



# UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

## TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES  
ASOCIADA A TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (18F-FDG PET/TC) EN EL  
ESTUDIO PREOPERATORIO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

**Doctorando**

MÓNICA MOGOLLÓN GONZÁLEZ

**Director**

PABLO PALMA CARAZO

**Tutor académico**

FRANCISCO JAVIER GÓMEZ JIMÉNEZ

Granada, 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Mónica Mogollón González  
ISBN: 978-84-1117-978-2  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/84397>

A mis padres y mi hermana...  
A la familia que uno elige...  
...mis pilares fundamentales.

“La ciencia nos enseña, en efecto,  
a someter nuestra razón a la verdad  
y a conocer y juzgar las cosas  
tal y como son, es decir,  
como ellas mismas eligen ser y  
no como quisiéramos que fueran”

MIGUEL DE VNAMVNO

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos los que, de un modo u otro, han ayudado a que este trabajo haya sido posible.

En primer lugar a mi director de Tesis, Pablo Palma Carazo, por darme la oportunidad de realizar este proyecto que, finalmente, ve la luz. Gracias por haberme iniciado en la investigación clínica y por motivarme para dar lo mejor de mi misma.

Agradecer también a Raquel Conde, por enseñarme, por ser guía, por sus ideas para solventar los contratiempos y poder finalizar este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen de las Nieves por enseñarme el apasionante mundo de la cirugía, en especial a mi unidad de Cirugía Esofagogástrica y Bariátrica por convertirme en la cirujana que soy. Al Servicio de Medicina Nuclear y a Antonio Rodríguez en particular, por haberme ayudado en la ardua tarea de recuperación de datos e imágenes.

A Nuria Muñoz, por su apoyo, por sus aportaciones e ideas desinteresadas, por confiar en mí y haberme permitido crecer como cirujana.

A Jennifer y Selene. Gracias por caminar juntas este largo trayecto, sin vosotras no hubiera sido lo mismo. Amigas, habéis sido lo mejor de mi residencia. A la familia que uno elige, a los de siempre y a los nuevos, por el día a día, por vuestro apoyo y cariño que han sido claves para terminar este trabajo, sois un pilar fundamental en mi vida. Mención especial a Laura, por acompañarme a tantos lugares, por estar, por ser una constante, gracias.

Al Profesor Ángel Sánchez, por sus consejos y apoyo durante la carrera y en este proyecto de Tesis, gracias por empujarme a seguir.

A las personas, que ADMIRO, que me han enseñado a no rendirme.

A Javier Gómez, por estar disponible y ayudarme en la etapa final de este proyecto. A Carlos, por su ayuda a contrarreloj, por tener respuesta y solución para cada pregunta, has conseguido que llegue a la meta.

Gracias a mi familia, porque a ellos se lo debo todo. A mis padres, por ser ejemplo de responsabilidad y esfuerzo, por animarme a crecer y por enseñarme a ser quien soy. A mi tía y a mi abuela, por motivarme a ser mejor profesional, por su cariño y apoyo constantes. Por último, gracias a mi hermana, por estar siempre a mi lado, por hacerme la vida más fácil y confiar en mí.

Gracias.



## ABREVIATURAS UTILIZADAS (orden alfabético)

18FDG	18 fluordeoxiglucosa.
AJCC	<i>American Joint Comitte on Cancer.</i>
AUROC	<i>Area under receiver operating characteristic.</i>
BRAF	<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
CEA	Antígeno carcinoembrionario.
CCR	Cáncer colorrectal.
CO	Colonoscopia óptica.
CTC	Colonoscopia virtual.
DE	Desviación estándar.
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine.</i>
E	Especificidad.
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine.</i>
ESGE	<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy.</i>
ESGAR	<i>European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology.</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology.</i>
GLUT	<i>Glucose transporter.</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confianza.
k	Coeficiente kappa de Cohen.
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene.</i>
M	Metástasis a distancia.
MBE	Medicina Basada en la Evidencia.
MBq	Megabecquerel.
mg/mL	Miligramo/mililitro.
MTV	Volumen tumoral metabólico.
N	Ganglios linfáticos regionales.
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network.</i>
NRAS	<i>Neuroblastoma ras viral oncogene homolog</i>
OR	<i>Odds ratio.</i>
OSEM	<i>Ordered Subset Expectation Maximization.</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System.</i>

PET	Tomografía por emisión de positrones.
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer.
RGG	Registro de Cáncer de Granada.
RI	Rango intercuartílico.
RM	Resonancia magnética.
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic.</i>
S	Sensibilidad.
SCE	Supervivencia cáncer específica.
SG	Supervivencia global.
SLE	Supervivencia libre de enfermedad.
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.</i>
SUV <sub>G</sub>	<i>Maximum Standard Uptake Value</i> de la enfermedad ganglionar locoregional.
SUV <sub>incidental</sub>	<i>Maximum Standard Uptake Value</i> del hallazgo incidental.
SUV <sub>M</sub>	<i>Maximum Standard Uptake Value</i> de las metastasis a distancia.
SUV <sub>max</sub>	<i>Maximum Standard Uptake Value.</i>
SUV <sub>medio</sub>	<i>Standard Uptake Value</i> medio.
SUV <sub>pico</sub>	<i>Standard Uptake Value</i> pico.
SUV <sub>TUM</sub>	<i>Maximum Standard Uptake Value</i> del tumor primario.
TC	Tomografía computarizada.
T	Grado de infiltración de la pared intestinal.
TNM	<i>Tumor-node-metastases.</i>
UICC	Union Internacional contra el Cáncer
VOI	Volumen de interés.
VPP	Valor predictivo positivo.
VPN	Valor predictivo negativo.
vs	Versus.

## **RESUMEN**

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la reducción en la última década de las tasas de mortalidad, debido principalmente a los programas de detección precoz y a una planificación terapéutica más precisa, el cáncer colorrectal (CCR) sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos a nivel mundial.

La correcta localización preoperatoria del CCR juega un papel importante con vistas a una más adecuada planificación de la intervención quirúrgica, sin embargo, la precisión de la colonoscopia muestra resultados discordantes, con porcentajes de ubicación errónea significativos. Asimismo, la prevalencia de lesiones obstructivas por CCR hace que la exploración completa del colon en casos de colonoscopia incompleta adquiera un papel importante.

Del mismo modo, un adecuado estudio de extensión permite un mejor manejo terapéutico ya que consigue modificar la estrategia perioperatoria, indicar la necesidad de tratamiento adyuvante o excluir la intervención quirúrgica del plan de actuación. Pese a que actualmente, las guías de práctica clínica no contemplan la utilización de la 18F-FDG PET/TC en la evaluación preoperatoria del CCR, diversos estudios han demostrado su utilidad en la estadificación y en la predicción de supervivencia.

El objetivo del estudio es evaluar la precisión de la 18F-FDG PET/TC en la localización tumoral comparada con las técnicas estandarizadas y evaluar su impacto en la detección de tumores sincrónicos y enfermedad a distancia. Evaluaremos además la utilidad de la 18F-FDG en la predicción preoperatoria de recurrencia y su impacto en la supervivencia libre de enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo y unicéntrico sobre una cohorte de pacientes con diagnóstico histológico de CCR y sometidos a cirugía con intención curativa. Se

excluyeron los pacientes en los que la colonoscopia y/o la 18F-FDG PET/TC se había realizado en un centro externo, los pacientes con tumores de recto sometidos a neoadyuvancia y los pacientes con antecedentes previos de neoplasia maligna.

Se recogieron datos demográficos, clínicos, quirúrgicos y del postoperatorio. Se calculó el coeficiente kappa de Cohen para determinar la concordancia en la localización tumoral de las pruebas diagnósticas con el estándar de referencia. Se realizó un análisis bivalente y multivalente para evaluar la relación entre las diversas variables del estudio. Se calculó el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) para valorar la capacidad predictiva del *Standardized Uptake Value* del tumor primario ( $SUV_{TUM}$ ) en la recurrencia tumoral y se empleó el método de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 434 pacientes. La 18F-FDG PET/TC localizó de forma correcta el tumor primario en el 84,6% de los casos, mejorando el error endoscópico y de la TC el 36,6% de las veces. En pacientes con colonoscopias incompletas, se detectaron 2,5% de tumores sincrónicos gracias a la 18F-FDG PET/TC, inadvertidos en la TC preoperatoria. Basándonos en la captación extracolónica de 18F-FDG se diagnosticó un segundo tumor primario en el 3,6% de los pacientes. La precisión diagnóstica para la detección de metástasis ganglionares y a distancia fue del 66,1% y 98,4% respectivamente, que derivó en una migración del estadio en un 4,6% de los casos. De forma global, la 18F-FDG PET/TC modificó el plan de tratamiento en el 15,4% de los pacientes.

De forma adicional, el  $SUV_{TUM}$  se identificó como factor pronóstico independiente de recurrencia tumoral. El punto de corte óptimo para la predicción de recidiva fue 12,7 con un área bajo la curva de 0,747. En análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia libre de enfermedad a los 3, 5 y 10 años fue menor en los pacientes con  $SUV_{max} \geq 12.7$ , con un p valor próximo a la significación estadística ( $p=0,059$ ).

## CONCLUSIONES

La 18F-FDG PET/TC representa una técnica no invasiva que permite en una única exploración a la evaluación de la localización tumoral y detección de enfermedad a distancia con capacidad para modificar de forma significativa la estrategia terapéutica.

El  $SUV_{TUM}$  se presenta como factor de riesgo independiente de recurrencia tumoral tras cirugía radical. Valores elevados de captación de 18F-FDG muestran tendencia a presentar una peor supervivencia libre de enfermedad.

**ABSTRACT**

## INTRODUCTION

Despite decreasing trends in mortality over the past decade, mainly due to screening programs and improved therapeutic planning, colorectal cancer (CRC) is still the second leading cause of cancer-related deaths worldwide.

Accurate preoperative localization of CRC plays an important role for more precise surgical planning; however, the accuracy of colonoscopy in daily clinical practice shows inconsistent results with a considerable proportion of mislocalization rates. Furthermore, the incidence of obstructive lesions caused by CRC that impede colonoscopy progression underlines the importance of an appropriate tool to avoid this challenge.

Similarly, better preoperative staging may allow for better outcomes, as it may influence the perioperative approach, signal the need for adjuvant therapy, or rule out surgical intervention from the treatment plan. Although current clinical practice guidelines do not include the use of 18F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of CRC, several studies have demonstrated its usefulness in both the preoperative staging and prediction of survival.

Our aim was to assess the accuracy of 18F-FDG PET/CT in tumor localization compared to guideline-compliant preoperative studies and evaluate its impact in the detection of synchronous neoplasms and metastasis. Finally, we try to investigate the utility of 18F-FDG uptake, as assessed by PET/CT, as preoperative indicator for recurrence and disease free survival.

## MATERIAL AND METHODS

Data from patients with a histological diagnosis of CRC who underwent intended curative surgery were retrospectively reviewed. Patients were excluded if the colonoscopy or the 18F-FDG PET/CT had not been performed at our center, if they received neoadjuvant treatment for rectal cancer and if they had a history of another malignancy.



Demographic, clinical, analytical, surgical and postoperative variables were collected. The agreement between diagnostic studies for anatomical location as reference standard was compared using the Cohen's kappa coefficient. Univariate and multivariate analysis were performed to identify related variables. The area under the *receiver operating characteristic* (ROC) curve was calculated to assess the predictive value of the *Standardized Uptake Value* of the primary tumor ( $SUV_{TUM}$ ) for tumor recurrence. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis.

## RESULTS

During the period of the study 434 patients were included. 18F-FDG PET/CT correctly localized the primary tumor in 84.6% of cases, thus correcting endoscopic and CT error 36.6% of the time. In patients with incomplete colonoscopies, 18F-FDG PET/CT detected synchronous tumors in 2.5% patients, overlooked by CT staging scans. Based on extracolonic 18F-FDG uptake, the second primary malignancy was diagnosed in 3.6% patients. Total accuracy for lymph node and distant metastasis was 66.1% and 98.4%, respectively, which resulted in a stage migration in 4.6% of cases. Overall, the treatment plan was altered in 15.4% of patients.

Additionally,  $SUV_{TUM}$  was identified as independent prognostic factor for tumor recurrence. The optimal cut-off value for predicting recurrence was 12.7 with an area under the curve of 0.747. Kaplan-Meier survival analysis showed that the 3-year, 5-year and 10-year disease free survival rate was lower in patients with  $SUV_{max} \geq 12.7$ , with a borderline statistical significance ( $p=0.059$ ).

## CONCLUSIONS

18F-FDG PET/CT is a non-invasive technique that allows the evaluation of tumor location and detection of distant disease in a single examination, with the ability to alter the therapeutic strategy in a definitive manner.

Preoperative  $SUV_{TUM}$  is presented as an independent risk factor for tumor recurrence after radical surgery. Increased  $^{18}F$ -FDG uptake shows worse disease free survival.

## **ÍNDICE**



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL</b> .....	<b>4</b>
1.2.1. Cuadro clínico.....	4
1.2.2. Exámenes complementarios y estudio de extensión .....	5
1.2.2.1. Pruebas de laboratorio .....	5
1.2.2.2. Endoscopia Digestiva Baja .....	6
1.2.2.3. Técnicas de imagen .....	8
1.2.2.4. Diagnóstico histopatológico .....	9
1.2.3. Estadificación del cáncer colorrectal .....	11
<b>1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL</b> .....	<b>13</b>
1.3.1. Tratamiento quirúrgico .....	13
1.3.2. Tratamiento farmacológico.....	21
<b>1.4. PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL</b> .....	<b>22</b>
<b>1.5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)</b> .....	<b>24</b>
1.5.1. Situación actual de la 18F-FDG PET/TC en el cáncer colorrectal.....	26
1.5.1.1. Utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio del cáncer colorrectal y su valor pronóstico .....	27
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	<b>30</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1. HIPÓTESIS</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2. OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
3.2.1. Objetivo general .....	37
3.2.2. Objetivos específicos .....	37
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>39</b>
<b>4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>41</b>
<b>4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	<b>41</b>
4.2.1. Criterios de inclusión .....	41
4.2.2. Criterios de exclusión .....	41
<b>4.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO</b> .....	<b>42</b>
4.3.1. Flujo de pacientes .....	42
4.3.2. Evaluación preoperatoria .....	42
4.3.2.1. Colonoscopia óptica .....	43

4.3.2.2.	18F-FDG PET/TC.....	44
4.3.2.3.	Exploraciones complementarias empleadas en la estadificación a distancia.....	46
4.3.3.	Intervención quirúrgica.....	47
4.3.4.	Estadificación de la enfermedad.....	50
4.3.5.	Precisión de la 18F-FDG PET/TC en la localización tumoral y cambio de estrategia quirúrgica asociado.....	52
4.3.6.	Precisión de la 18F-FDG PET/TC en la detección de lesiones sincrónicas extracolónicas y metástasis.....	53
4.3.7.	Evaluación del impacto de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio de los pacientes.....	54
4.3.8.	Seguimiento y definición de variables.....	56
<b>4.4.</b>	<b>VARIABLES ANALIZADAS.....</b>	<b>58</b>
4.4.1.	Demográficas.....	58
4.4.2.	Variables de etiología y diagnóstico.....	58
4.4.3.	Variables relacionadas con la intervención quirúrgica.....	58
4.4.4.	Características histopatológicas del tumor.....	59
4.4.5.	Variables temporales y de evolución de la enfermedad.....	59
<b>4.5.</b>	<b>RECOGIDA DE DATOS.....</b>	<b>60</b>
<b>4.6.</b>	<b>TAMAÑO MUESTRAL.....</b>	<b>60</b>
<b>4.7.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>60</b>
<b>4.8.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>62</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>64</b>
<b>5.1.</b>	<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</b>	<b>66</b>
5.1.1.	Características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas.....	66
<b>5.2.</b>	<b>PRECISIÓN DE LA COLONOSCOPIA ÓPTICA Y LA 18F-FDG PET/TC EN LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO.....</b>	<b>73</b>
5.2.1.	Análisis comparativo frente al uso combinado de técnicas diagnósticas estandarizadas.....	77
<b>5.3.</b>	<b>PRECISIÓN DE LA 18-FDG PET/TC PARA LA DETECCIÓN DE TUMORES SINCRÓNICOS EXTRACOLÓNICOS Y LA ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....</b>	<b>80</b>
5.3.1.	Análisis comparativo frente al uso de Tomografía Computarizada convencional.....	84
<b>5.4.</b>	<b>IMPACTO DE LA 18F-FDF PET/TC EN EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES.....</b>	<b>88</b>
5.4.1.	Clasificación del impacto.....	91

5.5. UTILIDAD DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA TUMORAL EN LA PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD .....	93
6. DISCUSIÓN .....	99
6.1. RESULTADOS CLAVE .....	101
6.2. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS .....	101
6.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	119
6.4. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO .....	120
7. CONCLUSIONES.....	123
8. BIBLIOGRAFÍA.....	127
9. ANEXOS .....	146
9.1. ANEXO I.....	148
9.2. ANEXO II.....	172
9.3. ANEXO III.....	179

**ÍNDICE DE TABLAS**





## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación del tumor según TNM 7ª edición de AJCC/UICC. ....	<b>51</b>
<b>Tabla 2.</b> Estadio tumoral acorde a la 7ª edición TNM. ....	<b>52</b>
<b>Tabla 3.</b> Clasificación del impacto de la 18F-FDG PET/TC en el manejo perioperatorio de pacientes respecto a la información suministrada por las pruebas convencionales. ....	<b>56</b>
<b>Tabla 4.</b> Manifestaciones clínicas como debut de la enfermedad. ....	<b>68</b>
<b>Tabla 5.</b> Variables histopatológicas y hallazgos relacionados con el estadio clínico de los pacientes. ....	<b>70</b>
<b>Tabla 6.</b> Tipo de intervención quirúrgica realizada sobre el tumor primario. ....	<b>71</b>
<b>Tabla 7.</b> Casos de localización tumoral errónea. ....	<b>75</b>
<b>Tabla 8.</b> Casos de localización tumoral errónea. ....	<b>79</b>
<b>Tabla 9.</b> Hallazgos incidentales durante la estadificación preoperatoria mediante el uso de 18F-FDG PET/TC. ....	<b>81</b>
<b>Tabla 10.</b> Precisión diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC en la estadificación preoperatoria del CCR. ....	<b>83</b>
<b>Tabla 11.</b> Hallazgos incidentales durante la estadificación mediante el uso de 18F-FDG PET/TC inadvertidos en la TC. ....	<b>86</b>
<b>Tabla 12.</b> Precisión diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC y la TC en la detección de metástasis. ....	<b>87</b>
<b>Tabla 13.</b> Potenciales variables relacionadas con la recurrencia tumoral. ....	<b>94</b>
<b>Tabla 14.</b> Regresión logística para el estudio de factores predictores independientes de recurrencia tumoral. ....	<b>95</b>



## **ÍNDICE DE FIGURAS**



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Incidencia estimada del cáncer colorrectal.....	<b>4</b>
<b>Figura 2.</b> Crecimiento neoplásico en la luz intestinal.....	<b>12</b>
<b>Figura 3.</b> Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor.....	<b>15</b>
<b>Figura 4.</b> Utilidad de la 18F-FDG PET/TC en la detección lesiones sincrónicas. ....	<b>28</b>
<b>Figura 5.</b> Segmentos anatómicos del colon.....	<b>43</b>
<b>Figura 6.</b> Cálculo del índice $SUV_{max}$ .....	<b>46</b>
<b>Figura 7.</b> Diagrama del proceso de selección de los pacientes componentes del estudio..	<b>66</b>
<b>Figura 8.</b> Distribución de la muestra por sexo.....	<b>67</b>
<b>Figura 9.</b> Distribución de la población por decenios de edad.....	<b>67</b>
<b>Figura 10.</b> Colonoscopias realizadas.....	<b>69</b>
<b>Figura 11.</b> Distribución de la enfermedad metastásica.....	<b>69</b>
<b>Figura 12.</b> Supervivencia global de los pacientes del grupo de estudio.....	<b>72</b>
<b>Figura 13.</b> Supervivencia cáncer específica por estadios en el grupo de estudio.....	<b>73</b>
<b>Figura 14.</b> Concordancia entre la colonoscopia óptica y la 18F-FDG PET/TC en la localización tumoral. ....	<b>74</b>
<b>Figura 15.</b> Localización del error anatómico informado por la colonoscopia óptica. ....	<b>76</b>
<b>Figura 16.</b> Fiabilidad 18F-FDG PET/TC en la detección de tumores sincrónicos colorrectales.....	<b>77</b>
<b>Figura 17.</b> Concordancia entre pruebas de imagen en la localización tumoral.....	<b>78</b>
<b>Figura 18.</b> Precisión de la 18F-FDG PET/TC y la TC en la detección de lesiones incidentales. ....	<b>85</b>
<b>Figura 19.</b> Modificación de la estrategia terapéutica derivada de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC preoperatoria.....	<b>89</b>
<b>Figura 20.</b> Modificación de la estrategia terapéutica derivada de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC preoperatoria respecto a los estudios convencionales.....	<b>91</b>

<b>Figura 21.</b> Clasificación del impacto de la 18F-FDG PET/TC respecto a las técnicas diagnósticas estandarizadas. ....	<b>92</b>
<b>Figura 22.</b> Curva ROC del $SUV_{TUM}$ como predictor de recurrencia tumoral. ....	<b>96</b>
<b>Figura 23.</b> Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad. ....	<b>97</b>
<b>Figura 24.</b> Función de riesgo. ....	<b>97</b>





## **1. INTRODUCCIÓN**



## *1. Introducción*

El cáncer colorrectal (CCR) es el proceso neoplásico maligno más frecuente del tubo digestivo, considerándose la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos a nivel mundial y representando el 9,8% del total de muertes por cáncer en España en 2020<sup>1,2</sup>.

