 2005;Abs. 3612.
- 171) Zhang C, Tong J, Sun X, et al. 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2012 Dec 1;131(11):2604-11.
- 172) Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*, 1997. 12(1): p. 19- 23.
- 173) Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:34: 88-8696.
- 174) Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005 Aug;47(2):141-6.

- 175) Hartley A, Ho KF, McConkey C, et al. Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol*, 2005.78(934): p. 934-8.
- 176) Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, 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): p. 2396.
- 177) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 2006. 93(10): p. 1215-23.
- 178) Rodel C, Liersch T, Hermann RM, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(1): p. 110-7.
- 179) Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(4): p. 668-74.
- 180) Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-González JA, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol*, 2006. 17(7): p. 1103-10.
- 181) Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol*, 2006. 80(1): p. 4-12.
- 182) AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
- 183) Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33.
- 184) Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73:2076.
- 185) Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:226.
- 186) Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:311.

- 187) Wittekind C, Compton CC, Greene FL, et al. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511.
- 188) Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* 1999; 5:242
- 189) Park IJ, Choi GS, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3087.
- 190) Lindmark G, Bergström R, Pålman L, et al. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:1090.
- 191) Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33.
- 192) Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72:698.
- 193) Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303.
- 194) De Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:781.
- 195) Lee SJ, Kim JG, Lee SW, et al. Clinical implications of initial FDG-PET/CT in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 May;71(5):1201-7.
- 196) Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-717.
- 197) Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(10):1319-1328.
- 198) Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1927-1934.
- 199) Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, et al. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):234-239.

- 200) Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-4640.
- 201) Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg*. 2012;256(6):965-972.
- 202) Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis*. 2012;14(5):567-571.
- 203) Yu SK, Brown G, Heald RJ, et al. Deferral of rectal surgery following a continued response to preoperative chemoradiotherapy (Watch and Wait) study: a Phase II multicenter study in the United Kingdom. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl 4):abstract 489
- 204) Hiotis SP, Webwe SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: An analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 194:131-136, 2002.
- 205) Konski A, Li T, Sigurdson E, et al. Use of molecular imaging to predict clinical outcome in patients with rectal cancer after preoperative chemotherapy and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):55-9.
- 206) Du C, Xue W, Li J, et al. Morphology and prognostic value of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy. *Hum Pathol* 2012; 43: 1061-1067.
- 207) Maor Y, Nadler M, Barshack I, et al. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 454-458
- 208) Radovanović Z, Radovanović D, Breberina M, et al. The value of endorectal ultrasonography in rectal cancer staging]. *Med Pregl* 2008 Nov-Dec;61(11-12):557-61.
- 209) Huh JW, Park YA, Jung EJ, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 7-12
- 210) Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):21-5.
- 211) Ruby JA, Leibold T, Akhurst TJ, et al. FDG-PET assessment of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with long-term prognosis: a prospective evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012 Apr;55(4):378-86.
- 212) Gámez C, Cabrera A, Sopena R et al. La tomografía por emisión de positrones en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:41-60.

9. ANEXOS

ANEXOS

ANEXO I: Descripción de las variables utilizadas en el estudio

Variable	Tipo	Categorías
Paciente	Nominal	
Nº Historia	Nominal	
Quimioterapia Neoadyuvante	Nominal	0. No 1. Sí
Edad	Cuantitativa Discreta (años)	
Sexo	Nominal	0. Varón 1. Mujer
Fecha Diagnóstico	Temporal	DD.MM.AAAA
Distancia Margen Anal	Cuantitativa Discreta (centímetros)	
Segmento Rectal	Nominal	1. Inferior 2. Medio 3. Superior 4. Desconocido
Circunferencialidad	Cuantitativa continua (%)	
Tipo Histológico	Nominal	1. Adenocarcinoma 2. Otros
Grado histológico	Ordinal	1. G1 2. G2 3. G3 9. Desconocido
Estadio T clínico	Ordinal	2. T ₂ 3. T ₃ 4. T ₄ 9. T _x
Estadio N clínico	Ordinal	0. N ₀ 1. N ₊ 9. N _x
Diagnóstico N clínico	Nominal	1. Ecoendoscopia 2. TC 3. RM pélvica 9. Desconocido
		1. Estadio I 2. Estadio II

Estadificación clínica	Ordinal	3. Estadio III 4. Estadio IV 9. Desconocido
Dosis de radioterapia	Cuantitativa (Centigray)	
Tegafur completo	Nominal	0. No 1. Sí.
Toxicidad QT-RT	Nominal	0. No 1. Cutánea 2. Digestiva 3. Neurológica 4. Hematológica 5. Urinaria 9. Desconocida
Respuesta radiológica Neoadyuvancia	Nominal	1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Estabilidad 4. Progresión 9. No evaluable
Fecha de la cirugía	Temporal	DD.MM.AAAA
Técnica quirúrgica	Nominal	1. AAP 2. RAB 3. RAUB 4. R.ENDOANAL 5. OTROS 6. NO QX/BIOPSIA
Resección completa	Nominal	0. No 1. Sí 9. Desconocido
Preserva esfínter	Nominal	0. No 1. Si
Complicaciones postoperatorias	Nominal	0. No 1. Sí 9. Desconocido
Tipo de complicación	Nominal	0. No 1. Ileo/pseudoclusión 2. Infección/sepsis 3. Fístula 4. Dehiscencia/hernia 5. Hemorragia 6. Otras 9. Desconocida
R.I.O	Nominal	0. No 1. Sí 9. Desconocido
Dosis de R.I.O	Cuantitativa continua (centigray)	