Hablamos de una enfermedad altamente tratable y, a menudo, curable cuya supervivencia se relaciona con el estadio al diagnóstico, la posibilidad de reseccabilidad quirúrgica y la respuesta al tratamiento adyuvante<sup>3</sup>. Es por ello que, una optimizada estadificación preoperatoria, una adecuada localización tumoral y la detección precoz de marcadores adicionales de pronóstico cobran, entre otros factores, especial importancia.

Las guías clínicas establecen la colonoscopia óptica como la técnica de referencia para el diagnóstico de dichas neoplasias<sup>4</sup>. Sin embargo, este método no aporta información precisa sobre la localización tumoral, la profundidad de la invasión tumoral o la afectación de estructuras adyacentes<sup>5</sup>. Así mismo, las principales sociedades científicas siguen recomendando las técnicas de imagen convencional (tomografía computarizada y resonancia magnética) para la evaluación inicial de las neoplasias colorrectales<sup>4,6-8</sup>, mientras que a la tomografía por emisión de positrones asociada a la tomografía computarizada (PET/TC) combinada con la administración de (18F)-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) se le ha asignado un papel secundario<sup>4,6-8</sup>. No obstante, diversos estudios avalan su utilidad como parte del estudio preoperatorio ya que es capaz de detectar alteraciones funcionales relacionadas con la neoplasia antes de que aparezcan los cambios anatómicos evidentes<sup>9,10</sup>, lo que nos permitiría un diagnóstico precoz y una modificación de la estrategia terapéutica.

En esta introducción se describirá la epidemiología del CCR, y se revisarán las técnicas habituales empleadas para su diagnóstico y tratamiento. Hablaremos del pronóstico de la enfermedad y de las posibles causas de su recurrencia. Por último, se analizará la situación actual de la 18F-FDG PET/TC en el estudio del CCR, prestando interés a las ventajas que ofrece frente a las pruebas de imagen

convencionales en la estadificación preoperatoria y, evaluación pronóstica de la enfermedad.

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

En los países occidentales, el cáncer constituye actualmente uno de los más significativos problemas de salud pública, siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad<sup>1</sup>. A pesar del descenso en la tasa de mortalidad experimentado en la última década, debido principalmente a la implementación de los programas de cribado poblacional (término anglosajón *screening*)<sup>11,12</sup> y los avances terapéuticos<sup>13</sup>, el cáncer colorrectal continúa siendo una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio.

Según los datos de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), en Europa, el CCR fue el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en varones, precedido por el de próstata y pulmón, y el segundo en mujeres después del cáncer de mama, todo ello referido al año 2020. La incidencia estimada fue de 191.053 y 150.366 casos nuevos al año para hombres y mujeres respectivamente, provocando alrededor de 156.105 muertes ese mismo año<sup>14</sup>.

En España, según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), también referido al año 2020, el CCR ocupó el segundo lugar en orden de frecuencia tumoral en ambos sexos, con la aparición de 24.610 nuevos casos en varones y 15.831 en mujeres<sup>15</sup> (Figura 1). La mortalidad registrada fue de 16.470 fallecidos en el mismo período.

En la provincia de Granada y según el Registro de Cáncer de Granada (RCG)<sup>16</sup>, nos encontramos con datos similares a los presentados a nivel nacional para el mismo período de tiempo, siendo la segunda neoplasia más frecuente tanto en varones como en mujeres. Las tasas brutas de incidencia media anual fueron de 63,5 y 34,2 casos por 100.000 varones y mujeres respectivamente, lo que supuso un incremento anual del 3,3% en hombres y del 2,1% en mujeres respecto a años

## 1. Introducción

anteriores. Esto supone que, si las tendencias no se modifican, y en ausencia de otra causa de muerte, 1 de cada 20 varones y 1 de cada 37 mujeres, residentes en la provincia de Granada, desarrollará cáncer colorrectal antes de los 75 años.

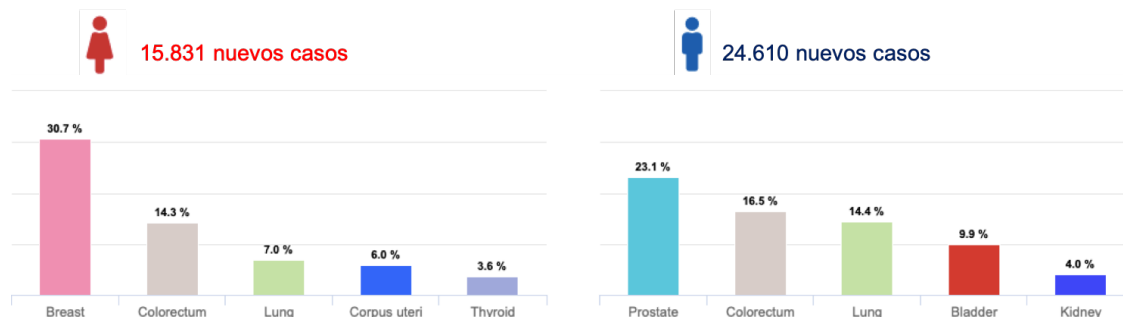


Figura 1. Incidencia estimada del cáncer colorrectal. España, 2020. Fuente: REDECAN, 2020.

## 1.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

### 1.2.1. Cuadro clínico

El CCR esporádico aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida, en cambio, datos recientes de registros de cáncer occidentales<sup>17</sup> sugieren que la incidencia está aumentando en el grupo poblacional menor de 50 años, mientras que está disminuyendo en los grupos de mayor edad.

En relación con su localización, 23% de estas neoplasias afectan al recto, 10% a la unión recto-sigmoidea, 25% al sigma, 6% al colon descendente, 13% al colon transversal, 8% al colon ascendente y 15% al ciego<sup>18</sup>. El cáncer de recto es más frecuente en varones, siendo el de colon derecho más prevalente en mujeres<sup>19</sup>.

Las formas de presentación del CCR son muy variadas. En estadios tempranos, el CCR permanece silente con apenas sintomatología clínica detectable. En cambio, un diagnóstico tardío incrementa no sólo los síntomas, sino también la mortalidad, poniendo de manifiesto la importancia de un diagnóstico precoz<sup>11,12</sup> para poder aumentar las posibilidades curativas.

La clínica del CCR varía según la localización, tamaño y crecimiento del tumor. Así, los tumores localizados en colon derecho cursan con anemia ferropénica, debido a sangrado oculto, que asocia astenia y pérdida ponderal, a diferencia de los tumores en colon izquierdo que se presentan con alteraciones en el ritmo deposicional, dolor cólico y emisión de sangre o moco con las heces<sup>19</sup>.

Se estima que hasta un 24% de los pacientes presentan clínica obstructiva de inicio, debido al crecimiento del tumor primario hacia la luz intestinal<sup>20</sup>. La localización más frecuente de los tumores que debutan con esta clínica es distal al ángulo esplénico, lo que condiciona exploraciones endoscópicas incompletas, con el consiguiente riesgo asociado de la ausencia de diagnóstico de neoplasias localizadas a nivel de colon proximal<sup>21</sup>.

Un hecho que tiene importantes implicaciones diagnósticas entre los pacientes con CCR, es la incidencia de lesiones sincrónicas colónicas, que se estima se encuentran entre un 2-8,4% de los casos<sup>22-24</sup>. El diagnóstico de una segunda lesión a menudo cambia la estrategia terapéutica llevada a cabo y, en consecuencia, en caso de no detectarla de forma preoperatoria conllevará un tratamiento, bien endoscópico, bien quirúrgico adicional.

### **1.2.2. Exámenes complementarios y estudio de extensión**

Un diagnóstico riguroso y precoz del CCR supone un desafío sanitario que implica la utilización de estrategias de prevención secundaria<sup>20,25</sup>. Para ello, se emplean habitualmente distintas técnicas de detección no invasivas que incluyen pruebas diagnósticas de laboratorio y de imagen, con el fin de identificar la presencia del tumor y valorar la extensión de la enfermedad (tanto a nivel local como a distancia). Por otro lado, se recurre a técnicas invasivas, como el análisis histopatológico de la muestra tumoral, para confirmar la presencia del mismo.

#### **1.2.2.1. Pruebas de laboratorio**

El test de sangre oculta en heces (SOH), que detecta la presencia de hemoglobina en heces como manifestación asociada a la presencia del tumor a nivel

## 1. Introducción

de la luz intestinal, es la prueba diagnóstica más empleada en el rastreo poblacional del CCR.

Aunque se trata de un test poco específico, constituye una prueba relativamente fácil de implementar lo que ha permitido su universalización y utilización como prueba de cribado poblacional en sujetos >50 años<sup>26</sup>.

De forma complementaria, la asociación de marcadores séricos como el antígeno carcinoembrionario (CEA), nos conduce a una alerta diagnóstica cuando su concentración en suero es superior a 5ng/ml<sup>7</sup>. No obstante, estos marcadores son poco específicos de CCR (puede encontrarse alterado en otro tipo de tumores como el cáncer de páncreas, en la enfermedad inflamatoria intestinal o incluso en individuos sanos) y con relativa frecuencia sólo se detectan valores incrementados en suero cuando la enfermedad se encuentra ya en fases relativamente avanzadas.

Por todo ello, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) no recomienda ningún marcador tumoral sérico como test de cribado del CCR, siendo principalmente empleado como factor pronóstico y en la monitorización de la enfermedad tras el tratamiento<sup>27</sup>.

### 1.2.2.2. Endoscopia Digestiva Baja

La colonoscopia óptica (CO) es la técnica diagnóstica de referencia en el CCR, ampliamente aceptada por la mayoría de sociedades médicas para el diagnóstico en pacientes que presentan sangre oculta en heces y/o niveles séricos de CEA incrementados (nivel de evidencia 2A/grado de recomendación A)<sup>4,6-8</sup>.

Entre sus ventajas destaca su versatilidad ya que puede identificar el tumor mediante visualización directa, tomar muestras para su estudio anatomopatológico<sup>12,28</sup>, tratar ciertas lesiones y también el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización posterior. Asimismo, presenta una tasa de detección de pólipos y adenomas que puede alcanzar hasta el 40% y el 25%, respectivamente, lo que se ajusta a las directrices europeas establecidas<sup>12</sup>.

Sin embargo, para su correcta ejecución es necesaria una adecuada preparación previa para la limpieza completa del colon y la realización del procedimiento bajo sedación. Es una técnica no exenta de riesgos como la perforación o el sangrado, y debe ser llevada a cabo por personal cualificado<sup>12,29</sup>.

Debido a la alta tasa de localización tumoral incorrecta<sup>30</sup>, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de marcaje preoperatorio de la lesión<sup>4,7</sup>, ya que pueden no ser detectables durante la cirugía y la resección oncológica puede verse comprometida, especialmente cuando se planea un abordaje laparoscópico o robótico. En un meta-análisis publicado por Acuna et al.<sup>5</sup>, realizado sobre una cohorte de 2.578 pacientes, el porcentaje de localización errónea se estimó hasta en un 15,4% de los casos. En esta misma revisión, y en un estudio sobre 643 pacientes, se confirmó que la tasa de error descendía hasta el 9,5% si se asociaba el tatuaje de la lesión. Sin embargo, esta práctica es variable en las unidades de endoscopia, lo que lleva a procedimientos repetidos y retraso en el manejo preoperatorio de los pacientes<sup>31</sup>.

Por otro lado, en pacientes con neoplasias obstructivas en las que el colonoscopia no puede progresar debido a la zona estenosada, que puede oscilar entre el 6-24%<sup>20,24</sup> de las mismas, la CO no constituye un método diagnóstico seguro. En estos casos, está indicado realizar pruebas de imagen complementarias con el objetivo de identificar lesiones sincrónicas que requieran un tratamiento adicional. Recientes estudios muestran que en pacientes con colonoscopia incompleta, se infradiagnostican un 4,3% de neoplasias avanzadas<sup>21,22</sup>.

En estos casos la ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) y la ESGAR (*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*) recomiendan la realización colonoscopia virtual (CTC)<sup>22,32</sup>. Esta técnica, que ha demostrado la misma precisión diagnóstica que la CO para la detección tanto de carcinomas como de lesiones polipoides, permite visualizar y valorar la luz del colon en todo su recorrido. Asimismo, si se realiza de forma preoperatoria, ha demostrado contribuir a un cambio de la estrategia quirúrgica en hasta un 21,5% de los pacientes<sup>22</sup>, debido a la obtención de un diagnóstico de extensión y a la mayor



## 1. Introducción

precisión en la localización segmentaria de las lesiones. No obstante, para su realización sigue siendo necesaria una preparación colónica adecuada, que en el caso de pacientes con neoplasias obstructivas puede llegar a ser subóptima. Por este motivo, se han propuesto diversas técnicas alternativas con resultados que reflejan una mayor precisión diagnóstica<sup>29</sup>.

### 1.2.2.3. Técnicas de imagen

Una vez establecido el diagnóstico de CCR y dado que el 25-30% de los pacientes presentan diseminación locorregional o a distancia en el momento del diagnóstico<sup>28</sup>, debe efectuarse la estadificación del tumor antes de indicar un tratamiento.

Acorde a las líneas establecidas en las guías de práctica clínica de diversas asociaciones científicas internacionales, se recomienda la utilización de técnicas de imagen convencionales (tomografía computarizada y resonancia magnética) para el estudio de extensión inicial de las neoplasias de colon<sup>4,7,33</sup> y recto<sup>6,8</sup>.

Se trata de técnicas no invasivas que permitirán valorar la extensión de la enfermedad (afectación ganglionar, grado de invasión tumoral de tejidos circundantes y lesiones a distancia), establecer el planteamiento terapéutico del tumor primario y valorar la resecabilidad de la enfermedad sincrónica a distancia<sup>28</sup>.

Para la neoplasia de colon, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomienda una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral e intravenoso como parte del estudio de estadificación, dada la alta sensibilidad que presenta para el diagnóstico de metástasis a distancia, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 97% en el diagnóstico de metástasis hepáticas<sup>33</sup>. Ahora bien, los datos publicados por un meta-análisis llevado a cabo en 2016 por Nerad et al.<sup>34</sup>, mostraron una menor precisión diagnóstica en la valoración del grado de infiltración de la pared intestinal (sensibilidad y especificidad para la detección de tumores T3-T4 del 90% y del 69%, respectivamente) y la afectación ganglionar locorregional (sensibilidad del 71% y especificidad del 67%).

En el caso de la neoplasia rectal, se recomienda una TC o resonancia magnética (RM) abdominal, siendo imprescindible añadir una RM pélvica con contraste<sup>35</sup>. Esta permite apreciar la extensión local del CCR, su relación con los esfínteres y es particularmente importante en las formas avanzadas para valorar las relaciones con otras estructuras pélvicas. De manera adicional, la RM hepática es un examen complementario de la TC para la detección de metástasis hepáticas en preparación de una cirugía radical<sup>33</sup>.

Además, como parte del estudio de extensión local, y concretamente para las lesiones precoces, se completará la estadificación preoperatoria con la realización de una ecografía endorrectal que permitirá valorar las capas del recto afectadas, así como la afectación ganglionar regional<sup>6,8</sup>.

#### 1.2.2.4. Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico definitivo del CCR requiere del análisis histopatológico del tumor, que permitirá además establecer el abordaje terapéutico adecuado para cada caso. Este se realiza sobre muestras de biopsia obtenidas mediante colonoscopia, y es ratificado con el examen del tumor una vez resecado quirúrgicamente.

De manera macroscópica, pueden tener distintas formas: exofítica (predominan en el colon derecho, tienden a crecer más en la luz y a extenderse a lo largo de la pared, especialmente en el ciego)<sup>19</sup>, ulcerada, infiltrante, anular o constrictiva (tumores del lado izquierdo, con imagen típica de “servilletero” o “corazón de manzana”)<sup>22</sup>.

El estudio histopatológico proporcionará información acerca del tipo histológico<sup>36</sup>:

- Bien diferenciado (G1): más del 95% del tumor está constituido por glándulas.
- Moderadamente diferenciado (G2): entre el 50-95% del tumor está constituido por glándulas.

## 1. Introducción

- Pobrementemente diferenciado (G3): del 5-49% del tumor constituido por glándulas.
- Indiferenciado: menos del 5% del tumor, considerándose un tumor maligno epitelial sin diferenciación glandular, escamosa ni neuroendocrina. Genéticamente son distintos y asociados con inestabilidad de microsatélites.

Las neoplasias más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Sus tipos histológicos se pueden resumir en<sup>36</sup>:

- Adenomas:
  - Tubular-veloso: >50% de componente veloso.
  - Túbulo-veloso: entre 25-50% de componente veloso.
- Carcinomas:
  - Adenocarcinoma convencional: constituye la forma habitual de neoplasia maligna del epitelio glandular colónico. Constituyen más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales.
  - Adenocarcinoma mucinoso: presenta en más del 50% de la lesión lagos de mucina extracelular. Se asocia con inestabilidad de microsatélites. Representa aproximadamente un 17% de los tumores.
  - Adenocarcinoma de células en anillo de sello: más del 50% de las células neoplásicas muestran mucina intracelular. Es una variedad poco frecuente, asociada principalmente a los CCR hereditarios no polipósicos.
  - Carcinoma adenoescamoso: con características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, que pueden presentarse en áreas separadas del mismo tumor o entremezcladas.
  - Carcinoma epidermoide: localizado en un 80% en la unión anorectal, donde existe epitelio escamoso. Se caracteriza por la extensión local y ganglionar.
  - Carcinoma medular: caracterizado por una sábana de células tumorales con núcleo vesicular, nucléolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeadas por infiltrado linfocitario intenso. Es una variedad rara, asociada a inestabilidad de microsatélites, pero con mejor pronóstico que el carcinoma indiferenciado.

- Carcinoma indiferenciado: tumor maligno que no posee ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial. Son tumores genéticamente distintos y se asocian típicamente a inestabilidad de microsatélites.

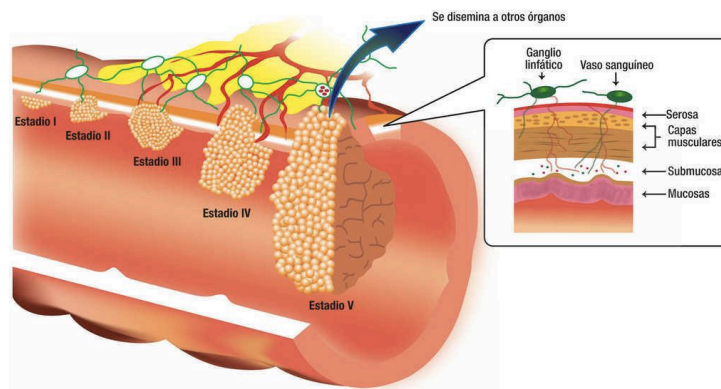
Otros aspectos histológicos, como el patrón de crecimiento (tubular vs. veloso) y el estudio de la posible infiltración vascular, linfática y perineural<sup>37</sup> deben ser también definidos.

### 1.2.3. Estadificación del cáncer colorrectal

Una vez establecido el diagnóstico, la estadificación clínico-patológica del CCR debe realizarse utilizando el actual sistema de clasificación por estadios TNM (*tumor-node-metastases*), introducido por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)<sup>38</sup>. Una estadificación precisa es imprescindible para tener una información pronóstica fiable y establecer un marco de referencia para definir unas recomendaciones terapéuticas estandarizadas para los tumores que presenten características similares.

Este sistema se basa en la observación de tres parámetros fundamentales: el tamaño y grado de penetración del tumor primario en la pared intestinal (T), el grado de afectación ganglionar (N) y la existencia de afectación a distancia (M)(Figura 2), que se combinan para formar una clasificación por estadios.

## 1. Introducción



**Figura 2. Crecimiento neoplásico en la luz intestinal.** Progresión tumoral del CCR y su correspondencia con el sistema de estadiaje TNM. Fuente<sup>39</sup>: Motta Ramírez A, Alonso Blancas E, Lozazo Dubernard G, Urbina de la Vega JF, Valenzuela Tamariz J. Evaluation of colorectal cancer by multidetector computed tomography. GAMO. 2011;5:252-64.

La 7ª edición de esta clasificación, propuesta en 2010, ha estado vigente hasta el 2016 y la agrupación de sus distintas variables da lugar a los estadios de CCR con pronóstico similar. Desde Octubre de 2016 ha entrado en vigor la 8ª edición en la que como cambios fundamentales se ha tenido en cuenta la modificación del grupo M1b (afectación metastásica de varios órganos o peritoneo) que pasa a incluir solo la afectación metastásica de varios órganos, y la creación del grupo M1c que incluye metástasis peritoneales con/sin afectación de otro órganos. Esta nueva subdivisión da lugar a la creación de un nuevo subestadio IVc<sup>38</sup>.

El estadio clínico (cTNM) se establece con toda la información obtenida de las pruebas diagnósticas previa al tratamiento. El estadio patológico (pTNM) se determina tras la intervención quirúrgica y se obtiene con el estudio anatomopatológico de la pieza obtenida. En los pacientes que reciben tratamiento sistémico preoperatorio se añade el prefijo “y” al estadio patológico (ypTNM). Por último rTNM se describe cuando existe recurrencia del tumor, tras una fase documentada libre de tumor después de la cirugía y X se indica cuando no se puede evaluar (Tx, Nx, Mx).

De forma resumida la agrupación por estadios comprende<sup>39</sup>:

- **Estadio 0 ó carcinoma in situ:** es la fase más temprana. Existe compromiso de la lámina propia sin diseminación a la capa muscular de la mucosa.

- Estadio I: el tumor afecta a la pared del colon sin traspasar la capa muscular. No existe afectación de ganglios linfáticos.
- Estadio II y III: son consideradas etapas intermedias, con la diferencia que en el estadio III existe afectación ganglionar locorregional.
- Estadio IV: el tumor se ha diseminado. Se añade la existencia de metástasis a distancia.

### 1.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El abordaje terapéutico de los pacientes con CCR requiere una evaluación detallada de todas las pruebas diagnósticas realizadas, considerándose la cirugía con intención radical, de forma aislada o combinada con tratamientos farmacológicos complementarios, el tratamiento por excelencia del CCR<sup>40-42</sup>. Este debe hacerse en el seno de grupos multidisciplinares que deberán analizar cada caso de manera individual y proponer el tratamiento adecuado para cada caso<sup>43</sup>.

#### 1.3.1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía del CCR sigue siendo la base terapéutica de esta enfermedad, siendo la única opción potencialmente curativa.

Merece prestar atención particular a la descripción de los conceptos de operabilidad, reseabilidad y radicalidad ya que, a menudo, surge cierta confusión sobre esta terminología<sup>40</sup>. La **operabilidad** se establece cuando el riesgo quirúrgico es asumible y se valora un procedimiento quirúrgico con intención curativa o paliativa (resectiva o derivativa). Diferente concepto es la **reseabilidad**. Un tumor reseable es aquel que se puede extirpar, ya sea con intención curativa o paliativa, mientras que un tumor irreseable es aquel que no puede ser resecado y en el que la cirugía se restringe a una laparotomía exploradora o a una derivación paliativa. La **radicalidad** de la resección quirúrgica, frecuentemente confundida con la reseabilidad, se define según la existencia o no de tumor residual, y se clasifica de la siguiente forma: R0 si no hay tumor residual, R1 si hay tumor residual microscópico y R2 si persiste tumor residual macroscópico.

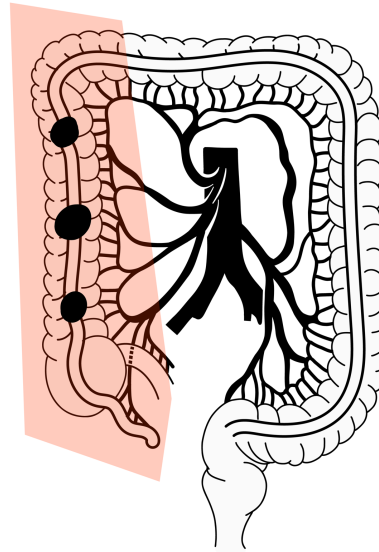
## 1. Introducción

Al plantearse el tratamiento, debemos considerar que aproximadamente el 75% de los casos en el momento del diagnóstico tendrán afectado tanto el colon como el territorio ganglionar. Por ello, cuando la intervención tiene intención curativa, deberá realizarse una resección completa del tumor primario, incluyendo la exéresis de todo el territorio de drenaje linfático con ligadura de los vasos en el origen, sin provocar diseminación tumoral y con la mejor calidad de vida para el paciente<sup>42</sup>. Para ello han de seguirse algunas directrices que han sido ampliamente estudiadas:

- La resección del tumor debe realizarse con adecuados márgenes para evitar la recidiva local, al menos 5 cm en cada extremo. El margen oncológico distal en el caso concreto del recto se acepta que sea de 1 cm, en pacientes tributarios de tratamiento neoadyuvante o de 3 cm en aquellos no tributarios del mismo, con lo que se consigue en la mayoría de los casos la preservación esfinteriana<sup>4,6,24,47</sup>.
- En todo caso, deberá asociarse linfadenectomía que incluya más de 12 ganglios linfáticos regionales para permitir así un estudio anatomopatológico completo y adecuado. Un meta-análisis realizado en 2019, en el que se incluyeron 291 estudios con un total de 90.274 pacientes con CCR<sup>45</sup>, concluye que el ratio de ganglios linfáticos (relación entre los ganglios infiltrados por tumor y el total de ganglios examinados) es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, siendo en la mayoría de los estudios un factor pronóstico más importante que el número de ganglios afectados.  
Asimismo, en tumores rectales es necesaria una escisión mesorrectal completa, ya que existe evidencia suficiente para afirmar que reduce la recurrencia local y aumenta la supervivencia<sup>44-48</sup>.
- Ante la sospecha de tumores con margen radial positivo (T4) debe realizarse una resección extendida, incluyendo los posibles órganos adyacentes afectados, que asegure una resección macroscópica completa (R0)<sup>4,47,49</sup>.

El tipo de cirugía del tumor primario dependerá de su localización. De forma algo genérica se describen en la literatura académica las siguientes técnicas<sup>50</sup>:

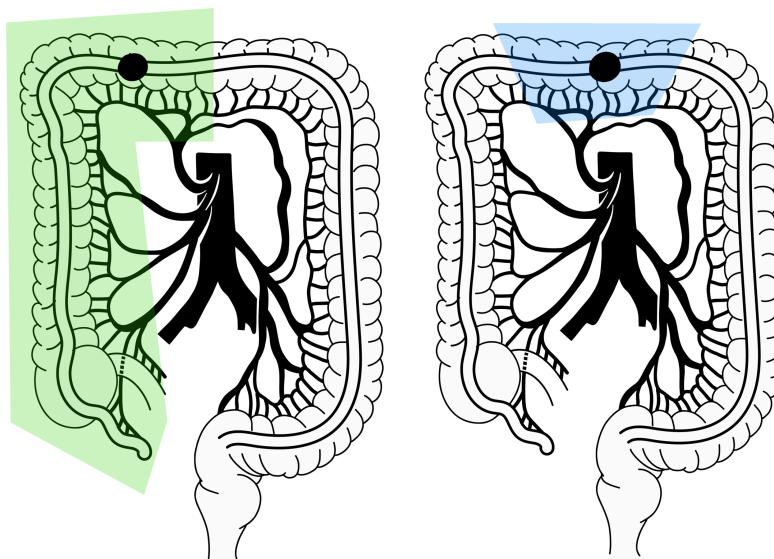
- Hemicolectomía derecha: se realizará en las lesiones que asientan desde el ciego hasta el ángulo hepático del colon (Figura 3A). Consiste en la extirpación del colon derecho, ligando los vasos ileocólicos y cólicos derechos en su salida de la arteria y vena mesentérica superior, y finalmente la rama derecha de la arteria cólica media en el origen.



**Figura 3. Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor.** A) *Hemicolectomía derecha en tumores localizados desde el ciego hasta el ángulo hepático del colon.*

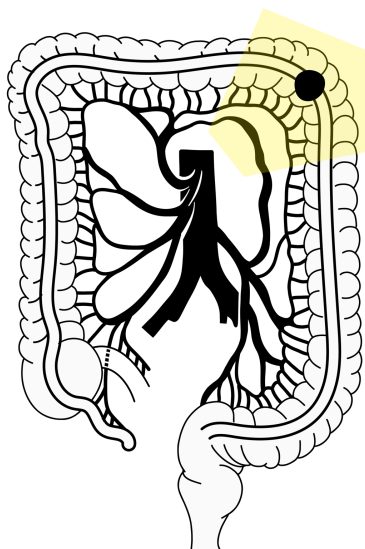
- Hemicolectomía derecha ampliada: se realizará en los tumores de la parte proximal y medial del colon transverso (Figura 3B). Se secciona en su origen la arteria cólica media en vecindad al páncreas. Al depender la irrigación distal de la arteria cólica izquierda a través de la arcada marginal, hay que comprobar su viabilidad en pacientes ancianos o con sospecha de obstrucción de la arteria mesentérica inferior. En los tumores que asientan en esta localización, se podría realizar una colectomía transversa<sup>51</sup> incluyendo las venas cólicas medias y el mesenterio asociado (Figura 3C), siempre y cuando se asegure una linfadenectomía adecuada y una anastomosis sin tensión.





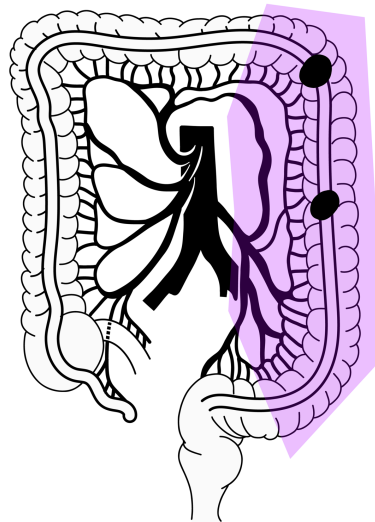
**Figura 3. Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor. B)** Hemicolectomía derecha ampliada en tumores de la parte proximal y medial del colon transverso. **C)** Colectomía transversa en tumores que asientan en la parte medial de colon transverso.

- Resección segmentaria para tumores de ángulo esplénico (Figura 3D). Este tipo de resección ha sido ampliamente debatido<sup>52</sup>. Se secciona el colon transverso a nivel distal y el colon descendente en su tercio proximal. Se ligan la rama izquierda de la arteria cólica media y la arteria cólica izquierda en su origen, incluyendo también la vena mesentérica inferior<sup>53</sup>.



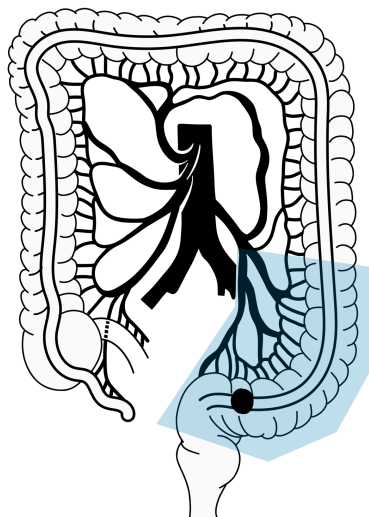
**Figura 3. Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor. D)** Resección segmentaria de ángulo esplénico para tumores que asientan en esta localización.

- Hemicolectomía izquierda: se realizará en tumores localizados desde la zona distal del colon transverso hasta el colon descendente (Figura 3E). Consiste en la extirpación de la parte distal del colon transverso hasta el colon descendente incluyendo la movilización completa del ángulo esplénico. Se liga la rama izquierda de la cólica media, la arteria cólica izquierda en su salida de la arteria mesentérica inferior y marginales así como la vena mesentérica inferior a este nivel.



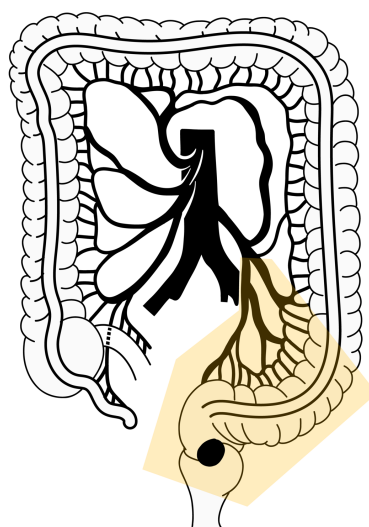
**Figura 3. Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor. E)** Hemicolectomía izquierda en tumores localizados en zona distal de colon transverso, ángulo esplénico y colon descendente.

- Sigmoidectomía: se indica en tumores localizados a nivel de sigma (Figura 3E). Se realizará la extirpación del colon desde 15 cm del margen anal hasta la parte fija del colon descendente. Se realiza ligadura en el origen de la arteria mesentérica inferior. Se valorará la necesidad de efectuar una liberación del ángulo esplénico del colon, no imprescindible, pero necesaria para evitar una posible tensión de la anastomosis planeada. En este caso, la vena mesentérica inferior será ligada y seccionada a nivel infrapancreático (Treitz).



**Figura 3. Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor. F) Sigmoidectomía en tumores que asientan sobre colon sigmoide.**

- Resección anterior de recto: indicada en tumores localizados a 15 cm o menos del margen anal (Figura 3G). Consiste en la extirpación de una parte del recto y mesorrecto. Conceptualmente, si la anastomosis se realiza por encima de la reflexión peritoneal se definió como resección anterior alta y si se realizó por debajo de dicha reflexión como resección anterior baja. Se valorará la necesidad de efectuar una liberación del ángulo esplénico del colon, de nuevo no imprescindible, pero necesaria para evitar la posible tensión de la anastomosis realizada. En este caso la vena mesentérica inferior será también ligada y seccionada a nivel infrapancreático.



**Figura 3. Tipo de resección quirúrgica empleada en tumores de CCR en función de la localización del tumor. G) Resección anterior de recto indicada en tumores localizados a 15 cm o menos del margen anal.**

- Amputación abdominoperineal: se indica en tumores de recto inferior que afectan esfínteres o en pacientes que presentan incontinencia previa. Consiste en la extirpación completa del recto y mesorrecto incluyendo el aparato esfinteriano.
- Colectomía subtotal: se realizará en caso de tumores sincrónicos en segmentos colónicos no adyacentes. Consiste en la extirpación de la mayor parte del colon, sacrificando ramas cólicas de vasos mesentéricos superiores y los vasos mesentéricos inferiores con anastomosis entre el íleon terminal y el colon sigmoide distal.
- Colectomía total: consiste en la extirpación de todo el colon ligando los vasos mesentéricos inferiores en su origen y pedículos vasculares cólicos correspondientes realizando anastomosis entre íleon terminal y recto.
- Procedimiento de Hartman: consiste en la resección del sigma y/o recto, cierre del muñón distal y, realización de colostomía terminal.

En aquellos casos avanzados donde una cirugía radical no es posible, se debería intentar una resección del tumor primario, pero si no es posible, se asegurará el tránsito intestinal mediante derivaciones (término anglosajón *bypass*) intestinales, colocación de endoprótesis autoexpansivas o colostomía<sup>20</sup>.

Tradicionalmente, estos procedimientos quirúrgicos se han realizado mediante resección convencional o abierta, utilizando la laparotomía para conseguir la resección deseada. Sin embargo, en las últimas décadas ha habido un avance importante en la práctica hacia la vía mínimamente invasiva. Distintos meta-análisis y estudios aleatorizados, demuestran que este abordaje, ya sea laparoscópico o, más recientemente mediante cirugía robótica, tiene resultados equiparables a la cirugía convencional tanto en calidad de la resección oncológica<sup>54-56</sup>, como en morbimortalidad<sup>57</sup> y supervivencia<sup>58,59</sup>. La menor exposición y manipulación visceral que conlleva, disminuye el trauma quirúrgico y conduce a una más temprana recuperación de la motilidad gastrointestinal. Todo ello se traduce en beneficios tales como un mejor control del dolor y el íleo postoperatorio, una recuperación postoperatoria más rápida y por consiguiente una menor estancia hospitalaria<sup>60-62</sup>.

## **Cirugía sobre la enfermedad metastásica**

En el caso de pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad, particularmente cuando presentan metástasis sincrónicas, la resección de éstas últimas supone un aumento de la supervivencia global a 5 años de entre 25 y 40%<sup>63</sup>.

Las metástasis a distancia se producen por vía hematógena y con mayor frecuencia al hígado, siendo las extraabdominales más frecuentes en el pulmón<sup>64</sup>. En este aspecto existen varias posibilidades en función de cada caso, desde cirugía sincrónica, o secuencial, o inicio de tratamiento quimioterápico y después cirugía o tratamiento radioquimioterápico y después cirugía.<sup>65,66</sup>

No obstante, no todos los pacientes son susceptibles de beneficiarse del tratamiento quirúrgico combinado, aplicable únicamente en aquellos sujetos que presenten buenas condiciones quirúrgicas con una expectativa de mortalidad durante la cirugía inferior al 5%. Además de la resección quirúrgica, otras terapias reconocidas y utilizadas sobre las metástasis hepáticas podrían ser la radiofrecuencia, radioembolización y la crioablación<sup>67,68</sup>, que permiten la destrucción de pequeñas metástasis, menores de 3-4cm o como forma de conseguir una resección completa asociada a cirugía.

En el caso de metástasis hepáticas o pulmonares, es necesario una resección completa de todas las lesiones, siempre que se pueda mantener una función adecuada del órgano para poder obtener unos resultados óptimos<sup>65,66,69</sup>.

El valor del trasplante hepático en pacientes afectados de metástasis de origen colorrectal está siendo objeto de intensos estudios clínicos protocolizados<sup>70</sup> en centros de referencia, pero ya es un hecho que no podemos obviar en esta introducción.

### 1.3.2. Tratamiento farmacológico

La terapia adyuvante es un tratamiento sistémico administrado de forma complementaria tras la resección del tumor primario, al margen de estadios muy iniciales, con el objetivo de reducir el riesgo de recidiva y mortalidad<sup>71</sup>.

La aplicación de tratamientos de quimioterapia (asociados o no a radioterapia) has sido especialmente beneficiosos para pacientes con neoplasias colorrectales en estadio localmente avanzado (III) y avanzado (IV). Las guías ESMO (*European Society of Medical Oncology*)<sup>7,8,33</sup> y las NCCN<sup>9,10</sup> sugieren que, en estadios localizados (II), la adyuvancia debería ser considerada en pacientes con buen performance estatus y que presenten factores de riesgo clínico-patológicos como: inadecuado mapeo linfático ( $\leq 12$  ganglios), lesiones T4, obstrucción o perforación tumoral, invasión perineural, invasión linfovascular o tumores pobremente diferenciados).

Para mejorar este tratamiento adyuvante, las investigaciones recientes se han centrado en nuevas formas de utilizar los agentes actualmente disponibles, en herramientas para definir mejor el pronóstico de cada paciente con el fin de adaptar el tratamiento y, no menos importante y mas vanguardista, en la elaboración de perfiles moleculares para identificar subgrupos específicos de pacientes con tumores que puedan beneficiarse de enfoques terapéuticos dirigidos<sup>72</sup>.

Es clave, por tanto, establecer criterios que permitan seleccionar aquellos enfermos que vayan a beneficiarse del tratamiento y ahorrar toxicidad a aquellos pacientes en los que no sea necesario.