Estadificación postoperatorio	Ordinal	0. Estadio 0 1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III 4. Estadio IV 9. Desconocido
Estadio T postoperatorio	Ordinal	0. T ₀ 1. T ₁ 2. T ₂ 3. T ₃ 4. T ₄ 5. Desconocido
Estadio N postoperatorio	Ordinal	0. N ₀ 1. N ₊ 2. N _x
Downstaging T	Nominal	0. No 1. Sí
Downstaging N	Nominal	0. No 1. Sí
Residuo tumoral	Nominal	0. Mac 1. Mic 2. RCP
Ganglios extirpados	Cuantitativa discreta	
Ganglios positivos	Cuantitativa discreta	
Invasión perineural	Nominal	0. No 1. Si 9. Desconocido
Invasión perivascular	Nominal	0. No 1. Si 9. Desconocido
Márgenes qx libres	Nominal	0. No 1. Si 9. Desconocido
Distancia al margen qx	Cuantitativa continua (milímetros)	
Diámetro máximo	Cuantitativa continua (milímetros)	
QT adyuvante	Nominal	0. No 1. Si
Tipo QT adyuvante	Nominal	0. No QT 1. Clínica Mayo 2. FOLFOX-4 3. Xeloda 4. XELOX 5. Otros

		9. Desconocido
Toxicidad QT adyuvante	Nominal	0. No 1. Si
Recidiva	Nominal	0. No 9. Si
Tipo de recidiva	Nominal	0. No recidiva 1. Local 2. A distancia 3. Mixta 4. Regional 9. Desconocido
Fecha SLE	Temporal	DD.MM.AAAA
Fecha SLRL	Temporal	DD.MM.AAAA
Fecha Metástasis	Temporal	DD.MM.AAAA
Fecha SL metástasis	Temporal	DD.MM.AAAA
Fecha última revisión	Temporal	DD.MM.AAAA
Estatus	Nominal	0. VSE 1. VCE 2. MSE 3. MCE 9. Desconocido
Exitus	Nominal	0. No 1. Si
Fecha de exitus	Temporal	DD.MM.AAAA
TRG	Nominal	0. 0 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 9. Desconocido
Fecha de PET1	Temporal	DD.MM.AAAA
SUVmax1	Cuantitativa continua (adimensional)	
Fecha de PET2	Temporal	DD.MM.AAAA
Intervalo PET	Cuantitativa continua (días)	
SUVmax2	Cuantitativa continua (adimensional)	
IR66%	Nominal	1. <=66% 2. >66% 9. No evaluable
IR55%	Nominal	1. <=55% 2. >55%

		9. Desconocido
SUV1<=6	Nominal	1. <=6 2. >6 9. Desconocido
SUV2<=2	Nominal	1. <=2 2. >2 9. Desconocido
Diferencia de SUV	Nominal	1. <=4 2. >4 9. No evaluable
Análisis visual PET	Nominal	1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Estabilización 4. Progresión 9. No evaluable

ANEXO II: Artículo publicado:

Calvo FA, Cabezón L, González C, et al. *(18)F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: focus on nodal disease characteristics*. Radiother Oncol. 2010 Nov;97(2):212-6.



PET imaging in rectal cancer

¹⁸F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: Focus on nodal disease characteristicsFelipe A. Calvo^{a,*}, Luis Cabezón^a, Carmen González^a, Alicia Soria^a, Dolores de la Mata^a, Marina Gómez-Espí^a, Pilar García-Alfonso^a, Emilio Álvarez^b, José Luis Carreras^c^aDepartment of Oncology; and ^bDepartment of Pathology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^cDepartment of Radiology and Medical Physics, School of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 November 2009

Received in revised form 6 September 2010

Accepted 20 September 2010

Available online 21 October 2010

Keywords:

¹⁸F-FDG PET

Neoadjuvant treatment

Rectal cancer

Nodal metastasis downstaging

ABSTRACT

Objective: To evaluate efficacy of ¹⁸F-FDG PET(CT) in the staging and re staging of patients with locally advanced rectal cancer, its potential role in predicting pathological response to neoadjuvant therapy.**Patients and methods:** Patients with confirmed diagnosis of rectal cancer (T2–4 or N+) were prospectively studied with ¹⁸F-FDG PET before and after neoadjuvant therapy. Surgery was programmed 4–6 weeks after treatment followed by an expert histological analysis of the surgical specimen. Response to neoadjuvant treatment was assessed using two specific variables: difference in SUV (difSUV) pre/post-neoadjuvant treatment and response index (RI).**Results:** A total of 64 patients were enrolled for pathological and bio-metabolic response assessment. Compared to cN0, cN+ patients had a higher SUV₁ mean value (6.5 vs. 7.6, *p* = 0.04) and ypN+ patients had higher SUV₂ mean values (2.4 vs 3.5, *p* = 0.06). difSUV values of >4 was the most efficient diagnostic parameter (sensitivity = 45.8%, specificity = 86.2%, positive predictive value (PPV) = 73.3%, negative predictive value(NPV) = 65.7%). With an RI of 66.6%, the sensitivity was 38.5%, specificity = 81.5%, PPV = 66.6%, and NPV = 57.8%. Patients who experienced disease progression had an RI < 66% and a dif-SUV < 4.**Conclusion:** ¹⁸F-FDG PET has proven to be an accurate diagnostic technique for assessing rectal cancer response to neoadjuvant therapy. The results in terms of sensitivity, specificity, PPV and NPV were similar, if not superior, to those reported with other diagnostic imaging techniques.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 212–216