La utilización de fármacos citotóxicos con actividad en CCR (como el 5-Fluoruracilo, las fluoropirimidinas orales, el Oxaliplatino y el Irinotecan), el descubrimiento de anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas oncogénicas específicas<sup>73</sup> (como el Cetuximab y el Bevacizumab) y el desarrollo de la inmunoterapia<sup>74,75</sup> (como el Pembrolizumab o el Nivolumab), junto con la posibilidad de realizar tratamientos multidiana en los que se combinan varios de

## 1. Introducción

estos fármacos a la vez, ha supuesto un gran avance en los últimos años con una mejora en la supervivencia y en la calidad de vida de los enfermos.

Además, y más concretamente en pacientes con cáncer de localización rectal, se recomienda que de forma previa a la cirugía el tumor sea sometido a un tratamiento de radioquimioterapia<sup>6,8</sup>. El objetivo será poder realizar una reducción tumoral y del estadio (términos anglosajones *downsizing* y *downstaging*) y así poder garantizar, por un lado, una cirugía menos invasiva que pueda valorar preservar los esfínteres, contribuyendo con ello a mejorar la calidad de vida de los pacientes; y por otro lado, sobretodo con los recientemente incorporados regímenes de neoadyuvancia total, un aumento de la supervivencia global y recidiva local<sup>76</sup>.

### 1.4. PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Tras la resección quirúrgica, la herramienta más poderosa para evaluar el pronóstico de la enfermedad es el análisis del espécimen resecado, que condicionará el estadio tumoral (pTNM)<sup>38,39</sup>.

Otras consideraciones importantes complementarias a la clasificación TNM, son: la invasión vascular y linfática, la invasión venosa extramural, la invasión perineural<sup>37</sup>, la inmunohistoquímica y la presencia de mutaciones de oncogenes como KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*), NRAS (*neuroblastoma ras viral oncogene homolog*) y BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*)<sup>77,78</sup>.

A pesar de que casi el 80% de los pacientes tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, se piensa que la presencia de micrometástasis es la causa de recidiva y de mortalidad en algunos pacientes<sup>72,78</sup>. Por ello, a pesar del potencial curativo de la cirugía y el tratamiento adyuvante, hasta un 40% de los pacientes que presentan con un estadio II o III, tendrán recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento primario<sup>28</sup>.

La tasa de supervivencia a los 5 años, dependerá fundamentalmente del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, siendo la principal causa

de mortalidad el desarrollo de metástasis a distancia<sup>46</sup>. Este hecho explica la variación que muestra la supervivencia, siendo del 90-93% en estadios iniciales, de un 71% en estadios localmente avanzados y de hasta un 8-13% en aquellos con enfermedad metastásica a distancia<sup>79,80</sup>. En estadios avanzados con enfermedad irreseccable, la supervivencia a los 5 años se encuentra por debajo del 5%<sup>71</sup>.

Por otro lado, los resultados a 10 años del ensayo clínico “*MR CLASSIC*”<sup>59</sup>, han mostrado una tasa importante de recidiva local en el cáncer de colon derecho del 14,7%, frente al 5,2% en el cáncer de colon izquierdo y al 9,9% en el recto. Posteriormente, un estudio llevado a cabo por Brungs et al.<sup>77</sup> sobre una cohorte de 9.509 pacientes, apoyó estos resultados y mostró la localización del tumor primario como un factor pronóstico independiente, con peores tasas de supervivencia global en tumores de colon derecho localmente avanzados. El estadio más avanzado al diagnóstico que presentan los tumores que asientan en esta localización, que algunos autores relacionan con la incidencia de neoplasias obstructivas a nivel distal<sup>21,22</sup>, se propone como uno de los múltiples factores que podrían explicar estas diferencias.

Por tanto, la identificación temprana de esta enfermedad avanzada podrá llegar a mejorar la supervivencia ya que nos permitiría establecer una estrategia terapéutica adecuada que optimice el pronóstico de los pacientes <sup>40,76,81</sup>.

Asimismo, la tasa de proliferación y agresividad tumoral son factores relacionados con una menor supervivencia de los pacientes. En consecuencia, las técnicas de imagen metabólicas, cuyos parámetros se relacionan con una mayor proliferación y agresividad biológica del tumor, representan una perspectiva prometedora para la medicina de precisión<sup>76</sup> y podrían ser un arma útil para la predicción de la evolución de la enfermedad.



## 1.5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La PET es una técnica de imagen no invasiva de medicina nuclear en la que se utilizan radiofármacos, que permiten obtener imágenes tomográficas de procesos bioquímicos “in vivo”<sup>82</sup>.

Los radiofármacos están formados por un fármaco transportador y un isótopo radioactivo. El isótopo radioactivo nos permite obtener la imagen y el fármaco transportador es la parte de la molécula a estudiar. En oncología el radiofármaco de uso más extendido es la <sup>18</sup>F-FDG principalmente por su mecanismo de acción basado en el metabolismo de la glucosa y de los últimos avances que facilitan su fabricación y distribución<sup>83,84</sup>.

La asociación del PET con la TC, que utiliza un haz de rayos X para producir imágenes anatómicas, nos permite valorar la distribución del radiotrazador en los tejidos y, por lo tanto, nos aportará información tanto funcional como anatómica necesaria para el correcto diagnóstico de lesiones tumorales<sup>85</sup>.

### FDG

La FDG es un análogo de la glucosa que, tras su administración por vía endovenosa, se fosforila en las células por la acción de la enzima hexoquinasa, quedando atrapada en el interior de la misma por lo que no sigue la vía glicolítica y, por lo tanto, no se metaboliza en el organismo<sup>81</sup>.

La valoración del metabolismo de la <sup>18</sup>F-FDG en las imágenes PET/TC se realiza habitualmente de forma visual y semicuantitativa. El análisis semicuantitativo está basado en índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso del paciente. El más utilizado es el SUV (*Standardized Uptake Value*)<sup>86,87</sup>, descrito por Haberkorn y se define como el cociente entre la concentración de <sup>18</sup>F-FDG en el tumor y la dosis inyectada, dividida por el peso corporal. Posteriormente, Kim y colaboradores propuso calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez del peso<sup>88</sup>.

La utilización de la 18F-FDG en oncología se fundamentará por consiguiente en el aumento de la glicólisis en las células tumorales en relación con el tejido normal sano adyacente, debido a tres factores: la sobreexpresión de transportadores de membrana para la glucosa (*Glucose Transporter* o GLUT)<sup>83</sup>, el aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glucolítica (hexoquinasa y piruvato deshidrogenasa entre otras)<sup>84</sup> y la degradación de la glucosa en las células tumorales mediante una vía anaeróbica de bajo rendimiento energético, donde se producen solo dos moléculas de ATP por molécula de glucosa debido a la mayor velocidad con que se obtiene la energía. Así pues, se ha demostrado que existe una relación directa entre el aumento de la tasa glucolítica, la tasa de proliferación o el crecimiento tumoral, la histología y el grado de malignidad<sup>89</sup>.

La heterogeneidad y la proporción de tejido neoplásico en la lesión son determinantes ya que condicionan la avidéz por el radiofármaco. Casi un 30% de la cuantificación metabólica de la 18F-FDG PET/TC puede corresponder a tejido tumoral inflamatorio o reactivo (tejido de granulación y macrófagos peritumorales), por lo cual los tumores más reactivos serán de más fácil detección por su mayor actividad metabólica<sup>90</sup>. Por este mismo motivo, las lesiones que se asocian a procesos inflamatorios locales pueden provocar detecciones falsamente positivas, conduciendo a errores de interpretación. Asimismo, es importante tener en cuenta la influencia que los niveles plasmáticos de glucosa e insulina tienen sobre la captación tumoral de 18F-FDG. El aumento de la glucemia se acompaña de una disminución de la captación tumoral del radiotrazador debido a que la hiperinsulinemia genera una competencia entre la glucosa y la 18F-FDG en las vías de transporte hacia el espacio intracelular, y como sustrato para la hexoquinasa<sup>84</sup>.

A causa de esta limitación, la EANM (*European Association of Nuclear Medicine*) 2.0<sup>91,92</sup> recomienda que los patrones de captación de FDG se deben correlacionar con los criterios morfológicos de la TC, el examen físico, datos de la historia clínica y otras técnicas de imagen que se hayan realizado y puedan ser útiles para la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, así como el uso de parámetros cuantitativos que ayuden a la interpretación<sup>93</sup>.

### 1.5.1. Situación actual de la 18F-FDG PET/TC en el cáncer colorrectal

Las principales aplicaciones clínicas de la 18F-FDG PET/TC se encuentran dentro del campo de la cardiología, neurología y, sobre todo, de la oncología, donde ha demostrado su mayor utilidad hasta el momento<sup>82-84</sup>.

Hasta la fecha, las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas no contemplan la utilización rutinaria de la 18F-FDG PET/TC en la estadificación preoperatoria de pacientes con neoplasia colorrectal<sup>4,6,7,33</sup>. Las guías de la ESMO aceptan su uso en la valoración de hallazgos indeterminados de la TC o la RM que pudiesen cambiar el manejo terapéutico del paciente (nivel de evidencia 2A, grado de recomendación A)<sup>4,7</sup>. También se indica, dada la información adicional que puede aportar, en los casos en que la imagen convencional muestre metástasis potencialmente resecables e interese excluir enfermedad en otras localizaciones que pudieran comprometer la estrategia terapéutica inicialmente planteada (nivel de evidencia 2A, grado de recomendación B)<sup>33</sup>. De forma adicional, se plantea su uso de forma conjunta con la TC y/o la RM para la estadificación inicial en el cáncer de recto, de pacientes en estadios II- III que presenten factores de riesgo de metástasis (valores extremadamente elevados de CEA o extensa invasión vascular extramural en la RM)<sup>7,8</sup>.

Las guías NCCN mantienen estas indicaciones y añaden su uso en la estadificación inicial en caso de pacientes con alergia a contrastes yodados o gadolinio<sup>4</sup>. Otro uso establecido es la indicación en casos seleccionados de pacientes candidatos a tratamiento radioguiado de lesiones hepáticas (ablación, radioembolización)<sup>8</sup>, donde se descartará enfermedad metastásica adicional.

Respecto a su utilidad en el seguimiento del CCR, y pese a la controversia generada en diversos estudios<sup>94,95</sup> en pacientes con enfermedad local/regional no metastásica (estadios II-III), existe consenso en la mayoría de no recomendar su uso de forma rutinaria para monitorizar la recurrencia de la enfermedad<sup>4,7</sup>. Sin embargo, plantean su utilización en pacientes en estadio IV a los que se les ha realizado tratamiento local de la enfermedad metastásica (ablación, radiofrecuencia), donde

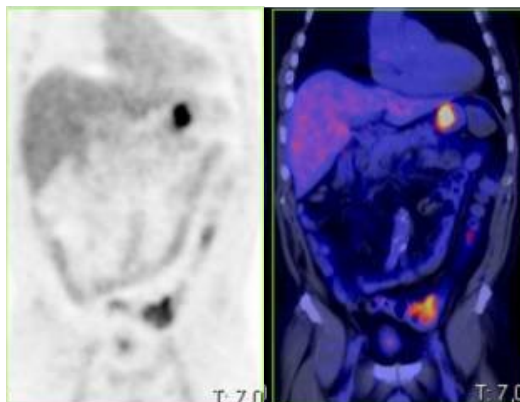
se valorará el grado de respuesta y se descartará la recidiva de la enfermedad<sup>4,96</sup>. Ante la sospecha clínica por elevación repetida de los valores de CEA en los que las pruebas de imagen son equívocas o negativas, existe un amplio acuerdo en cuanto al beneficio de la 18F-FDG PET/TC en el seguimiento de los pacientes con CCR tratado<sup>4,6,8</sup>. Pese a que la elevación del CEA es relativamente inespecífica, ya que hasta un 50% de los casos se debe a falsos positivos del marcador tumoral, obliga a descartar recidiva.

#### **1.5.1.1. Utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio del cáncer colorrectal y su valor pronóstico**

Pese al valor limitado que las guías de práctica clínica dan a la utilización preoperatoria de la 18F-FDG PET/TC, existen estudios que avalan su beneficio en este contexto, por lo que su uso continúa siendo motivo de investigación.

El mayor impacto clínico en la utilización de esta técnica de imagen reside en la posibilidad de evitar una cirugía innecesaria o de aumentar la extensión de la resección, especialmente debido a la capacidad de detectar lesiones adicionales no detectadas por otras técnicas de imagen convencionales.

Diversas publicaciones reportan altas tasas de modificación del tratamiento cuando la 18F-FDG PET/TC es usada en el proceso de estadificación preoperatoria de diversos tumores<sup>97</sup>. Adicionalmente, su uso ha demostrado generar un cambio en la decisión terapéutica en torno al 4,7-7,3% derivada de la detección de un segundo tumor primario<sup>98,99</sup> (Figura 4).



**Figura 4. Utilidad de la 18F-FDG PET/TC en la detección lesiones sincrónicas.** Imágenes de fusión. Paciente con diagnóstico de neoplasia de sigma con evidencia en la 18F-FDG PET/TC de extensión de una segunda captación localizada a nivel de cuerpo gástrico, de alto valor patológico. El estudio de verificación confirmó la existencia de un segundo tumor primario en cuerpo-antro gástrico. Imagen obtenida de uno de los pacientes del estudio, con autorización.

En este contexto, Daza et al.<sup>100</sup>, en un meta-análisis en el 2019 sobre el papel de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio de CCR metastásico potencialmente resecable, publicaron tasas de modificación de la estrategia terapéutica respecto a las pruebas de imagen convencional de hasta un 8%, en estudios aleatorizados.

En los últimos años diversas publicaciones sobre la 18F-FDG PET/TC en la estadificación inicial del CCR, defienden su uso ya que no solo aporta información anatómica al igual que el resto de pruebas del estudio de extensión, sino que, añade información molecular y funcional, tanto del tumor primario como de la afectación locorregional y lesiones metastásicas a distancia en una única exploración<sup>81</sup>.

La revisión sistemática realizada por Maffione et al.<sup>80</sup>, demostró la capacidad de la 18F-FDG PET/TC para la detección de afectación ganglionar locorregional con una sensibilidad y especificidad del 62% y 70% respectivamente. Además, demostró una mayor precisión diagnóstica a este respecto en comparación a la TC, con valores de 74% vs. 65%. En cuanto a la detección de metástasis a distancia, algunos artículos han demostrado la superioridad de la 18F-FDG PET/TC sobre la TC, con similar

sensibilidad (79%) pero mayor especificidad (94% vs. 87%) y precisión diagnóstica (93% vs 86%)<sup>80,101</sup>. Rodríguez-Fraile et al.<sup>28</sup> concluyen en otra revisión sistemática que la utilización de la 18F-FDG PET/TC en la estadificación inicial puede condicionar la migración del estadio hasta en un 24% de los casos.

En varios tumores sólidos<sup>102-104</sup>, el  $SUV_{max}$  parece ser un parámetro metabólico asociado a la carga tumoral y el grado de agresividad y, por tanto, puede aportar información pronóstica de la enfermedad. Sin embargo, los trabajos publicados a este respecto en el CCR han desvelado resultados heterogéneos<sup>76,104,105</sup>. En el trabajo de Shi et al.<sup>105</sup> se investigó la correlación entre el nivel de captación basal de 18F-FDG y la predicción de supervivencia global, estableciendo un punto de corte de  $SUV_{max}$  para predecir supervivencia en 11,85, con una sensibilidad del 73,3% y una especificidad del 75,3%. Por otra parte, el meta-análisis publicado por Yin et al.<sup>76</sup> sobre una cohorte de 1.325 pacientes descartó la capacidad predictiva del  $SUV_{max}$  tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad y libre de progresión tumoral.

Una relativa nueva indicación en la cual la 18F-FDG PET/TC puede proporcionar valor adicional en el pronóstico del CCR es la utilización de diversos parámetros metabólicos, como el  $SUV_{max}$ , para la obtención de biomarcadores de imagen que, a través del análisis bioinformático mediante inteligencia artificial o Deep learning, permitan crear algoritmos que ayuden a predecir de forma fiable la evolución de la enfermedad<sup>106-109</sup>. Este nuevo paradigma, conocido como radiómica, nos aportará información que nos permita avanzar hacia una medicina más personalizada<sup>81,110,111</sup>.



## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**





## 2. Justificación del trabajo

Un diagnóstico preciso guiado por pruebas de imagen, como parte integral del manejo preoperatorio del cáncer colorrectal<sup>7,10</sup>, desempeña un papel clave en la toma de decisiones terapéuticas, lo que conduce favorablemente a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad<sup>80</sup>.

La correcta localización preoperatoria del CCR juega un papel importante con vistas a una más adecuada planificación de la intervención quirúrgica<sup>59,112</sup>. La generalización del abordaje mínimamente invasivo en el tratamiento del CCR, junto a importantes ventajas, presenta el inconveniente de no permitir la palpación intraoperatoria del colon, que puede llegar a impedir la identificación del tumor si no conocemos previamente su correcta localización. La precisión de la colonoscopia, junto con el marcaje de la lesión, técnicas de referencia en las guías de práctica clínica<sup>4,7</sup> para la correcta localización tumoral, muestra resultados discordantes con porcentajes de ubicación errónea que oscilan entre el 9,5-15,4%<sup>5</sup>.

La alta prevalencia de lesiones obstructivas por CCR en nuestro medio,<sup>20,24</sup> hace que la exploración completa del colon en casos de colonoscopia incompleta adquiera un papel importante debido principalmente a dos motivos: el incremento de las neoplasias de colon derecho inadvertidas<sup>21,22</sup> y la detección de carcinomas de colon sincrónicos<sup>22-24</sup>.

De forma complementaria y no menos importante, un adecuado estudio de extensión que detecte enfermedad a distancia permite un mejor manejo terapéutico ya que consigue modificar la estrategia preoperatoria e intraoperatoria, indicar la necesidad de tratamiento adyuvante o excluir, si fuera necesario, la intervención quirúrgica del plan de actuación<sup>97,99,100</sup>.

El tejido tumoral presenta un aumento en la glicólisis, y en consecuencia aumenta la captación del radiotrazador FDG. Diversos trabajos correlacionan esta hipercaptación con una mayor proliferación y agresividad biológica del tumor, que se relaciona con una menor supervivencia, demostrando así su valor pronóstico<sup>103,104</sup>. Por consiguiente, proporciona información adicional sobre el

comportamiento biológico del tumor, que podría ser un dato añadido útil para predecir la evolución de la enfermedad<sup>106-109</sup>.

En relación con lo anteriormente descrito, la evaluación y el estadiaje preoperatorios deberían centrarse no sólo en técnicas que permitan decidir el manejo terapéutico y prever posibles modificaciones de la estrategia quirúrgica preoperatoria o intraoperatoria, sino también añadir una mejor evaluación pronóstica de la enfermedad.

Pese a que actualmente, las guías de práctica clínica solo aceptan la 18F-FDG PET/TC para casos muy seleccionados y no contemplan su utilización rutinaria<sup>4,6,7,33</sup>, diversos estudios han demostrado su utilidad en la estadificación preoperatoria del CCR<sup>97-99</sup> y en la predicción de supervivencia<sup>28,76,105</sup>.

En definitiva, la 18F-FDG PET/TC representa una técnica no invasiva que permite en una única exploración a la evaluación de la localización tumoral<sup>113</sup>, detección de enfermedad a distancia<sup>80,81,101</sup> y estimación preoperatoria del pronóstico de la enfermedad<sup>103-105</sup>.



### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### **3.1. HIPÓTESIS**

La utilización de la 18F-FDG PET/TC como parte del estudio preoperatorio de pacientes con diagnóstico de CCR puede ofrecernos ventajas e información complementaria relevante con respecto a las técnicas utilizadas tradicionalmente, que nos permita un manejo terapéutico optimizado de los pacientes y consecuentemente, mejorar los resultados oncológicos.

### **3.2. OBJETIVOS**

#### **3.2.1. Objetivo general**

Presentar la experiencia de nuestro centro en la utilización de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio del CCR.

#### **3.2.2. Objetivos específicos**

El objetivo general de este trabajo se subdividirá en cinco objetivos específicos:

- Evaluar la precisión de la 18F-FDG PET/TC en la localización del CCR comparada con las técnicas estandarizadas en las guías de práctica clínica y su implicación terapéutica. Se incluirá la detección de lesiones sincrónicas colónicas en casos de procedimientos endoscópicos incompletos.
- Evaluar el impacto de la 18F-FDG PET/TC en la detección de tumores sincrónicos extracolónicos (segundo tumor primario).
- Evaluar el impacto de la 18F-FDG PET/TC en la detección de enfermedad metastásica (locorregional y a distancia).
- Analizar la utilidad de la actividad metabólica del tumor en la predicción preoperatoria de recurrencia tumoral tras cirugía radical y su impacto en la supervivencia libre de enfermedad.