Preoperative neoadjuvant radio-chemotherapy compared to postoperative adjuvant radio-chemotherapy in locally advanced rectal cancer (T4, T3 or N+ stage) results in improved loco regional control, reduces normal pelvic tissue toxicity (symptomatic enteritis), increases preservation of ano-rectal sphincterian complex and increases disease-free survival [1,2]. Several studies have analyzed the value of positron emission tomography (PET) technology as a diagnostic tool for determination of extension of primary disease as well as recurrences. Cancer of the rectum is an appropriate oncological model to analyze the potential of PET as a non-invasive bio-metabolic predictor of response to neoadjuvant therapy and can provide relevant prognostic information [3–6]. Among available imaging techniques used in clinical practice for re staging after neoadjuvant therapy, ¹⁸F-FDG PET has proven to be accurate for the prediction of post-neoadjuvant residual resistant cancer prior to surgery [4–7]. An additional value of this technique is the diagnosis of synchronous metastases not detected by conven-

tional imaging techniques, enabling to adapt the therapeutic decisions to improve disease management [8–12]. Early evaluation of PET response (within 2 weeks) has been tested in esophageal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy to explore feasibility of PET-response-guided early reorientation treatment algorithm [13,14]. The aim of the present study is to evaluate the effectiveness of ¹⁸F-FDG PET including computed tomography (CT) fusion technology in staging and restaging of patients diagnosed of locally advanced rectal cancer, its potential role in predicting response to neoadjuvant therapy with developmental preoperative regimens including fluoropyrimidine-based chemoradiation and up-front full-dose oxaliplatin.

Patients and methods**Objectives**

The primary end point of the study was to monitor SUV changes induced by neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer using sequential ¹⁸F-FDG PET imaging.

The secondary end points were to correlate SUV information with nodal status, prediction of response and downstaging effects.

* Corresponding author. Address: Department of Oncology, University Hospital Gregorio Marañón, Dr. Esquerdo 46 28027, Madrid, Spain.

E-mail address: fcalvo.hugm@salud.madrid.org (F.A. Calvo).

Patient selection

Sixty-four patients diagnosed with rectal cancer (T3–4 or N+) prospectively recruited in two sequential periods of time (April 1997 to January 1999, $n = 26$; June 2005 to June 2007, $N = 38$), were retrospectively analyzed. The inclusion criteria relevant to the diagnostic and therapeutic research projects were distance between the margins of the tumor and the anus <12 cm and clinical stage (T3–4 and/or N1–3 M0) according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC)-TNM system. Additional diagnostic tests included: digital rectal examination, colonoscopy, biopsy, endorectal ultrasound, pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and thoracoabdominopelvic CT. Staging MRI was performed in 75% of patients and endorectal ultrasound in 92%. The combination of both tests available in 75% of cases. These tests were repeated 4–6 weeks after completion of neoadjuvant therapy within the immediate preoperative week.

Neoadjuvant therapy

Chronological treatment groups received specific neoadjuvant regimens. The first cohort was treated with radiotherapy for 5–6 weeks at a cumulative dose of 45–50 Gy to the pelvic area, combined with oral Tegafur at 1200 mg per day or 5-fluorouracil 500–1000 mg/m² in continuous intravenous infusion for 24 h on days 1–4 and 21–25 of pelvic radiotherapy. The second cohort received two cycles of FOLFOX-4 (oxaliplatin 85 mg/m² day 1, intravenous leucovorin at 200 mg/m² on days 1 and 2, and an intravenous bolus of 5-fluorouracil 400 mg/m² for 5–10 min on days 1 and 2 and in continuous infusion for 22 h at 600 mg/m² on days 1 and 2) every 15 days. Two weeks after the second cycle of chemotherapy patients underwent radiotherapy combined with oral Tegafur as described in the previous group.

¹⁸F-FDG PET

During the first time period (1997–1999), all patients underwent ¹⁸F-FDG PET before treatment with neoadjuvant radiochemotherapy. The second PET study was programmed about 4–5 weeks later, just before surgery. In the second time period (2005–2007), patients were studied with ¹⁸F-FDG PET/CT technology before and after therapy, with an increase in time interval between studies due to the use of up-front induction oxaliplatin-based systemic chemotherapy.

Surgery

Surgery was programmed 4–8 weeks after neoadjuvant therapy. The technique varied according to the tumor location including procedures of: abdominoperineal resection, ultralow anterior resection, low anterior resection, anterior resection or endoscopic removal.