#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



#### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, realizado sobre una cohorte de pacientes consecutivos con diagnóstico histológico de CCR y sometidos a cirugía con intención curativa.

#### **4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se han analizado los datos correspondientes a pacientes intervenidos de forma programada en el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2017. El estudio se ha realizado en la Sección de Cirugía Colorrectal del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en colaboración con el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada.

##### **4.2.1. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión fueron: (a) pacientes con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal sometidos a cirugía electiva con intención curativa en el período de estudio propuesto; (b) pacientes con estudio por colonoscopia y 18F-FDG PET/TC como parte del estadiaje preoperatorio según protocolo hospitalario.

En el análisis de predicción de recurrencia y supervivencia libre de enfermedad, no se consideraron elegibles los pacientes a los que no se les pudo realizar finalmente una cirugía radical (concepto R0), dado que en estos casos no se puede hablar de recurrencia de la enfermedad sino de persistencia de la misma.

##### **4.2.2. Criterios de exclusión**

Se han excluido del estudio aquellos pacientes con las siguientes características: (1) colonoscopia y/o 18F-FDG PET/TC no realizados en nuestro centro; (2) pacientes diagnosticados de cáncer de recto y sometidos a tratamiento neoadyuvante; (3) pacientes con antecedente previos de neoplasia maligna.

### 4.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

#### 4.3.1. Flujo de pacientes

El flujo asistencial de los pacientes incluidos en el estudio se realizó en el marco de la Guía Clínica del Servicio Andaluz de Salud: “Proceso Asistencial Integrado Cáncer Colorrectal”<sup>114</sup>, vigente en el momento del estudio, en el que participan los siguientes Servicios del HUVN:

- Anatomía Patológica.
- Cirugía General y del Aparato Digestivo – Sección Cirugía Colorrectal.
- Aparato Digestivo.
- Medicina Nuclear.
- Oncología Médica.
- Oncología Radioterápica.
- Radiodiagnóstico.

De forma general, los pacientes fueron derivados desde su Centro de Salud por sospecha o certeza de CCR al Servicio de Digestivo del HUVN de Granada.

#### 4.3.2. Evaluación preoperatoria

Se inició con una historia clínica completa y detallada que recogía todos los antecedentes personales y familiares de los pacientes a tratar y que se complementó con un examen físico.

La localización anatómica del tumor fue codificada en ocho segmentos<sup>115</sup>: ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente, sigma y recto (Figura 5). Para el análisis comparativo, se realizó una subdivisión en: 1) colon derecho (ciego, colon ascendente, ángulo hepático y colon transverso); 2) colon izquierdo (flexura esplénica, colon descendente y sigma); 3) recto.

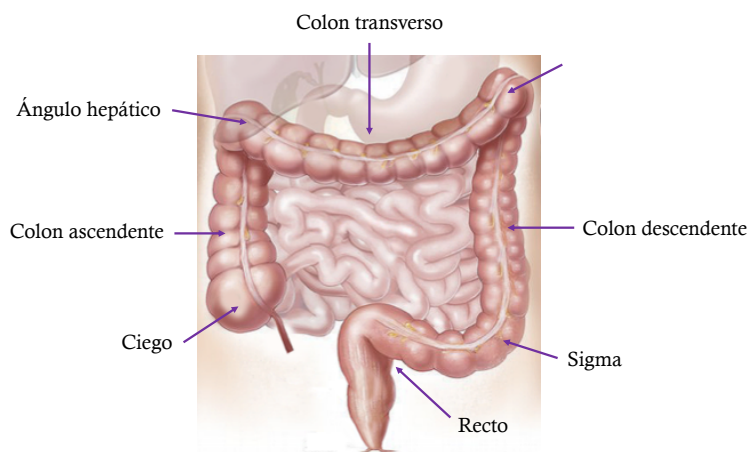


Figura 5. Segmentos anatómicos del colon.

#### 4.3.2.1. Colonoscopia óptica

La preparación del colon se realizó mediante una dieta baja en fibra durante las 48 horas previas al procedimiento. Asimismo se administraron vía oral dos sobres de una solución conformada con picosulfato de sodio y citrato de magnesio (Citrafleet®), el día previo, o entre 8 y 5 horas antes si la prueba se realizó por la tarde. Con cada sobre se indicó la ingesta de dos litros de líquidos claros.

La CO fue realizada por endoscopistas expertos utilizando un colonoscopio flexible e insuflación de dióxido de carbono bajo sedación<sup>118</sup>. Las lesiones sospechadas se biopsiaron, registrando su localización, y se valoraron histológicamente por patólogos experimentados con dedicación exclusiva al tracto digestivo.

La identificación de los diversos segmentos del colon se estableció acorde con las siguientes referencias – ciego: segmento limitado por la válvula ileocecal que incluye el orificio apendicular; colon ascendente: segmento localizado entre la válvula ileocecal y la sombra del ángulo hepático; colon transverso: entre la sombra del ángulo hepático y ángulo esplénico del colon con una disposición triangular de las haustras; colon descendente: segmento entre la flexura esplénica y los 40 cm del

margen anal (en retirada con el colonoscopio); colon sigmoide: segmento tortuoso entre los 40 y 50 cm desde el ano; recto: últimos 15 cm hasta el margen anal.

Se consideró tumor obstructivo, y por lo consiguiente procedimiento incompleto, aquel en el que el colonoscopio no pudo sobrepasar la lesión. Si el colonoscopio fue capaz de sobrepasarlo pero no alcanzó el ciego (intubación cecal) se consideró también incompleto.

De forma general, se realizó marcaje adicional tanto de las lesiones de pequeño tamaño (< 2 cm) como de aquellas localizadas en regiones anatómicas que pudieran implicar una modificación de la estrategia quirúrgica intraoperatoria. El tatuaje se efectuó adyacente a la lesión o a varios centímetros en sentido distal.

#### 4.3.2.2. 18F-FDG PET/TC

Siguiendo el protocolo específico vigente en nuestro centro, basado en la experiencia previa del grupo, respaldada por diversas publicaciones<sup>116,117</sup>, se empleó de forma sistemática la 18F-FDG PET/TC como parte del estudio de extensión.

#### **Protocolo de adquisición**

Según recomendaciones de la EANM (*European Association of Nuclear Medicine*)<sup>91,92</sup>, los pacientes no realizaron ejercicio físico en las horas previas al estudio nuclear, mantuvieron un ayuno de seis horas y una adecuada hidratación (un litro durante las dos horas previas a la inyección del radiotrazador fue lo indicado). Se determinó la glucemia, siendo recomendable la normalización de la misma mediante insulina de acción rápida por vía intravenosa cuando los niveles de glucosa fueron superiores a 150mg/mL.

El equipamiento utilizado fue una Cámara PET/TC Siemens Biograph 16, Knoxville, Tennessee, USA, con un campo de visión axial de 16,2 cm, un grosor de corte de 3 mm y un espaciado de píxeles de 5,4 mm en ambas direcciones. La TC se

#### 4. Material y métodos

encontraba equipada con un detector ultrarrápido electrónico (Pico3D) con una resolución espacial de aproximadamente 6 mm en el ancho a la mitad del máximo. A todos los pacientes se les administró una inyección intravenosa de 18F-FDG en función del peso corporal (oscilando entre 370 y 444MBq), junto con la infusión de unos 250 cc de suero salino para permitir la hidratación del paciente.

La adquisición de imágenes se realizó 50-60 minutos tras la inyección, tiempo necesario para una correcta metabolización de la 18F-FDG y captación por parte de las células tumorales. A todos los pacientes se les realizó una exploración corporal que incluía desde la base del cráneo hasta el tercio superior del muslo adquiriendo datos para este estudio de dos a cuatro minutos por paso de camilla.

Para la reconstrucción de los datos obtenidos se utilizó el método iterativo OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*), utilizando para ello dos iteraciones y ocho *subsets*. Las imágenes se reconstruyeron mediante un sistema de PACS (*Picture Archiving and Communication System*) en formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*).

#### **Análisis e interpretación de la imagen**

El análisis de la imagen constó de dos aspectos. En primer lugar, se realizó una valoración visual del estudio de cuerpo entero considerando como lesión todo aumento de la captación de 18F-FDG, en relación con el tejido circundante y/o región homóloga, que no fuera atribuible a hallazgos de carácter fisiológico. La visualización de las imágenes de fusión PET/TC permitió la correlación de los hallazgos funcionales con las alteraciones estructurales.

Las imágenes fueron evaluadas por dos médicos nucleares expertos, que no estaban ciegos a la información clínica disponible del paciente ni a los resultados de otros procedimientos diagnósticos que se hubieran realizado previamente. En caso de discordancia se llegó a una decisión de consenso y se realizó un informe único para cada paciente. Para ello se utilizó una estación de trabajo SIEMENS (*Syngo Multimodality Workplace vs2009A*, Siemens AG, Berlin).

Posteriormente, se delimitó manualmente un volumen de interés (VOI) sobre las lesiones de estudio, con márgenes necesarios para su completa inclusión, verificándolo en los tres planos del espacio (transaxial, coronal y sagital).

Se realizó una valoración semicuantitativa de las regiones de interés, midiendo el valor de la captación estándar  $SUV_{max}$  (Figura 6).

$$SUV_{max} = \frac{C_{PET}(T)}{\text{Dosis inyectada} / \text{peso del paciente}}$$

**Figura 6. Cálculo del índice  $SUV_{max}$ .**  $SUV_{max}$ : *maximum standardized uptake value*,  $C_{PET}(T)$ : dosis administrada corregida por desintegración/actividad del tumor.

El  $SUV_{max}$  se midió tanto en el tumor primario ( $SUV_{TUM}$ ), como en los hallazgos incidentales ( $SUV_{incidental}$ ), en la enfermedad ganglionar locorregional ( $SUV_G$ ) y en las metástasis a distancia ( $SUV_M$ ).

#### 4.3.2.3. Exploraciones complementarias empleadas en la estadificación a distancia

##### TC toraco-abdomino-pélvico con contraste intravenoso

Para el examen, el grosor de corte se estableció en 5 mm desde la muesca yugular hasta la sínfisis púbica. Se administró intravenosamente una sustancia radiopaca (Iomeron® 350, 120 ml) a una velocidad de flujo de 2,5/3,0 mL/s. El retardo del escaneo se estableció en 66-72 segundos, lo que resultó en un contrastado arterial y portal. Se evaluaron el tórax, todo el abdomen y la pelvis en busca de la presencia de un tumor primario, ganglios linfáticos regionales o intraabdominales y metástasis a distancia.

En todos los casos en los que se realizó la TC, esta se llevó a cabo previa a la realización de la  $^{18}F$ -FDG PET/TC, solicitada principalmente desde la unidad de endoscopias tras la realización de la colonoscopia de confirmación.



#### *4. Material y métodos*

Las imágenes fueron evaluadas por radiólogos especialistas en patología abdominal, que no estaban ciegos a la información clínica disponible del paciente ni a los resultados de otros procedimientos diagnósticos realizados previamente. Se registraron todas las imágenes sugerentes de lesiones y se recogieron datos sobre el número, localización y tipo de lesión sospechada (patología maligna -tumor primario, enfermedad metastásica, segundo tumor primario o patología benigna). Para caracterizar los ganglios linfáticos regionales se tuvo en cuenta el tamaño y la morfología pero no se cuantificó el número de lesiones ganglionares.

Los hallazgos fueron considerados como un resultado VP cuando el informe de la TC sugería que podría tratarse de una lesión maligna y se constató con los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC, del estudio anatomopatológico o del resto de métodos de confirmación previamente descritos. Si no se confirmaba la existencia de lesión maligna en la localización referida se consideró como FP. Cuando no se evidenciaron lesiones adicionales en la TC pero sí en la 18F-FDG PET/TC, verificado por biopsia o seguimiento clínico, se consideró como FN, tratándose de un VN si los hallazgos se ratificaron en la 18F-FDG PET/TC.

En el caso concreto de pacientes afectos de CCR de localización rectal, se realizó además una resonancia pélvica según guías de práctica clínica, apoyada por ecografía endorrectal en caso de lesiones precoces. Como avanzamos en los criterios de exclusión, los pacientes con neoplasias de recto que fueron sujetos a tratamiento neoadyuvante quedan excluidos del estudio de esta tesis doctoral. De ahí que obviemos, de forma sistemática, datos de resonancia pélvica o ecografía endorrectal en nuestra investigación. Los pacientes afectos de CCR de localización rectal que incluimos en esta Tesis, serán solo estudiados según los propios objetivos marcados con TC y CO (obviando así los resultados de la RM).

#### **4.3.3. Intervención quirúrgica**

Se definió cirugía con intención curativa como aquella en la que se buscaba lograr la reseccabilidad completa tanto del tumor primario y ganglios locorregionales como de la enfermedad sincrónica a distancia (cirugía radical R0). La intervención donde se consiguió alcanzar el objetivo propuesto se denominó cirugía radical, y por

tanto, potencialmente curativa. Aquella donde no se consiguió una radicalidad completa se denominó cirugía no curativa.

El procedimiento se realizó de forma programada por cirujanos acreditados y con dedicación exclusiva a cirugía colorrectal bajo anestesia general y profilaxis antibiótica y antitrombótica. En todos los casos se obtuvo con anterioridad el consentimiento informado verbal y escrito del paciente ([Anexo II](#)).

El abordaje, por cirugía abierta o laparoscópica, fue a criterio del cirujano responsable considerando las características del paciente y del tumor así como de su propia experiencia en cada una de las técnicas. Se revisó toda la cavidad abdominal para localizar lesiones no detectadas en las pruebas de imagen preoperatorias. En caso de lesiones no localizadas con anterioridad y que, por lo tanto, supusieron un cambio en la actitud quirúrgica planeada, se dejó constancia en la hoja operatoria.

La resección quirúrgica incluyó el segmento intestinal afecto junto a su drenaje linfático en función de la localización anatómica del tumor. Debido a la gran variabilidad en las técnicas, se describe la que el equipo consideró estándar y que se utilizó en la mayoría de los casos.

- Hemicolectomía derecha: se realizó en tumores localizados en ciego, colon ascendente y ángulo hepático ([Figura 3A](#)). Incluyó sección de las ramas arteriales ileocólica, cólica derecha y/o la rama derecha de la cólica media. Implicó la movilización del ángulo hepático del colon tras la exposición del retroperitoneo.
- Hemicolectomía derecha ampliada: se realizó en casos de tumores localizados en colon transversal ([Figura 3B](#)). Tuvo las mismas implicaciones que la técnica previa, añadiendo la sección de los vasos cólicos medios.
- Colectomía segmentaria: se llevó a cabo en casos de tumores de colon transversal o ángulo esplénico ([Figura 3C y 3D](#)), asegurando unos márgenes de resección y una linfadenectomía adecuados. En el colon transversal se

#### 4. Material y métodos

resecó el pedículo de los vasos cólicos medios y su mesenterio. En el ángulo esplénico implicó su movilización completa y la sección de los vasos cólicos izquierdos así como las ramas izquierdas de los vasos cólicos medios. Se incluye en estos casos la sección de la vena mesentérica inferior.

- Hemicolectomía izquierda: para tumores de ángulo esplénico o colon descendente (Figura 3E). Implicó la movilización completa del ángulo esplénico del colon. Incluyó la ligadura de la rama izquierda de la cólica media y cólica izquierda a su salida de la arteria mesentérica inferior y marginales. Se disecó la vena mesentérica inferior incluyendo la linfadenectomía de la misma. Esta técnica se realizó también para tumores de colon transverso adyacentes al ángulo esplénico.
- Sigmoidectomía: para tumores de colon sigmoide (Figura 3F). La arteria mesentérica inferior se ligó en el origen. La sección distal se realizó a nivel de recto superior. No se realizó movilización sistemática del ángulo esplénico salvo evidencia de tensión a nivel de la anastomosis, en cuyo caso la vena mesentérica inferior se ligó y seccionó a nivel infrapancreático (Treitz).
- Resección anterior: para tumores localizados a 15cm o menos del margen anal (Figura 3G). Se denominó alta o baja en función de la localización de la anastomosis respecto a la reflexión peritoneal: por encima-resección alta, por debajo-resección baja. En estos casos, la movilización del ángulo esplénico se realizó a criterio del cirujano, asociando en su caso la sección y ligadura de la vena mesentérica inferior a nivel infrapancreático. Se realizó escisión completa del mesorrecto en los tumores por debajo de los 10 cm del margen anal. En los tumores rectales de tercio superior, el mesorrecto se extirpó en al menos 5 cm bajo el margen distal del tumor.
- Tumores sincrónicos: en estos casos la indicación fue realizar una doble resección, o de forma alternativa una colectomía bien total o subtotal. La decisión dependió de la localización de las lesiones.

Ante pacientes con enfermedad metastásica a distancia resecable o neoplasias sincrónicas extracolónicas se realizó en todos los casos cirugía combinada con intención curativa (cirugía radical). Esta se realizó en el mismo acto quirúrgico en la

mayoría de lesiones intraabdominales (sincrónica) o en un segundo tiempo en caso de enfermedad extraabdominal (secuencial). El tipo y extensión de la intervención dependió de la localización de las lesiones.

#### 4.3.4. Estadificación de la enfermedad

Tras la extirpación de la pieza quirúrgica, se utilizó la clasificación pTNM de la AJCC (7ª edición)<sup>119</sup>, vigente en el momento del estudio para la estadificación de los pacientes, que sirvió de estándar de referencia en la afectación ganglionar y metastásica a distancia. Así determinamos el estatus T, N (metástasis ganglionares locorregionales) y M (metástasis a distancia) en base a la siguiente clasificación (Tabla 1).

#### 4. Material y métodos

<b>Tumor primario (T)</b>	
Tx	No se puede valorar el tumor primario.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade a través de la muscular propia hasta la subserosa, o hasta tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneales.
T4a	El tumor penetra la capa peritoneal visceral.
T4b	El tumor invade directamente otros órganos.
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
Nx:	Los ganglios no pueden ser valorados.
N0:	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos tumorales que afectan la serosa o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados, sin afectación ganglionar regional.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4 o 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
Mx	Las metástasis no pueden ser valoradas.
M0:	No existen metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis a distancia confinadas a un órgano (hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales).
M1b	Metástasis a distancia confinadas a más de un órgano o afectación peritoneal.

**Tabla 1. Clasificación del tumor según TNM 7ª edición de AJCC/UICC.** Invasión del tumor primario (T), de los ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis a distancia (M).

A efectos del estudio comparativo, la pN se agrupó en: positivo vs. negativo.

Del mismo modo y, en base a la anterior clasificación, determinamos el estadio de la AJCC (Tabla 2).

<b>Estadio</b>	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
IIIA	T1-2 N1/1c M0 T1 N2a M0
IIIB	T3-4a N1/1c M0 T2-3 N2a M0 T1-2 N2b M0
IIIC	T4a N2a M0 T3-4a N2b M0 T4b N1-2 M0
IVA	Cualquier T y N M1a
IVB	Cualquier T y N M1b

**Tabla 2. Estadio tumoral acorde a la 7ª edición TNM.**

#### **4.3.5. Precisión de la 18F-FDG PET/TC en la localización tumoral y cambio de estrategia quirúrgica asociado**

Para el análisis comparativo de la localización del tumor indicada en cada una de las pruebas complementarias realizadas, se tomó como estándar de referencia el hallazgo reflejado en la hoja operatoria, con el que se valoró el grado de desacuerdo de los estudios diagnósticos a este respecto.

Se valoró asimismo el cambio de estrategia derivado de la discordancia en la localización tumoral, considerando como estándar de referencia la técnica quirúrgica realizada en función de la ubicación objetivada en el intraoperatorio. Esta se comparó con la intervención propuesta al momento de la firma del consentimiento informado, recogida en el informe de consulta. Ante discordancia en el estudio preoperatorio, se dio valor a los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC tras la visualización de las imágenes por parte del cirujano responsable.

#### 4. Material y métodos

Se obtuvo resultado positivo cuando la localización indicada de forma aislada por la colonoscopia, el TC o la 18F-FDG PET/TC difirió respecto a la indicada como referencia y, de ello, derivó una modificación de la estrategia quirúrgica intraoperatoria (por ej. hemicolectomía derecha ampliada en lugar de hemicolectomía izquierda). El resultado fue negativo cuando de la discrepancia no derivó un cambio en la técnica quirúrgica (por ej. hemicolectomía derecha por tumor de colon ascendente en lugar de tumor de ciego).