Histopathology

Response was assessed by expert pathologists based on histopathological evaluation of post-neoadjuvant changes observed in rectal cancer specimens. Pathological response was established using the ypTNM 2006 classification system in which T and N categories are defined by the more unfavourable presence of post-yatrogenic tumor cells in the rectal wall components perirectal fat and/or nodal structures [15]. A detailed description of pathological specimen assessment after chemoradiation for rectal cancer performed in our institution has been previously reported [16,17]. Patients were classified in two groups: responders (complete response plus specimens with any downstaging effect confirmed) and non-respond-

ers (stable disease plus disease progression plus non evaluable disease). Downstaging was considered as any reduction in the clinically assessed TN classification categories after neoadjuvant therapy. Partial response was considered a decrease in 1 or more T or N category level confirmed in the pathological examination, compared to the pre-treatment clinical staging category status.

Statistical analysis

The differences between the results observed among the different variables were analyzed using the chi-square test. *P* values <0.05 were considered significant. Estimated parameters were calculated with a confidence interval of 95%. Analyses were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Results

Patients characteristics

Demographics of the 64 patients enrolled between 1997 and 2007 are described in Table 1. The mean age of the patients was 64 years, being 65.6% male and 34.4% female. The two prospectively recruited cohorts completed the ¹⁸F-FDG PET study before treatment. After neoadjuvant treatment, 58 patients underwent ¹⁸F-FDG PET. Three patients died during the presurgical period (two due to tumor progression and one due to sudden death of unknown cause); one patient required emergency surgery (tumor perforation) and two patients left the study voluntarily. With regard to surgery, abdominoperineal resection was performed in 17 patients (26.6%); ultralow anterior resection in 9 (14.1%); low anterior resection in 19 (29.7%); anterior resection in 13 (20.3%), and endoscopic removal in 1 (1.6%).

Information regarding standard uptake value (SUV) was unavailable in five patients. Therefore, the final number of patients analyzed was 53.

Table 1
Baseline patients characteristics.

Patient characteristics	N (%)
Age (years)	
Mean, range	64 (39–81)
Sex	
Men/Women	42 (65.6)/22 (34.4)
Tumor extension (cT cN)	
cT2	5 (7.8)
cT3	54 (84.4)
cT4	5 (7.8)
cN0	22 (34.4)
cN+	40 (62.5)
cNx	2 (3.1)
Distance from anal margin	
Lower rectum (<5 cm)	15 (24.2)
Medium rectum (5–12 cm)	42 (67.7)
Upper rectum (>12 cm)	5 (8.1)
Nuclear grade	
G1	15 (23.4)
G2	34 (53.1)
G3	8 (12.5)
Unknown	7 (10.9)
Circumferential tumor involvement	
≤ 25	2 (3.1)
>25–< 50	26 (40.6)
>50–< 75	11 (17.2)
>75	17 (26.6)
Unknown	8 (12.7)

¹⁸F-FDG PET finding and clinical variables correlations

Neoadjuvant therapy induced a reduction in the T stage category in 35 patients (54.7%) and in the N stage in 28 patients (43.8%). Five patients (7.8%) achieved complete pathological response. ¹⁸F-FDG-PET detected unknown liver metastases in four patients: two in the staging PET and two in the re staging PET. In patients with histological grade 1 tumors (15/56), the mean SUV before treatment (SUV1) was 6.3, in grade 2 tumors (34/56) was 8, and in patients with grade 3 tumors (7/56) was 8.2 ($p > 0.05$). Although the difference was not statistically significant, the trend indicated that increased metabolic activity was observed in higher histological grade subtype. In patients without clinical lymph node involvement the value of mean SUV1 was 6.5 while those with N+ was 7.6, $p = 0.042$ (Table 2).

¹⁸F-FDG PET and post-neoadjuvant response induced changes

A significant decrease in the value of the SUV_{max} after neoadjuvant therapy was observed: while the mean baseline value was 7.5 (95% CI: 1.0–17.1), the post-treatment value was 2.6 (95% CI: 0.0–7.3) ($p < 0.05$). Whether response was related to a specific cutoff value for SUV1_{max} and SUV2_{max} was analyzed. In order to balance the cohorts, the arbitrarily cutoff values of 6 for SUV1_{max} and 2 for SUV2_{max} were assigned. The response rate in the group with SUV1_{max} > 6 was significantly higher than in the <6 group (65% vs. 35%, $p = 0.035$). Differences among SUV2_{max} were 51.3% in the SUV2 group ≤2 vs 48.7% in the SUV2 > 2 group ($p = 0.395$) (Table 3).

To assess relationship between the pathological response to neoadjuvant treatment and the induced changes in ¹⁸F-FDG-PET, the difference in SUV (difSUV), which is the difference between SUV1_{max} and SUV2_{max}, as well as the response index (RI) = [(SUV1 – SUV2)/SUV1] × 100, were calculated. Receiving operator characteristic (ROC) curves of difSUV and RI in relation to the response to neoadjuvant therapy were calculated in order to establish the cutoff at which sensitivity and specificity were increased (Fig. 1).