##### **4.3.6. Precisión de la 18F-FDG PET/TC en la detección de lesiones sincrónicas extracolónicas y metástasis**

Se definió como hallazgo incidental<sup>120</sup> toda lesión con captación de 18F-FDG en una ubicación con baja probabilidad de estar relacionada con la neoplasia colorrectal pero que podría representar un hallazgo patológico (lesión sincrónica extracolónica). Se consideró como tumoral cuando el informe de la exploración lo indicaba de forma explícita, o bien señalaba la probable malignidad de una lesión que por sus características y localización podría corresponder a un segundo tumor primario. Del mismo modo, se consideró como captación benigna cuando el informe lo indicaba o bien señalaba la probable benignidad de la lesión por sus características.

Los métodos de confirmación aplicados para verificar los resultados de la 18F-FDG PET/TC fueron:

- Estudio anatomopatológico: obtención de la muestra mediante cirugía, biopsia o PAAF.
- Otros métodos diagnósticos de imagen convencionales (ecografía, TC, RM, mamografía).
- La realización de estudios complementarios adicionales: gastroscopia, broncoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- Seguimiento clínico de al menos 12 meses tras la detección de la captación. Se realizaron los estudios complementarios necesarios para el control de la lesión detectada.

De forma general, los acúmulos focales de 18F-FDG se consideraron como un resultado verdadero positivo (VP) cuando el informe de la 18F-FDG PET/TC sugería que podría tratarse de una lesión maligna y fue verificado con los hallazgos anatomopatológicos o del resto de métodos de confirmación detallados previamente. Si no se confirmaba la presencia de una lesión maligna en la localización sugerida se consideró como falso positivo (FP). Cuando la captación focal no fue informada como tumoral y esto se verificaba -por biopsia o seguimiento clínico- se consideró como verdadero negativo (VN), mientras que si durante el seguimiento clínico se detectaba lesión tumoral, se consideró como falso negativo (FN). La ausencia de acúmulos del radiofármaco en anomalías anatómicas observadas en la TC fue igualmente tenida en cuenta.

#### **4.3.7. Evaluación del impacto de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio de los pacientes**

Se consideró como impacto de la 18F-FDG PET/TC el beneficio que se obtuvo, derivado de la modificación en la localización tumoral y la detección de un segundo tumor primario y enfermedad metastásica a distancia no conocidos, sobre el manejo perioperatorio de los pacientes.

Para ello se analizó el cambio de estrategia terapéutica, consecuencia de los hallazgos discordantes entre la 18F-FDG PET/TC y las técnicas estandarizadas.

Posteriormente, se realizó una clasificación de dicho impacto, siguiendo las categorías descritas por Hicks et al.<sup>121,122</sup>, como impacto alto, moderado, bajo o sin impacto. La [Tabla 3](#) presenta esta clasificación. Se analizó la información adicional aportada respecto a las técnicas convencionales en lo relativo a la localización tumoral (comparado con la combinación de TC y colonoscopia) y detección de lesiones sincrónicas extracolónicas y enfermedad metastásica (comparado con TC).

Cuando el resultado de la 18F-FDG PET/TC modificó la modalidad de tratamiento (por ej. necesidad de realizar tratamiento combinado adicional debido al hallazgo de tumores sincrónicos o enfermedad metastásica, no detectados



#### 4. Material y métodos

mediante las técnicas convencionales) el impacto se consideró **alto**. Cuando un resultado patológico en la prueba de imagen convencional no se ratificó mediante 18F-FDG PET/TC (FP), verificado por los métodos de confirmación previamente descritos, se juzgó como impacto alto de la prueba metabólica (modificó la intención de tratamiento). Se consideró como impacto **moderado** cuando se modificó el método pero no la modalidad ni la intención de tratamiento (por ej. modificación del procedimiento quirúrgico debida a una localización incorrecta del tumor primario). Se consideró como impacto **bajo** cuando no fue necesario realizar ningún cambio en el manejo de los pacientes al obtener los resultados de la 18F-FDG PET/TC (por ej. no necesidad de modificar el procedimiento quirúrgico en casos de discrepancia en la localización del tumor primario, o casos en los que los hallazgos verificaron lo observado en las pruebas convencionales). La aportación de la 18F-FDG PET/TC se consideró como **sin impacto** cuando toda la información disponible llevó a descartar como apropiados los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC, clasificando dicha información como equívoca (localización tumoral errónea o FN y FP en estudio de extensión). En estos casos, la 18F-FDG PET/TC no fue tomada en cuenta para decidir la conducta terapéutica.

Tipo de impacto	Acciones
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cuando se modificó la <i>modalidad</i> de tratamiento (necesidad de realizar tratamiento combinado adicional ante hallazgos no sospechados).</li> <li>○ Cuando un resultado negativo en la 18F-FDG PET/TC indujo un cambio de tratamiento combinado a abstención terapéutica (se modificó la <i>intención</i> de tratamiento).</li> </ul>
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cuando se alteró el <i>método</i> de aplicación de tratamiento pero no la modalidad (modificación del procedimiento quirúrgico inicialmente planteado sobre el tumor primario).</li> </ul>
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cuando los resultados de la 18F-FDG PET/TC no indicaron la necesidad de realizar ningún cambio respecto al planteamiento inicial.</li> </ul>
Sin impacto	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cuando toda la información disponible llevó a clasificar como inapropiada la información suministrada por la 18F-FDG PET/TC.</li> </ul>

**Tabla 3. Clasificación del impacto de la 18F-FDG PET/TC en el manejo perioperatorio de pacientes respecto a la información suministrada por las pruebas convencionales.** Clasificación del impacto descrita por Hicks et al.<sup>121,122</sup>, modificada por Delgado Bolton Tesis Doctoral TOD<sup>123</sup> y Fierro Alanis<sup>124</sup> Tesis doctoral planificación de Radioterapia; y adaptada para pacientes con cáncer colorrectal potencialmente resecable.

#### 4.3.8. Seguimiento y definición de variables

Tras la cirugía, los pacientes con tumores en estadios avanzados (III, IV) o aquellos en estadio inicial con factores de riesgo (II), fueron propuestos para tratamiento adyuvante. El seguimiento tras el alta hospitalaria se llevó a cabo por la unidad de Cirugía Colorrectal junto con el servicio de Oncología Médica. Durante estas visitas se realizaron la exploración física y estudios complementarios establecidos en el protocolo del CCR vigente en el centro:

- Seguimiento regular con CEA cada tres meses durante dos años y luego cada 6 meses hasta el quinto año.
- Ecografía abdominal /TC abdomino-pélvico cada seis meses durante dos años y luego anual hasta el quinto año.
- Colonoscopia al año de la cirugía. En caso de que no se hubiera podido realizar una CO completa previa a la intervención, se realizó a los 3-6 meses tras la cirugía. La segunda CO se realizó a los tres años tras la primera salvo hallazgos patológicos.

#### *4. Material y métodos*

- Rectoscopia cada 6 meses en el caso del cáncer de recto.

La recogida de datos sobre la evolución de los pacientes finalizó en noviembre de 2022, lo que permitió tener el máximo número posible de pacientes con seguimiento a largo plazo.

Los datos referentes al seguimiento se obtuvieron principalmente de los informes de consulta de oncología médica o de la unidad de cirugía colorrectal. En lo referente a la fecha de recurrencia se consideró aquella en la que se realizó el estudio de imagen, en la mayoría de los casos 18F-FDG PET/TC o TC con contraste intravenoso, en el que se constató la presencia de la misma. Para establecer el estado actual en los pacientes que no estuvieran acudiendo a sus consultas de seguimiento sin constancia de su deceso en la historia clínica, se recurrió a la información facilitada por el programa electrónico de atención primaria.

La recurrencia (o recidiva) se definió como la reaparición de la enfermedad tumoral tras cirugía radical durante el periodo de seguimiento, confirmada mediante estudio histopatológico o hallazgos inequívocos en las pruebas de imagen realizadas. Se denominó precoz cuando tuvo lugar durante el primer año tras la cirugía y tardía cuando se diagnosticó posteriormente al año de la intervención. Se consideró persistencia en los casos en los que no se logró una resección completa, ya sea del tumor primario o de la enfermedad metastásica (cirugía no curativa). Estos casos no se incluyeron en el análisis de recidiva.

La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha del fallecimiento por cualquier causa, la supervivencia cáncer específica (SCE) se midió desde la fecha de la intervención hasta la fecha del fallecimiento por recaída o progresión tumoral. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo transcurrido desde la cirugía oncológica hasta el evento, definido como recidiva locorregional o a distancia, neoplasia metacrónica o muerte.

#### 4.4. VARIABLES ANALIZADAS

##### 4.4.1. Demográficas

- ◇ Edad.
- ◇ Género.
- ◇ Historia familiar y personal de neoplasia: si vs. no.

##### 4.4.2. Variables de etiología y diagnóstico

- ◇ Sintomatología de debut (detallada).
- ◇ Colonoscopia:
  - No realizada vs. realizada completa vs. realizada incompleta.
  - Localización del tumor (detallada).
- ◇ TC pre-cirugía:
  - Realizado vs. no realizado.
  - Localización del tumor (detallada).
  - Afectación ganglionar locorregional: si vs. no.
  - Enfermedad metastásica: si vs. no, localización (detallada).
- ◇ Hallazgos 18-FDG PET/TC:
  - Localización del tumor (detallada).
  - Detección de enfermedad metastásica: si vs. no, localización (detallada).
  - Identificación de incidentalomas: lesiones tumorales vs. no tumorales, localización (detallada).
- ◇ SUV<sub>max</sub> de la captación identificada (valor numérico).
- ◇ Tipo de intervención quirúrgica propuesta según hallazgos del estudio preoperatorio: detallada.

##### 4.4.3. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica

- ◇ Fecha de la intervención quirúrgica.
- ◇ Tipo de intervención quirúrgica (detallada) <sup>1</sup>
- ◇ Tipo de resección:
  - Radical: ausencia de tumor residual.
  - No radical: tumor residual macroscópico.

---

<sup>1</sup> Los datos de la cirugía realizada se obtuvieron de las hojas de intervención quirúrgica.

#### 4. Material y métodos

- ◇ Tipo de abordaje (laparotomía vs. laparoscopia).
- ◇ Localización del tumor (detallada)<sup>2</sup>
- ◇ Discordancia entre la localización de la colonoscopia y la hoja operatoria: si vs. no.
- ◇ Discordancia entre la localización de la 18F-FDG PET/TC y la hoja operatoria: si vs. no.
- ◇ Discordancia entre la localización de la TC y la hoja operatoria: si vs. no.
- ◇ Localización y cirugía de las lesiones metastásicas (detallada).
- ◇ Cirugía del incidentaloma (detallada).
- ◇ Tipo de impacto generado por la 18F-FDG PET/TC: alto vs. moderado vs. bajo vs. no impacto.

##### 4.4.4. Características histopatológicas del tumor<sup>3</sup>

- ◇ Número de ganglios aislados y número de ganglios afectos.
- ◇ Tamaño tumoral (centímetros).
- ◇ Grado de diferenciación tumoral: pobremente diferenciado vs. moderadamente diferenciado vs. bien diferenciado.
- ◇ Estadificación pT
- ◇ Estadificación pN
- ◇ Estadificación pM
- ◇ Estadificación pTNM

##### 4.4.5. Variables temporales y de evolución de la enfermedad

- ◇ Mortalidad perioperatoria (si vs. no).
- ◇ Tratamiento farmacológico:
  - Si (neoadyuvancia vs. adyuvancia) vs. no.
- ◇ Aparición de recidiva:
  - Si vs. no.
  - Fecha del evento.
  - Tipo de recidiva: locorregional vs. distancia.

---

<sup>2</sup> Los datos de la localización tumoral definitiva se obtuvieron de las hojas de intervención quirúrgica.

<sup>3</sup> Los datos de la pieza quirúrgica se obtuvieron de los informes de anatomía patológica.

precoz vs. tardía.

- ◇ Estado al final del estudio:
  - Vivo: fecha de último seguimiento.  
Estado sano vs. enfermo.

#### **4.5. RECOGIDA DE DATOS**

Los datos de los pacientes fueron obtenidos de las historias clínicas digitalizadas y recogidos en una hoja de datos del programa SPSS ©, diseñada específicamente para el presente estudio y codificada para proteger la identidad de los participantes.

#### **4.6. TAMAÑO MUESTRAL**

La muestra de estudio comprendió finalmente 434 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal sometidos a cirugía con intención curativa en el periodo de estudio propuesto.

#### **4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para analizar si las variables siguen una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables cuantitativas según su mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables cualitativas se expresaron con su frecuencia absoluta y porcentajes.

El estudio de concordancia entre la 18F-FDG PET/TC, TC y la colonoscopia para la localización anatómica del tumor registrada en la hoja operatoria, considerada como estándar de referencia, fue analizado con el coeficiente de kappa de Cohen ( $k$ ) con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95%.

La evaluación de la validez de las pruebas de imagen se realizó siguiendo los criterios de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) descritos por Sackett et al<sup>125</sup>. Así pues valoramos la capacidad de las pruebas para diferenciar pacientes con o sin la patología a estudio mediante los valores de sensibilidad, especificidad, valor

#### 4. Material y métodos

predictivo positivo y negativo, tomando los datos obtenidos de los estándares de referencia. La sensibilidad (S) es la proporción de pacientes afectados de la patología estudiada que da resultados positivos en la prueba. La especificidad (E) es la proporción de pacientes que no padecen la patología y en los que la prueba ha sido negativa. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de no tener la enfermedad en una paciente con un resultado negativo en la prueba. El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad en una paciente con un resultado positivo de la prueba. La exactitud diagnóstica es la proporción de diagnósticos correctos en la serie global (VP+VN).

Las diferencias para variables de interés entre grupos de comparación se realizaron mediante el test chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en caso de variables cualitativas. Para variables no adaptadas a una distribución normal se aplicaron test no paramétricos (U de Mann-Whitney, test de Kruskal-Wallis). Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa. Se realizó un análisis multivariante mediante modelos de regresión logística para detectar factores predictores independientes, a partir de las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariante. Para cada una de las variables del modelo final, se calcularon las *Odds ratio* (OR) y su IC al 95%. El método de selección de variables ha sido por pasos sucesivos hacia atrás (*backward stepwise selection*).

Para valorar la capacidad predictiva del SUV<sub>TUM</sub> en la recurrencia tumoral, se calculó el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic, AUROC*), y su intervalo de confianza al 95% para ambos grupos de pacientes. Con este análisis, se determinará el punto de corte con el índice de Youden ( $J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1$ ) con el valor de sensibilidad y especificidad máxima conjunta.

Para la realización del análisis de supervivencia, se estimaron curvas mediante el método de Kaplan-Meier. Todos los individuos “censurados” en nuestro estudio se produjeron por llegar al final del período de seguimiento sin presentar el desenlace. Asumiendo riesgos proporcionales, se compararon las curvas de supervivencia mediante el test no paramétrico de log-rank (Mantel-Cox).

Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS, Armonk, NY).

#### 4.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizó de acuerdo al cumplimiento exhaustivo de todos los requisitos ético-legales en vigor, de conformidad con la Declaración de Helsinki - Principios Éticos para la Investigación Médica Incluyendo Humanos, versión Fortaleza 2013, coherentes con la guía de Buena Práctica Clínica (BCP) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), y la legislación vigente.

El estudio contó con el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación (CEI) Provincial de Granada ([Anexo III](#)) y se adhiere a las guías STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>126</sup> establecidas para este tipo de estudios.

La identidad de los pacientes permaneció oculta durante todo el proceso de recogida y análisis de datos, identificando cada caso mediante una clave alfanumérica, que se adaptó a lo regulado en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales. Igualmente destacar que la información con la que se trabajó fue generada en la práctica asistencial y, por ello, sometida a las mismas normas de confidencialidad aplicables a las fuentes de las que procede.

El presente estudio surgió en el marco de una línea propia de estudio multidisciplinar en CCR de nuestro centro, es por tanto una iniciativa independiente de los investigadores responsables y el caso concreto estudiado en esta Tesis Doctoral, no ha contado con financiación específica. No se contempló ningún tipo de remuneración económica para los pacientes o los investigadores, ni los datos del registro tuvieron coste asociado. No se añadió ningún riesgo potencial para el paciente, ya que se desarrolló sin interferir en su proceso asistencial habitual.



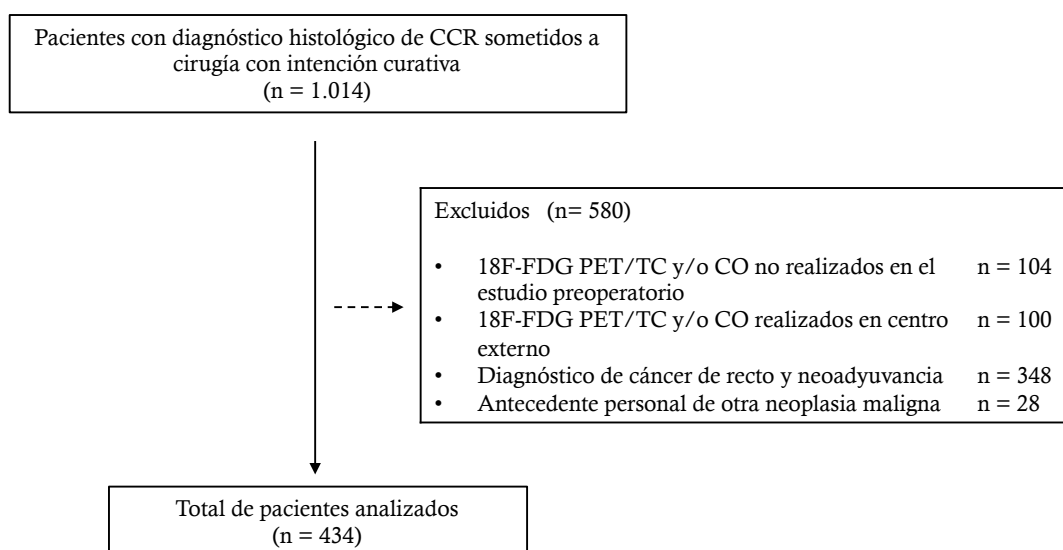


## **5. RESULTADOS**



### 5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el período de reclutamiento (enero de 2012 a diciembre de 2017), 1.014 pacientes fueron sometidos a cirugía con intención curativa. De ellos, 580 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios necesarios. El grupo de estudio quedó compuesto por 434 casos analizados (Figura 7).



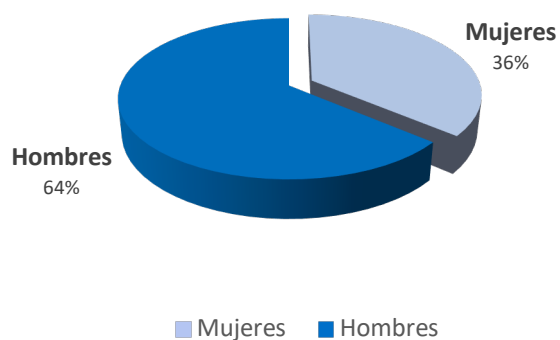
**Figura 7. Diagrama del proceso de selección de los pacientes componentes del estudio.** CCR: cáncer colorrectal; 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; CO: colonoscopia óptica.

#### 5.1.1. Características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas

##### Edad y Sexo

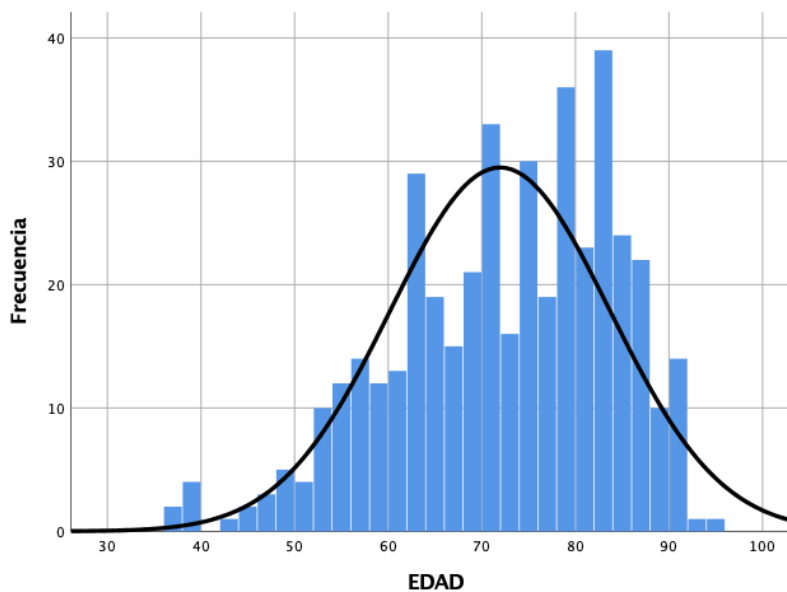
La población de estudio se constituyó por 277 hombres (63,8%) y 157 mujeres (36,2%)(Figura 8).