The cutoff value of difSUV that allowed a valid diagnostic discrimination was >4, with a sensitivity of 45.8% (11/24), specificity of 86.2% (25/29), positive predictive value (PPV) of 73.3% (11/15), negative predictive value (NPV) of 65.7% (25/38) and area under the curve value of 0.73, (95% CI: 0.59–0.87; $p = 0.009$) (Table 4). Using an RI of 66%, the value for sensitivity, specificity, PPV and NPV were as follows: sensitivity 38.5% (10/26), specificity 81.5% (22/27), PPV 66.6% (10/15), NPV 57.8% (22/38), and area under the curve value of 0.69 (95% CI: 0.53–0.85, $p = 0.028$) (Table 4).

An analysis of the groups incorporating the parameter difSUV indicated that the group with values >4 achieved a 86.2% (25/29) response to neoadjuvant therapy versus 54.2% (13/24) ($p = 0.01$). Only 13.8% (4/29) of patients with a difSUV > 4 were non-responders compared to 45.8% (11/24) in the group with a difSUV ≤ 4.

Table 2
Histological grade, lymph node stage and SUV value.

	Number of patients	SUV mean	SUV range
Histological grade*			
Grade 1	15	6.3	1.0–12.0
Grade 2	34	8.0	3.7–17.1
Grade 3	7	8.2	4.9–15.0
Clinical stage**			
cN0	22	6.5	3.0–16.7
cN+	39	7.6	1.0–17.1

* $p > 0.05$.

** $p = 0.042$.

Table 3
Response according to SUV1 and SUV2 cutoff values.

	SUV1 ≤ 6	SUV1 > 6	SUV2 ≤ 2	SUV2 > 2
Response	14 (35%)	26 (65%)	20 (51.3%)	19 (48.7%)
No response	10 (66.7%)	5 (33.3%)	9 (60%)	6 (40%)
Total	24 (43.6%)	31 (56.4%)	29 (53.7%)	25 (46.3%)

SUV1: $p = 0.035$, SUV2: $p = 0.395$.

Abbreviations: SUV, standard uptake value.

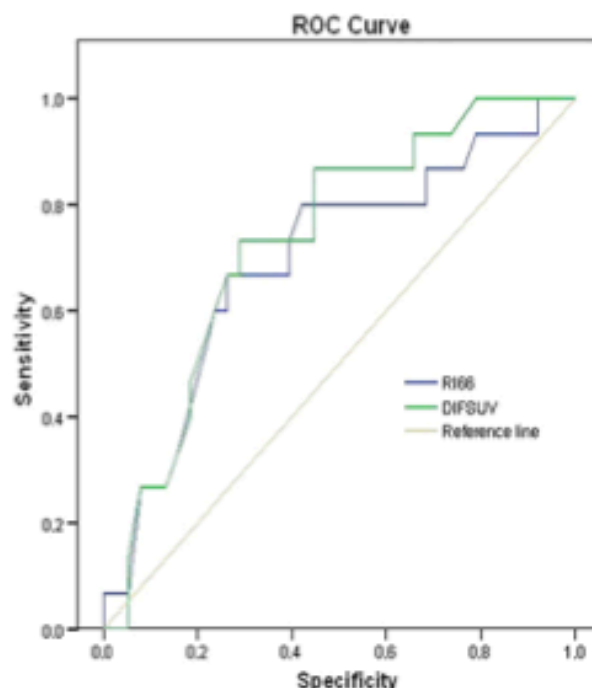


Fig. 1. ROC curve for RI 66% and difSUV.

Table 4
Relationship between response, difSUV and RI66.

		Response	No response	Total
difSUV	≤4	13 (54.2%)	11 (45.8%)	24
	>4	25 (86.2%)	4 (13.8%)	29
RI	>66%	22 (81.5%)	5 (18.5%)	27
	≤66%	16 (61.5%)	10 (38.5%)	26
Total		38	15	53

difSUV, difference in SUV ($p = 0.009$); RI, response index ($p = 0.028$).

Selecting an RI of 66% in patients with an RI > 66%, the proportion of responders was 81.5% (22/27) compared to 61.5% (38/53) using an RI ≤ 66%. The data analysis indicated that the more intense decrease in SUV between the first and second PET study, the greater the likelihood of confirming tumor response.

Disease progression during the neoadjuvant treatment was observed in five patients. Of those, four showed a difSUV ≤ 4 and all of them showed an RI < 66%. Patients with a complete pathological response (pT0pN0) had SUV1 < 6, difSUV ≤ 4 and RI ≤ 66% (Table 5).

Disease-free survival and overall survival

Median follow up at the time of analysis was 12.3 months (range: 1.37–122.4). Description of clinical outcome data available

Table 5
Relationship between the calculated PET parameters and type of response.

Type of response	SUV ₁ ≤ 6	SUV ₁ > 6	RI ≤ 66%	RI > 66%	difSUV ≤ 4	difSUV > 4
Complete response	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
Partial response	11 (29.7%)	26 (70.3%)	13 (37.1%)	22 (62.9%)	10 (28.6%)	25 (71.4%)
Unchanged	7 (70%)	3 (30%)	5 (50%)	5 (50%)	7 (70%)	3 (30%)
Disease progression	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)

SUV, standard uptake value; RI, response index; difSUV, difference in SUV (>4, $p = 0.01$).