## 5. Resultados



**Figura 8. Distribución de la muestra por sexo.**

La edad mediana al diagnóstico fue de 74 años (RI=63-82). En la [Figura 9](#) se muestra la distribución de la población por edad en decenios.



**Figura 9. Distribución de la población por decenios de edad.**

### Presentación clínica

En 420 pacientes (96,7%) la CO fue solicitada por clínica sospechosa de CCR, y solamente en 14 casos (3,2%) fue indicada por otras razones, en ausencia de síntomas específicos.

El principal motivo de consulta en nuestra población de estudio fue la anemia ferropénica, que se presentó en el 25,6% de los casos, seguido del dolor abdominal en el 25,1% , la rectorragia en el 17,5%, las alteraciones del ritmo intestinal en el 15,9% y el síndrome constitucional en el 10.4% (Tabla 4).

Presentación clínica	Pacientes	
	Número	%
Anemia ferropénica	111	25,6
Dolor abdominal	109	25,1
Rectorragia	76	17,5
Alteración tránsito intestinal	69	15,9
Síndrome constitucional	45	10,4
Síntomas inespecíficos	24	5,5

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas como debut de la enfermedad.**

El 12,6% de los pacientes (55 casos) refirieron neoplasias de origen colorrectal entre sus antecedentes familiares.

### Diagnóstico preoperatorio

Se realizaron un total de 434 CO de las cuales 138 fueron incompletas (31,8%), atribuido a neoplasias obstructivas (95%) o a una preparación colónica inadecuada (5%) (Figura 10).

## 5. Resultados

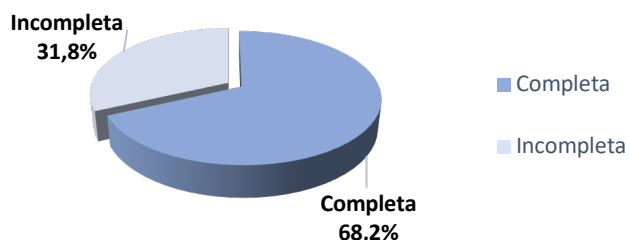


Figura 10. Colonoscopias realizadas.

En 195 pacientes (44,9%) el estudio de extensión se realizó de forma añadida a la 18F-FDG PET/TC con una TC toraco-abdomino-pélvica con contraste intravenoso.

### Características clinicopatológicas

Un total de 60 pacientes (13,8%) presentaron enfermedad metastásica sincrónica, diseminada al hígado (68,3%), pulmón (21,6%) y peritoneo (10%) (Figura 11).

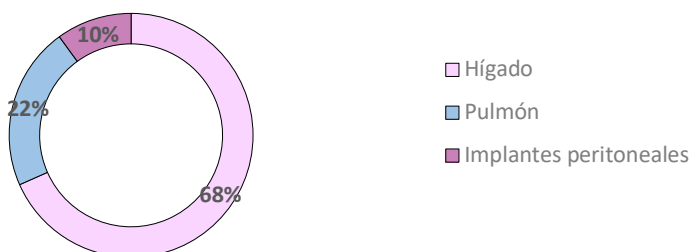


Figura 11. Distribución de la enfermedad metastásica.

En relación a la clasificación en estadios de acuerdo a la 7ª edición de la AJCC, 94 pacientes (21,7%) fueron clasificados como estadio I, 145 pacientes (33,4%) como estadio II, 135 pacientes (31,1%) como estadio III y 60 pacientes (13,8%) como estadio IV.

El resto de variables clinicopatológicas de la población de estudio pueden visualizarse en la [Tabla 5](#).

	Pacientes
Localización intraoperatoria del tumor	
Recto	26 (5,9)
Sigma	168 (38,7)
Colon descendente	19 (4,3)
Ángulo esplénico	15 (3,4)
Colon transverso	19 (4,4)
Ángulo hepático	35 (8,1)
Colon ascendente	68 (15,7)
Ciego	59 (13,6)
Neoplasias sincrónicas	25 (5,7)
Grado de diferenciación	
Bien diferenciado	64 (14,7)
Moderadamente diferenciado	345 (79,5)
Pobrementemente diferenciado	25 (5,7)
pT, AJCC	
T1	23 (5,2)
T2	88 (20,2)
T3	294 (67,7)
T4a	21 (4,8)
T4b	3 (0,7)
Número de ganglios resecaados	14 [11-19]
Número de ganglios afectos	1 [0-3]
pN, AJCC	
N0	261 (60,1)
N1a	46 (10,6)
N1b	61 (14)
N2a	44 (10,1)
N2b	17 (3,9)
Tamaño tumoral (cm)	5,4 [2,9-6,8]
SUV <sub>TUM</sub>	14,6 [10,7-20,5]
SUV <sub>incidental</sub>	5,5 [3,6-7,8]
SUV <sub>G</sub>	5,4 [3,2-7,2]
SUV <sub>M</sub>	6,7 [3,4-9,9]

**Tabla 5. Variables histopatológicas y hallazgos relacionados con el estadio clínico de los pacientes.** Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]; pT: estatus T (grado de infiltración de la pared intestinal); pN: estatus N (afectación ganglionar locorregional); AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; SUV<sub>TUM</sub>: *maximum Standard Uptake Value* del tumor primario; SUV<sub>incidental</sub>: *maximum Standard Uptake Value* del hallazgo incidental; SUV<sub>G</sub>: *maximum Standard Uptake Value* de la enfermedad ganglionar locorregional; SUV<sub>M</sub>: *maximum Standard Uptake Value* de las metástasis a distancia.



### Tratamiento quirúrgico

En el 92,8% de los pacientes (n=403) se logró realizar una cirugía radical que permitió alcanzar una resección completa R0 siendo, por tanto, potencialmente curativa. El 7,1% (n=31) fueron sometidos a cirugía no curativa (paliativa): 10 casos debido al hallazgo intraoperatorio de lesiones no filiadas en el estudio de extensión (metástasis hepáticas múltiples bilobares < 1cm e implantes de carcinomatosis peritoneal) y 21 casos debido al hallazgo de enfermedad metastásica más evolucionada de lo indicado en el estudio de extensión (implantes de carcinomatosis peritoneal, metástasis hepáticas múltiples bilobares, ganglionares retroperitoneales). En estos casos se indicó la actuación sobre el tumor primario dada la presencia de sintomatología florida que no pudo ser paliada con tratamiento médico ni endoscópico, realizando en 16 casos cirugía resectiva del tumor primario y en los cinco casos restantes, cirugía derivativa.

El tipo de cirugía realizado, bien con abordaje convencional o laparoscópico, dependiendo de la localización tumoral queda reflejado en la [Tabla 6](#).

Cirugía realizada	Pacientes	
	Número	%
Resección anterior de recto	26	5,9
Sigmoidectomía	168	38,7
Hemicolectomía izquierda	25	5,7
Resección segmentaria	15	3,4
Hemicolectomía derecha ampliada	21	4,8
Hemicolectomía derecha	154	35,5
Colectomía total/subtotal	8	1,8
Doble resección	17	3,2

**Tabla 6. Tipo de intervención quirúrgica realizada sobre el tumor primario.**

En 29 casos (58%) se llevó a cabo cirugía combinada de las metástasis. En 13 pacientes (44,8%) se realizaron lobectomías para el control de las lesiones pulmonares, todas ellas de forma secuencial tras la cirugía del tumor primario y previo al tratamiento adyuvante. En 16 pacientes (55,2%) con metástasis hepáticas

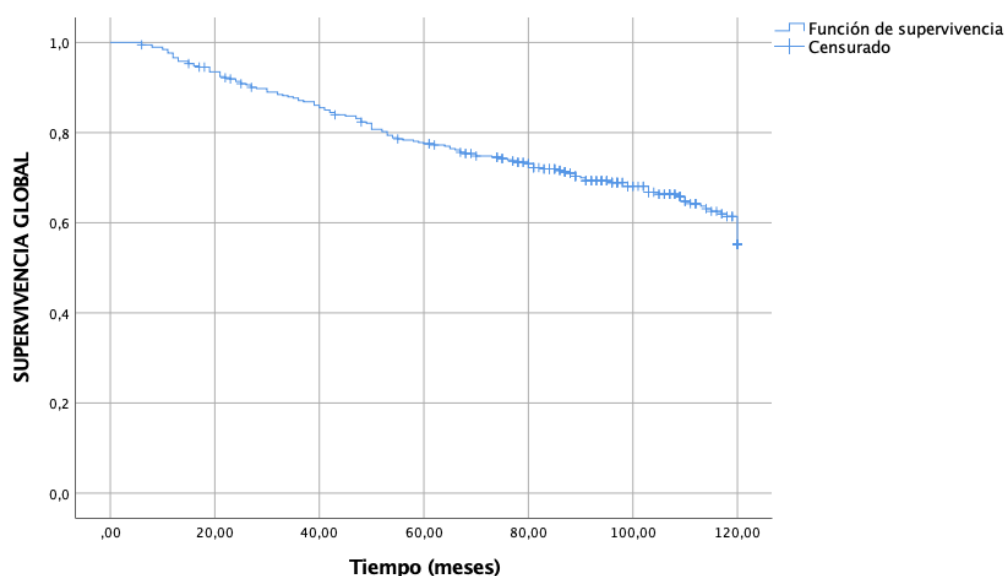
se realizaron resecciones anatómicas y/o exéresis atípicas, todas ellas de forma simultánea durante la cirugía del tumor primario.

### Seguimiento

La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 93 meses (RI=54-119).

Tras la intervención, 204 pacientes (47%) recibieron tratamiento sistémico o quimioterápico. En 173 casos (84,8%) fue con intención adyuvante tras cirugía radical (23 pacientes en estadio IV, 125 pacientes en estadio III y 25 pacientes en estadio II con factores de riesgo asociados), y en 31 casos (15,2%) fue debida al diagnóstico de enfermedad avanzada no resecable. En 230 pacientes (53%) no se administró adyuvancia, los motivos fueron: 205 casos (89,1%) por no indicación del tratamiento, 20 casos (8,7%) por rechazo del paciente y 5 casos (2,2%) por contraindicación médica.

La curva de supervivencia global de la serie se distribuye según la [Figura 12](#). La tasa de individuos vivos a los 3 años fue del 87,7%, a los 5 años del 77,5% y a los 10 años del 61,5%.



**Figura 12.** Supervivencia global de los pacientes del grupo de estudio.

## 5. Resultados

Atendiendo a la SCE del CCR, la tasa de individuos vivos a los 3 años fue del 92,6%, a los 5 años del 85,4% y a los 10 años del 78,1%. Por estadios, el análisis de la SCE arrojó los siguientes resultados: un 92,8% de los pacientes en estadio I alcanzó una supervivencia a 5 años; para el estadio II se recogió un 88,7% de pacientes; en el estadio III, sobrevivieron a los 5 años del diagnóstico un 83,6%. De los pacientes diagnosticados en estadio IV, tan solo el 55,1% alcanzó la supervivencia a 5 años (log-rank 41,77;  $p < 0,001$ ) (Figura 13).

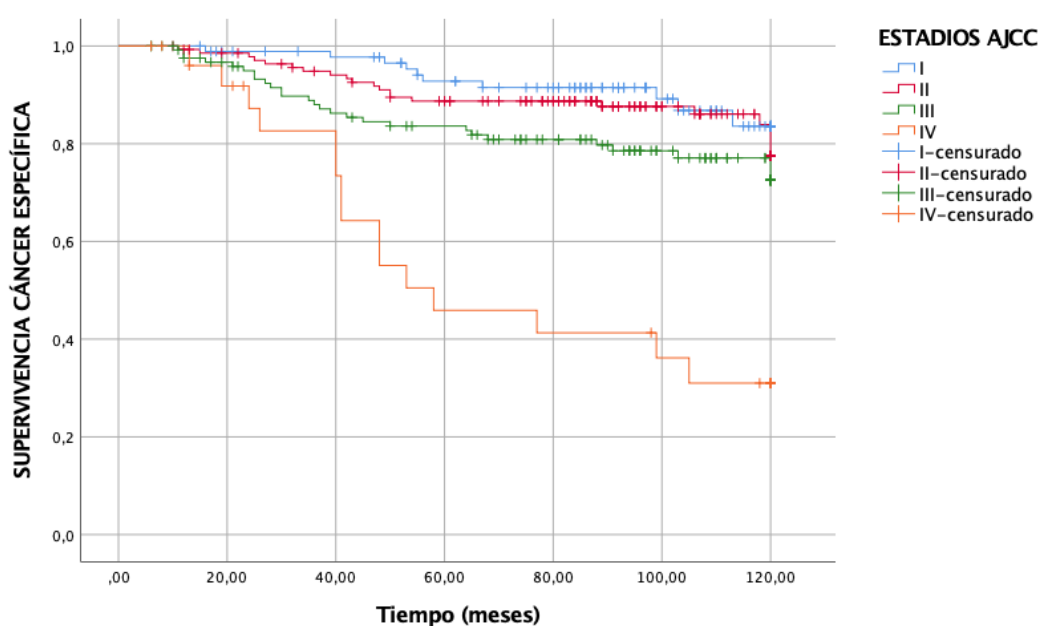
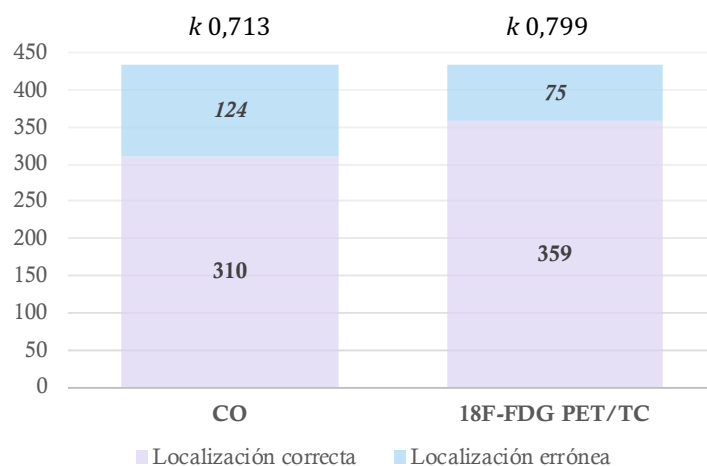


Figura 13. Supervivencia cáncer específica por estadios en el grupo de estudio.

### 5.2. PRECISIÓN DE LA COLONOSCOPIA ÓPTICA Y LA 18F-FDG PET/TC EN LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

De las 434 CO realizadas, y tomando el hallazgo reflejado en la hoja operatoria como estándar de referencia, la CO localizó correctamente el tumor primario en 310 pacientes (71,4%), ( $k$  0,713; IC95% 0,572-0,756;  $p < 0,001$ ), mientras que la 18F-FDG PET/TC mejoró estos resultados hasta los 359 casos (82,7%), ( $k$  0,799; IC95% 0,693-0,813;  $p < 0,001$ ) (Figura 14).



**Figura 14. Concordancia entre la colonoscopia óptica y la 18F-FDG PET/TC en la localización tumoral.** Análisis del acuerdo kappa. CO: colonoscopia óptica; 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

La valoración del índice Kappa, mostró una fuerza de concordancia de ambas pruebas diagnósticas considerable (término anglosajón *substantial*) según Landis y Koch<sup>127</sup>, siendo superior en el caso de la 18F-FDG PET/TC.

Es significativo que de las 124 neoplasias (28,6%) que la CO no logró localizar correctamente, la 18F-FDG PET/TC ubicó de forma adecuada 57, lo que supuso una corrección del error endoscópico del 45,9% ( $p=0,018$ ).

En la [Tabla 7](#) se resumen las discrepancias halladas respecto a la localización tumoral entre ambas pruebas diagnósticas en relación al estándar de referencia. Como podemos observar, de las 124 neoplasias erróneamente localizadas por la CO, 13 (13/434; 2,9%) lo fueron por tumores obstructivos que no permitieron detectar un segundo tumor en el segmento no explorado y en 111 casos (111/434; 25,6%) por imprecisión a la hora de ubicar la región exacta del colon donde asentaba la lesión.

## 5. Resultados

<b>Localización hoja operatoria (n)</b>	<b>Discordancia CO n (%), localización</b>	<b>Discordancia PET/TC n (%), localización</b>
Recto (26)	12 (46) Sigma	6 (23) Sigma
Sigma (168)	5 (3) Recto 13 (7,7) Colon descendente 5 (3) Ángulo esplénico	4 (2,4) Recto 16 (9,5) Colon descendente
Colon descendente (19)	9 (47) Sigma 5 (26) Colon transverso	4 (21) Sigma
Ángulo esplénico (14)	5 (35,7) Ángulo hepático 3 (21) Colon transverso	1 (7) Colon transverso 1 (7) Colon descendente
Colon transverso (20)	3 (15) Ángulo esplénico 2 (10) Colon descendente 5 (25) Ángulo hepático	2 (10) Colon descendente
Ángulo hepático (35)	8 (22,8) Colon ascendente 4 (11) Colon transverso 3 (8,5) Ángulo esplénico	7 (20) Colon ascendente
Colon ascendente (78)	15 (19) Ciego 5 (6,4) Ángulo hepático	6 (7,7) Ciego 7 (9) Ángulo hepático
Ciego (49)	6 (12) Colon ascendente 3 (6) Ángulo hepático	13 (26) Colon ascendente 4 (8) Ángulo hepático
Tumores sincrónicos (25)	13 (52) No detectados	4 (16) No detectados

**Tabla 7. Casos de localización tumoral errónea.** CO: colonoscopia óptica; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

La distribución de los hallazgos equívocos de la CO en la localización del tumor por regiones anatómicas del colon se muestra en la [Figura 15](#). Las mayores tasas de error se observaron en el colon izquierdo: error 14/19 (73,7%) (OR 0,89; IC95% 0,81-95; p=0,032), ángulo esplénico: error 8/14 (57,1%) (OR 1,17; IC95% 1,02-1,65; p=0,039) y colon transverso: error 10/20 (50%) (OR 3,64; IC95% 1,87-7,59; p=0,001). El resto de localizaciones no mostraron resultados estadísticamente significativos.

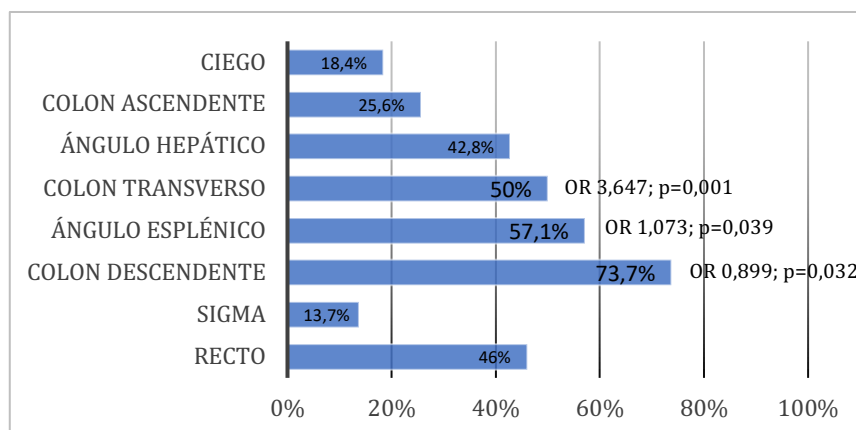
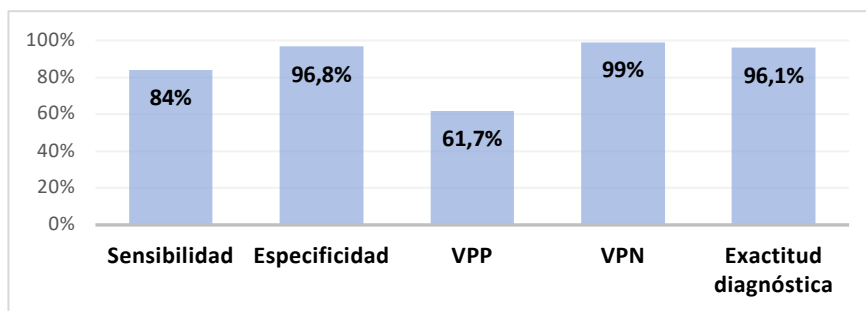


Figura 15. Localización del error anatómico informado por la colonoscopia óptica.