Table 6
Comparative results from available studies defining response to PET.

Author and year	Num patients	Specificity (%)	Cutoff	Parameter	Main Objective
Guillem, 2000 [4]	10	80	SUV2 < 3	VR	pCR
Delrio, 2003 [26]	30	85	51.6%	RI	TRG1–2
Capirci, 2004 [7]	78	76	SUV2 < 3	VR	TRG1–2
Amthauer, 2004 [32]	20	85	36%	RI	T Downstaging
Deneke, 2005 [33]	23	60	36%	RI	T Downstaging
Chessin, 2005 [28]	21	95	71%	VR	T Downstaging
Capirci, 2007 [18]	45	79	66.2%	RI	TRG1–2
Current study	64	81	66%	RI	TN Downstaging
		86	>4	difSUV	TN Downstaging

difSUV, difference in SUV; PCR, pathological complete response; RI, response index; TRG, tumor regression grading; VR, visual response.

included 48 patients (77.4%) alive without disease, 6 (9.7%) patients alive with disease, (3.2%) deaths not related to cancer and (9.4%) deaths due to disease progression.

Discussion

Five-year overall survival for all stages of colorectal cancer has increased over the past three decades from 49% to 63%, mainly due to earlier diagnosis and improved treatment. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer is considered the evidence-based strategy to reduce local recurrence and improve sphincter preservation and survival [1,2,18–21]. The imaging techniques available in clinical practice (MRI or endoscopic ultrasound) to assess disease extension at initial staging accurately predicts T stage categories in 50–89% of cases and N status in 40–72% [22–24]. Radiological response evaluation to neoadjuvant therapy has also limited effectiveness, partly due to the lack of discrimination between viable tumor tissue and post-repaired fibrosis that leads in many cases to overestimation of the extension of the tumor after treatment [4,5,3]. This uncertainty generates an intrinsic limitation in the comparison among pre(c) and post treatment (yp) TNM stages categorization. The assessment of downstaging effects should be interpreted with caution, but the positive predictive value to identify with MRI postchemoradiation tumor confined to the rectal wall (yp T0–2 categories) has been reported in the range of 91–86% [25]. Several authors have reported the usefulness of ¹⁸F-FDG PET in the initial staging of rectal cancer, while only a limited number of studies have evaluated its role as a predictor of treatment response [26–30]. Post-neoadjuvant responses in the rectal cancer model benefit from morphological radiological assessment which can be significantly improved by the introduction of biometabolic imaging in the staging and re staging process [31].

The aim of the present study was to evaluate the efficacy of sequential ¹⁸F-FDG PET (before and after neoadjuvant therapy) in predicting response to therapy for patients with locally advanced rectal cancer. This research project was pioneered at our institution since 1997 [30]. During the last decade several publications have reported favorable results regarding the introduction of PET in rectal cancer staging [18,32,33]. Thus, Amthauer et al. compared the efficacy of endoscopic ultrasonography with that of ¹⁸F-FDG PET in predicting response to treatment by analyzing 20 patients with

advanced rectal cancer [32]. Their results confirmed the efficacy of ¹⁸F-FDG PET, by establishing a cutoff point of 36% in the SUV, which allowed the discrimination between responders and non-responders. Deneke et al. obtained similar results when ¹⁸F-FDG PET, CT and MRI were compared in 23 patients with similar characteristics [33].

Capirci et al. [18] analyzed 45 patients with advanced rectal cancer who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT before and after neoadjuvant therapy and established a relationship between the absolute difference in SUV (cutoff point, 66.2%) and the post-treatment histological results, measured by the degree of tumor regression, with a sensitivity of 81.2%, specificity of 79.2%, PPV of 77%, and NPV 89% (Table 6).

The results of the present study confirm the data of previously reported studies in terms of specificity, and reveal a statistically significant relationship between treatment response and RI66 and difSUV parameters (sensitivity of 45.8% and 38.5%; specificity of 86.2% and 81.5%; PPV 73.3% and 66.6%; NPV of 65.7% and 57.8%). Therefore, to date, PET can be considered the imaging technique with the higher predictive value for response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer.

DifSUV > 4 and an RI of 66% as cutoff points were identified as the best performers in the ROC curve analysis. The optimal cutoff RI values found in the literature are heterogeneous, ranging from 36% to 71% (Table 6). In the present study the percentage of patients that presented an RI > 36% was 79.2% (42/53). The group of patients with SUV₁ > 6 showed a more favorable response to concomitant preoperative treatment than those with SUV ≤ 6 (65% vs 35%). The interpretation might be based on the assumption that an increased metabolic activity selects cellular cancer subtypes with a greater response to cytostatic agents ionizing radiation and their combination, with dominant biological attributes of antiproliferative effects. All patients with progressive disease had an RI ≤ 66% and a difSUV ≤ 4, which, despite the small number of patients, suggest an important potential for ¹⁸F-FDG PET/CT as a predictor of treatment progression, although further studies are required in order to confirm this observation, ¹⁸F-FDG PET has proven useful in the diagnosis of metastases not identified by other conventional imaging tests used in routine practice [34]. This was confirmed in the present analysis: four synchronous metastatic patients were diagnosed (two with liver metastasis in PET1 and two in PET2).

The therapeutic and prognostic implications of this feature are crucial, and the results from prior studies justify the introduction of PET as an improved staging single test in the locally advanced rectal cancer model.

Nodal biometabolic characteristics of metastatic disease have not been specifically addressed in previous reports. In the present study SUV₁ in cN+ showed statistical higher values than cND; similar differences were also observed in ypN+ patients (SUV₂ 2.4 vs 3.5) but not reached statistical significance probably due to the limited sample size (10 ypN+ patients). The highest SUV₂ value corresponded to a surgical specimen with 6 out of 7 metastatic resistant nodes to oxaliplatin-containing neoadjuvant treatment.

The limited median follow up of the present cohort of patients prevent survival analysis evaluation. The introduction of oxaliplatin in the neoadjuvant protocol in the second chronological cohort of patients will allow the search of long-term correlations among bio-metabolic markers, pathological response and more efficient chemotherapy, together with the potential impact of improved treatment in clinical outcome once the follow-up data from this cohort has matured over time.

Conclusion

¹⁸F-FDG PET, in the absence of comparative randomized studies with other imaging techniques, has emerged as an optimized diagnostic technology for assessing the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant treatment, with improved values for sensitivity, specificity, PPV and NPV. The reported results highlight the contribution of analyzing the difference between SUV₁ and SUV₂, as an element to guide practice-oriented and/or research-oriented oncology.

Acknowledgements

The scientific supervision of GICOR Grupo Investigación Clínica Oncología Radioterápica, Spain, the support in part by grants from the Complutense University and Medical Research Foundation of Mutua Madrileña Automovilística and Dr. Manuel E. González Domingo's publication support are acknowledged.

References

- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
- Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-30.
- Kim HJ, Wong WD. Role of endorectal ultrasound in the conservative management of rectal cancers. *Semin Surg Oncol* 2000;19:358-66.
- Guillem JG, Puig-La Calle Jr J, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
- Hoffmann KT, Rau B, Wust P, et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 2002;178:386-92.
- Guillem J, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate endpoint. *J Clin Oncol* 2005;23:3475-9.
- Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004;58:451-7.
- Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755-60.
- Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, et al. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000;7:85-7.
- Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-8.
- Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:397-404.
- Heriot AG, Hicks RJ, Drummond EG, et al. Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum* 2004;47:451-8.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805.
- Sendler A. Metabolic response evaluation by PET during neoadjuvant treatment for adenocarcinoma of esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res* 2010;182:167-77.
- American Joint Committee on Cancer. General information on cancer staging and end-results reporting. In: *Cancer Staging Handbook*. Seventh edition, Heidelberg: Springer; 2007, pp1-39.
- Calvo FA, Gomez-Espí M, Diaz-González JA, et al. Pathologic downstaging of T3-4 Nx rectal cancer after chemoradiation_5-fluorouracil vs Tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1264-70.
- Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-González JA, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction Oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol* 2006;17:1103-10.
- Capirci C, Rampin L, Erba P, et al. Sequential FDG PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med* 2007;34:1583-93.
- Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neo-adjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:5124-5.
- Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon 00-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119-24.
- Mohiuddin M, Regine WF, Marks J, Marks JW. High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:569-74.
- Kam MH, Wong DC, Sin S, et al. Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxyglucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:266-8.
- Kav T, Bayraktar Y. How useful is endosonography in the staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010;6:691-7.
- Rödel C, Sauer R, Fietkau R. The role of magnetic resonance imaging to select patient for preoperative treatment in rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2009;185:488-92.
- Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? *Radiology* 2009;252:71-80.
- Delrio P, Lastoria S, Avallone A. Early evaluation using PET-FDG of the efficiency of neo-adjuvant radiochemotherapy treatment in locally advanced neoplasia of the lower rectum. *Tumori* 2003;89:50-3.
- Young H, Baum R, Cremerius H. Measurement of clinical and subclinical tumor response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-82.
- Chessin DB, Akhurst T, Yeung H. Positron emission tomography during preoperative combined modality therapy for rectal cancer may predict ultimate pathologic response: a prospective analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:3612.
- Guillem JG, Moore T, Akhurst T. Sequential FDG-PET imaging for detecting subclinical rectal cancer response to preoperative combined modality therapy. *J Am Coll Surg* 2004;199:1-7.
- Calvo FA, Domper M, Matute R, et al. 18F-FDG Positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;5882:528-35.
- Calvo FA. PET-CT scan in Oncology: an extraordinary health-care, teaching and investigator opportunity. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:67-8.
- Arthauer H, Deneke T, Rau B. Response prediction by FDG-PET after neo-adjuvant radiochemotherapy and combined hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:811-9.
- Deneke T, Rau B, Hoffmann KT. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005;15:1658-66.
- Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008;49:1451-7.

10. RESUMEN

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of ^{18}F -FDG PET (CT) in the staging and restaging in patients with locally advanced rectal cancer and its potential role in predicting pathological response to neoadjuvant therapy and its impact in clinical outcome.

PATIENTS AND METHODS: 63 prospective recruited patients with the established diagnosis of rectal cancer T2-4 or N+ studied in the period April 1997 to June 2007. Patients were retrospectively analyzed with ^{18}F -FDG PET before and after neoadjuvant therapy. Surgery was programmed between 4-6 weeks after treatment and an expert histological analysis of the surgical specimen was performed. To assess the response to neoadjuvant treatment using 2 specific variables were included: the difference in SUV (difSUV) pre and post-neoadjuvant treatment and the response index (RI).

RESULTS: RI of 55% was the most efficient diagnostic parameter with a sensitivity of 72%, specificity of 42%, positive predictive value (PPV) of 60%, and negative predictive value (NPV) of 55%. With a difSUV of 4, the sensitivity was 38%, specificity 50%, PPV 48%, and NPV 40%.

CONCLUSION: ^{18}F -FDG-PET or ^{18}F -FDG-PET/TC in the specific conditions of study has not shown a clinically relevant predictive power regarding prognosis, although a strong trend of better survival was associated with $\text{IR} \geq 55\%$.

Keywords: ^{18}F -FDG PET, neoadjuvant treatment, rectal cancer.

INTRODUCTION

Preoperative neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer (T4, T3 or N+ stage) results in reported improved locoregional control, reduce normal pelvic tissue toxicity (symptomatic enteritis), increased preservation of ano-rectal sphincterian complex and increase survival.

Several studies have analyzed the value of positron emission tomography (PET) technology as a diagnostic tool, both for extension determination of primary disease and recurrences. Cancer of the rectum is an appropriate oncological model to analyze the potential of PET as a non-invasive bio-metabolic predictor of response to neoadjuvant therapy which can provide anticipated relevant prognostic information.

Among available imaging techniques used in practice for restaging after neoadjuvant therapy, ¹⁸F-FDG PET has proven to be accurate for the prediction of post-neoadjuvant residual resistant cancer prior to surgery. An added value is the diagnosis of synchronic metastases not detected by conventional imaging techniques, enabling to adapt the therapeutic decisions to improve disease management.

The present study further analyzed the effectiveness of ¹⁸F-FDG PET including computed tomography (CT) fusion technology in staging and re-staging of patients diagnosed of locally advanced rectal cancer and their role in predicting response to neoadjuvant therapy with developmental preoperative regimens including fluopirimidin-based chemoradiation and up-front full-dose oxaliplatin.

PATIENTS AND METHODS

Sixty-three patients with rectal cancer (T3-4 or N+) prospectively recruited in 2 sequential periods of time (April 1997 to January 1999, 26 patients; June 2005 to June 2007, 37 patients), are retrospectively analyzed. The inclusion criteria relevant to the diagnostic and therapeutic research projet were distance between the margins of the tumor and the anus <12 cm; clinical stage T3-4 and/or N1-3 M0.

Additional diagnostic test included: digital rectal examination, colonoscopy, biopsy, endorectal ultrasound, pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and thoracoabdominopelvic CT . These tests were repeated 4-6 weeks after completion of neoadjuvant therapy in the immediate preoperative week.

During the first time period (1997-1999), all patients underwent ^{18}F -FDG PET before treatment with neoadjuvant radiochemotherapy. The second PET study was programmed about 4-5 weeks later, just before surgery. In the second time period (2005-2007), patients were studied with ^{18}F -FDG PET/CT technology before and after therapy, with an increase time interval between studies due to the use of up-front induction oxaliplatin-based systemic chemotherapy. Surgery was programmed 4-8 weeks after neoadjuvant therapy.

Response was assessed by expert pathologists on histopathologic evaluation of post-neoadjuvant changes in rectal cancer specimens. Pathological analysis was performed using two methods: tumor regression grade (TRG) and ypTNM. Patients were evaluated into 2 groups: responders (TRG 3-4 and/or reduction in at least two levels in the TN classification categories after neoadjuvant therapy) and non-responders (rest).

To assess the response to neoadjuvant treatment using 2 specific variables were included: the difference in SUV (difSUV) pre and post-neoadjuvant treatment and the response index (RI).

RESULTS

RI of 55% was the most efficient diagnostic parameter with a sensitivity of 72%, specificity of 42%, positive predictive value (PPV) of 60%, and negative predictive value (NPV) of 55%. With a difSUV of 4, the sensitivity was 38%, specificity 50%, PPV 48%, and NPV 40%.

The only outcome measure that proves to be a prognostic factor is the pathological response. Responders (TRG 3 +4) have a HR = 0.31, p = 0.044. 87.5% of the responders (TRG 3 +4) are alive at 5 years compared with 69.2% of non-responders (TRG 1 +2).

CONCLUSIONS

The magnitude of the metabolic changes observed in ^{18}F -FDG-PET is significantly associated with the intensity of the histological response to the primary tumor lesion analyzed with TRG, but not in the pathologic response categories evaluated at restaging primary tumor (ypT), or pelvic lymph (ypN).

^{18}F -FDG-PET or ^{18}F -FDG-PET/TC in the specific conditions of study has not shown a clinically relevant predictive power regarding prognosis, although a strong trend of better survival was associated with $\text{IR} \geq 55\%$.