La discordancia en la localización del tumor entre CO y 18F-FDG PET/TC implicó la realización de CO intraoperatoria en dos casos. Esto fue debido a la incapacidad para identificar las lesiones, dificultado por el tamaño de las mismas (<2,5 cm) y la difusión de la tinta del marcaje previo por la pared intestinal y tejidos pericólicos.

Por otro lado, el estudio 18F-FDG PET/TC detectó la presencia de captación sincrónica en el marco colónico en 34 pacientes (7,8%). Entre ellos, 21 casos (61,7%) fueron informadas como neoplasias malignas (tumor sincrónico), y posteriormente confirmados en el estudio anatomopatológico (VP). Dichas lesiones mostraron una mediana de  $SUV_{max}$  de 15,2 (RI=10,2-19,1). Las captaciones focales detectadas en los 13 pacientes restantes (38,3%) presentaron un acúmulo leve, con un  $SUV_{max}$  de 4,3 (RI=3,7-5,6)(p=0,028), y se informaron de naturaleza probablemente benigna. El seguimiento clínico posterior, realizado mediante CO, confirmó que se trataba de ocho pólipos hiperplásicos (uno de ellos con displasia de alto grado superficial) y cinco adenomas tubulares. Por lo tanto, la 18F-FDG PET/TC mostró para el diagnóstico de tumores sincrónicos colorrectales una sensibilidad de 84% (IC95% 80-96), especificidad de 96,8% (IC95% 93-98), valor predictivo positivo de 61,7% (IC95% 44-84), valor predictivo negativo de 99% (IC95% 98-100) y exactitud diagnóstica de 96,1% (IC95% 93-98)(Figura 16).

## 5. Resultados



**Figura 16. Fiabilidad 18F-FDG PET/TC en la detección de tumores sincrónicos colorrectales.** 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

La mediana de tamaño de los tumores no detectados por la 18F-FDG PET/TC fue de 2,46 cm (RI=2,1-3,6)(p=0,318). En todos los casos fueron detectados por la CO preoperatoria.

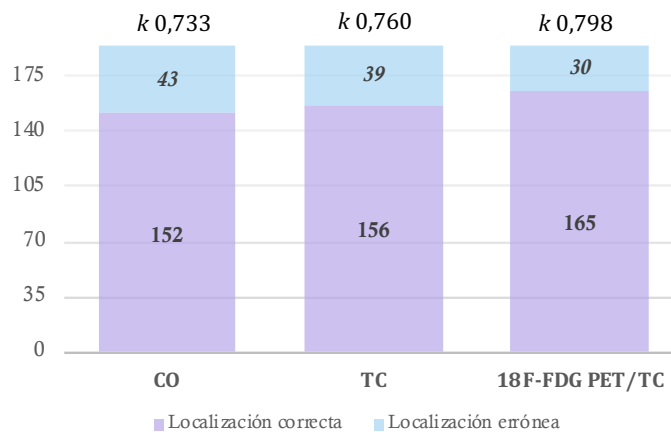
Del total de las 138 CO incompletas de estudio, hubo 13 casos (2,9% sobre el total de pacientes) de tumores sincrónicos colorrectales no detectados que, sin embargo, sí fueron correctamente identificados por la 18F-FDG PET/TC previa a la intervención quirúrgica. En todos los casos, el tumor obstructivo se localizó a nivel distal (recto, sigma, colon descendente o ángulo esplénico) mientras que el tumor no detectado se localizó a nivel de colon proximal (desde ciego a colon transverso).

### 5.2.1. Análisis comparativo frente al uso combinado de técnicas diagnósticas estandarizadas

Los pacientes sujetos de este análisis fueron aquellos a los que se les realizó de forma preoperatoria tanto 18F-FDG PET/TC y CO como TC toraco-abdomino-pélvica como parte del estudio de extensión. Se logró un grupo compuesto por 195 pacientes.

De las 195 CO realizadas, y tomando el hallazgo reflejado en la hoja operatoria como estándar de referencia, la CO localizó correctamente el tumor primario en 152 pacientes (78%), ( $k$  0,733; IC95% 0,592-0,795;  $p < 0,001$ ), mientras que la TC mejoró

estos resultados hasta los 156 pacientes (80%), ( $k$  0,760; IC95% 0,602-0,813;  $p < 0,001$ ), y la 18F-FDG PET/TC hasta los 165 casos (84,6%), ( $k$  0,798; IC95% 0,683-0,833;  $p < 0,001$ )(Figura 17).



**Figura 17. Concordancia entre pruebas de imagen en la localización tumoral.** Análisis del acuerdo kappa. CO: colonoscopia óptica; 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; TC: tomografía computarizada.

De nuevo, la valoración del índice Kappa mostró una fuerza de concordancia de las tres pruebas diagnósticas considerable (término anglosajón *substantial*), siendo superior en el caso de la 18F-FDG PET/TC.

Es significativo que de las 43 neoplasias que la CO no logró localizar correctamente, la TC ubicó de forma adecuada 10, lo que supuso una corrección del error endoscópico del 23,2% ( $p=0,032$ ). Adicionalmente, la 18F-FDG PET/TC ubicó de forma adecuada 12 tumores más, respecto a los 33 localizados de forma errónea por la combinación de CO y TC, lo que supuso una corrección del error de ambas pruebas del 36,3% ( $p=0,041$ ).

El error en la localización cuando se comparan la CO, la TC y la 18F-FDG PET/TC con al estándar de referencia reflejado en la hoja operatoria puede visualizarse en la Tabla 8. Como podemos observar, de las 33 neoplasias erróneamente localizadas por la CO y la TC, 5 (5/195; 2,5%) lo fueron por tumores obstructivos que no permitieron detectar un segundo tumor en el segmento no explorado y en 28 casos



## 5. Resultados

(28/195; 14,3%) por imprecisión a la hora de ubicar la región exacta del colon donde asienta la lesión.

<b>Localización HO, (n)</b>	<b>Discordancia CO n (%) Localización</b>	<b>Discordancia TC n (%) Localización</b>	<b>Discordancia PET/TC n (%) Localización</b>
Recto (15)	5 (38,4) Sigma	5 (38,4) Sigma	3 (23) Sigma
Sigma (52)	2 (3,7) Recto 2 (3,7) Colon descendente 1 (1,8) Ángulo esplénico	2 (3,7) Recto 3 (5,5) Colon descendente	2 (3,7) Recto 3 (5,5) Colon descendente
Colon descendente (10)	4 (40) Sigma 1 (2,5) Ángulo esplénico	4 (40) Sigma	2 (40) Sigma
Ángulo esplénico (9)	3 (33,3) Ángulo hepático 1 (11) Colon transverso	2 (22,2) No localizado 1 (11) Colon descendente	0
Colon transverso (11)	3 (27) Ángulo esplénico 1 (9,1) Colon descendente	3 (27) Colon descendente 1 (9,1) No localizado	2 (18,2) Colon descendente
Ángulo hepático (17)	2 (11,7) Colon transverso 2 (11,7) Ángulo esplénico	4 (23,5) Colon ascendente	4 (23,5) Colon ascendente
Colon ascendente (40)	3 (7,5) Ciego 2 (5) Ángulo hepático	1 (2,5) Ciego 2 (5) Ángulo hepático	4 (10) Ciego 3 (7,5) Ángulo hepático
Ciego (26)	2 (7,7) Colon ascendente	4 (15,4) Colon ascendente 1 (3,8) Ángulo hepático	4 (15,4) Colon ascendente 2 (7,7) Ángulo hepático
Tumores sincrónicos (15)	9 (60) No detectado	6 (40) No detectado	1 (6,6) No detectado

**Tabla 8. Casos de localización tumoral errónea.** (n=195). HO: hoja operatoria; CO: colonoscopia óptica; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada, TC: tomografía computarizada.

En este grupo, nueve tumores sincrónicos colorrectales (18,7%) pasaron inadvertidos a la CO, debido a que en 48 casos fueron incompletas (24,6%). En todos los casos, los tumores fueron correctamente identificados mediante la 18F-FDG PET/TC, mientras que la TC erró en el diagnóstico de cinco de ellos (FN). En todos los casos, el tumor obstructivo se localizó a nivel distal (recto, sigma, colon

descendente o ángulo esplénico) mientras que el tumor no detectado se localizó a nivel de colon proximal (desde ciego a colon transversal).

La mediana de tamaño de los tumores no detectados por la TC y la 18F-FDG PET/TC fue de 2,2 cm (RI=2,8-3,5) y 2,5 cm (RI=2,1-3,7), respectivamente; mientras que la de los tumores detectados fue de 5,4 cm (RI=3,8-6,5) y 5,3 cm (RI=3,9-6,2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,436$ ).

### 5.3. PRECISIÓN DE LA 18-FDG PET/TC PARA LA DETECCIÓN DE TUMORES SINCRÓNICOS EXTRACOLÓNICOS Y LA ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

#### Hallazgos incidentales

Respecto a los hallazgos con baja probabilidad de estar relacionados con el tumor primario, pero que podrían representar un hallazgo patológico, la captación extracolónica de 18F-FDG se identificó en 45 pacientes (10,3%). En 17 pacientes (3,9%) se diagnosticaron tumores sincrónicos (segundo tumor primario): cinco carcinomas escamosos de pulmón (29,4%), tres carcinomas papilares de tiroides (17,6%), dos adenocarcinomas gástricos (11,7%), tres tumores del estroma gastrointestinal gástricos (17,6%), un colangiocarcinoma (5,8%), un adenocarcinoma prostático (5,8%) y dos carcinomas ductales de mama (11,7%). En las 28 hipercaptaciones restantes (6,4%), se confirmó la naturaleza benigna referida en el informe: cuatro adenomas adrenales, una poliquistosis renal, tres miomas uterinos, ocho bocios multinodulares, dos adenomas pleomorfos de parótida, cuatro gastritis crónicas, dos Síndromes de Sjögren, dos esofagitis y dos tiroiditis de Hashimoto. El  $SUV_{max}$  de las lesiones extracolónicas de naturaleza benigna fue de 3,4 (RI=2,9-5,3) viéndose incrementado en las malignas: 5,2 (RI=4,1-8,2), aunque sin demostrar significación estadística ( $p=0,423$ ).

El tipo de hallazgo incidental, el método diagnóstico de verificación empleado y el tratamiento realizado se detallan en la [Tabla 9](#).

## 5. Resultados

	Pacientes		Método de verificación	Tratamiento
	n	%		
<b>Segundo tumor primario</b>	17	3,9		
Carcinoma escamoso de pulmón	5	29,4	Fibrobroncoscopia + biopsia	Lobectomía (3) + QT Neumonectomía (2) + QT
Carcinoma papilar de tiroides	3	17,6	Ecografía cervical + PAAF	Tiroidectomía total (2) Tiroidectomía total + I-131 (1)
Adenocarcinoma gástrico	2	11,7	EDA + biopsia	Gastrectomía total (1) + QT Gastrectomía subtotal (1) + QT
GIST gástrico	3	17,6	EDA + resección quirúrgica	Resección gástrica atípica
Colangiocarcinoma	1	5,8	CPRE + biopsia	Resección vía biliar + hepatectomía parcial + QT
Adenocarcinoma prostático	1	5,8	Ecografía transrectal + biopsia	Prostatectomía + HT
Carcinoma ductal de mama	2	11,7	Mamografía + biopsia	Tumorectomía + RT+HT
<b>Patología benigna</b>	28	6,4		
Adenoma adrenal	4	14,3	Seguimiento clínico	No necesario
Poliquistosis renal	1	3,5	Seguimiento clínico	No necesario
Mioma uterino	3	10,7	Ecografía transvaginal	No necesario
Bocio multinodular	8	28,5	Ecografía cervical + PAAF	No necesario
Adenoma pleomorfo de parótida	2	7,1	RM + PAAF	Tumorectomía
Gastritis crónica	4	14,3	EDA + biopsia	No necesario
Síndrome Sjögren	2	7,1	Seguimiento clínico	No necesario
Esofagitis	2	7,1	EDA + biopsia	No necesario
Tiroiditis de Hashimoto	2	7,1	Análítica y ecografía cervical	No necesario

**Tabla 9. Hallazgos incidentales durante la estadificación preoperatoria mediante el uso de 18F-FDG PET/TC.** Método de verificación y tratamiento. QT: quimioterapia; PAAF: punción aspiración con aguja fina; I-131: terapia de yodo radioactivo; EDA: endoscopia digestiva alta; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; HT: hormonoterapia; RT: radioterapia; RM: resonancia magnética.

En todos los casos en los que el segundo tumor primario se localizó a nivel intraabdominal (6 casos), la cirugía se hizo de forma combinada sincrónica con la del tumor primario. En el resto de pacientes (11 casos), se realizó una cirugía combinada secuencial previa a la administración de adyuvancia en caso de que se precisara por el estadio tumoral del tumor primario.

### **Tumor primario**

Al analizar la relación del valor del  $SUV_{TUM}$  respecto al grado de infiltración tumoral de la pared intestinal en la lesión primaria, se obtuvieron los siguientes resultados. Los tumores clasificados como T1-T2 presentaron una mediana de  $SUV_{TUM}$  de 10,6 (RI=5,4-12,3), mientras que en los clasificados como T3-T4 fue de 14,1 (9,3-17,2). Al realizar el test U de Mann-Whitney se encontró que la diferencia entre las medianas mostró una relación estadísticamente significativa para dichas variables ( $p=0,025$ ).

### **Afectación metastásica**

El análisis del estatus N mostró que en 345 casos (79,5%) no se detectó afectación ganglionar por lo que se clasificó con N0, mientras que en 89 casos (20,5%) se sospechó afectación, clasificándose como N+.

Respecto al estatus M, de los 60 casos confirmados mediante estudio histopatológico, 50 (83,3%) se detectaron en la 18F-FDG PET/TC realizada como parte del estudio de estadificación inicial en forma de lesiones pulmonares y hepáticas. Los 10 casos restantes (16,6%) fueron diagnosticados durante la exploración abdominal intraoperatoria: en cinco casos se trataba de lesiones hepáticas múltiples < 1cm y en cinco de implantes de carcinomatosis peritoneal. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC para la detección de afectación adenopática locorregional y metástasis a distancia están reflejadas en la [Tabla 10](#).

## 5. Resultados

	Sensibilidad % (IC95%)	Especificidad % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)	Precisión diagnóstica % (IC95%)
<b>•18F-FDG-PET/CT</b>					
Metástasis a distancia (total)	83,3 (81-87)	98,9 (97-99,5)	92,6 (89-96)	97,3 (93-99)	96,7 (94-98)
Metástasis hepáticas	90,2 (83-94)	94,7 (86-97)	97,4 (93-100)	81,8 (79-91)	91,6 (88-95)
pN, AJCC	38,1 (30-44)	91,2 (85-96)	74 (65-79)	69 (56-73)	70 (58-75)

**Tabla 10. Precisión diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC en la estadificación preoperatoria del CCR.** 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; CCR: cáncer colorrectal; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza; pN: estatus N (afectación ganglionar locorregional); AJCC: *American Joint Committee on Cancer*.

Según los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC, hubo 4 casos clasificados como FP. De ellos, un caso fue en forma de hipercaptación hepática, en relación a un quiste hidatídico no conocido previamente y, en tres casos, debido a adenopatías mediastínicas hipermetabólicas bilaterales de origen reactivo en relación a proceso infeccioso pulmonar reciente. La lesión hepática se confirmó durante la cirugía y se mantuvo estable durante el seguimiento clínico posterior. Las adenopatías mediastínicas desaparecieron en sucesivas pruebas de imagen de control durante el seguimiento clínico.

Indicar también que en 21 casos la 18F-FDG PET/TC identificó lesiones metastásicas evaluadas como potencialmente resecables que, finalmente, no lo fueron por tratarse de enfermedad más evolucionada, lo que supuso un cambio de estrategia terapéutica debido a la infraestimación de la carga tumoral.

### 5.3.1. Análisis comparativo frente al uso de Tomografía Computarizada convencional

En el grupo de 195 pacientes a los que se les realizó tanto 18F-FDG PET/TC como TC convencional como parte del estudio de extensión, los resultados fueron los siguientes.

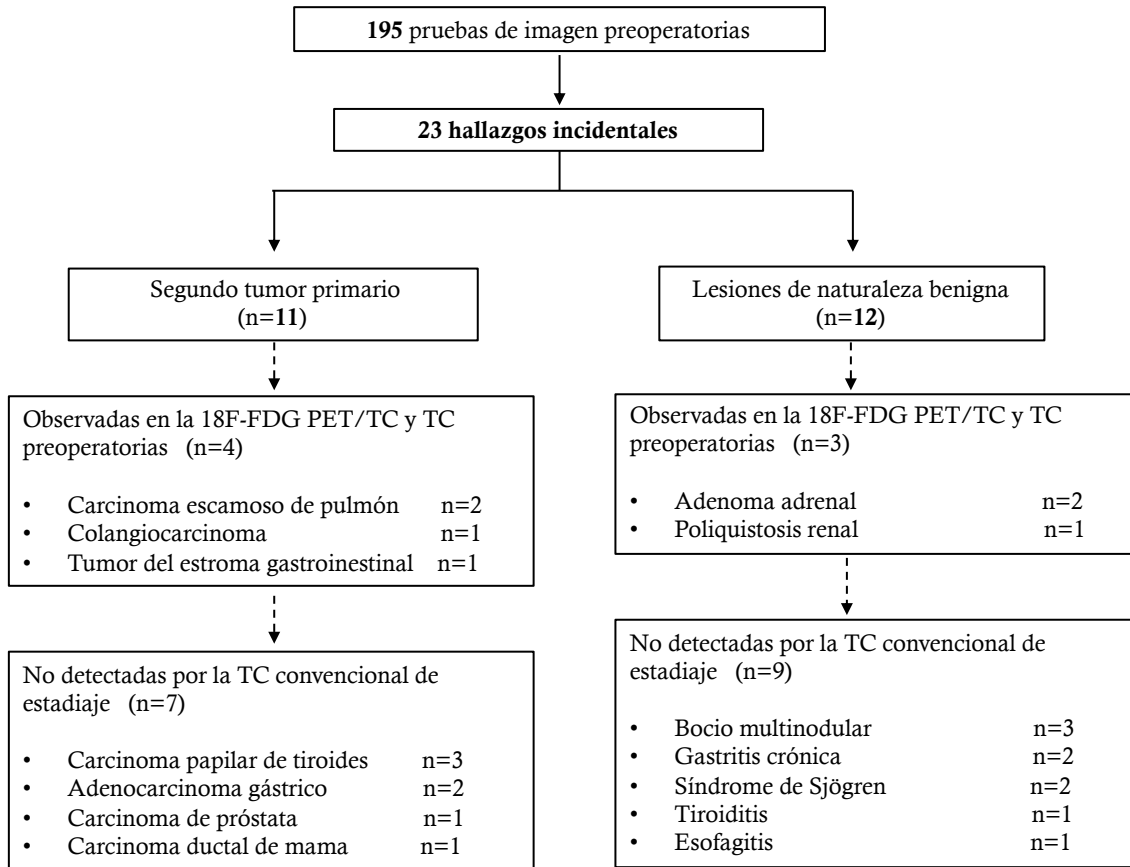
#### Hallazgos incidentales

Se identificó captación de 18F-FDG extracolónica en 23 pacientes (11,8%). Once (5,7%) fueron diagnosticados con un segundo tumor primario y en 12 pacientes (6,1%) los hallazgos se informaron de probable naturaleza benigna. En todos los casos, los resultados fueron verificados mediante las pruebas complementarias pertinentes.

De las 11 neoplasias extracolónicas diagnosticadas como segundo tumor primario, 7 (63,6%) no fueron detectadas en el CT de estadiaje. Además, 6 de las 12 lesiones benignas detectadas por la 18F-FDG PET/TC tampoco fueron mencionadas.

La [Figura 18](#) resume los principales hallazgos descritos y en la [Tabla 11](#) se muestran el tipo de hallazgo incidental, el método diagnóstico de verificación empleado y el tratamiento realizado de las lesiones inadvertidas en la TC de estadificación.

## 5. Resultados



**Figura 18. Precisión de la 18F-FDG PET/TC y la TC en la detección de lesiones incidentales.** 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; TC: tomografía computarizada.

	Pacientes		Método de verificación	Tratamiento
	n	%		
<b>Segundo tumor primario</b>	7	3,6		
Carcinoma papilar de tiroides	3	1,6	Ecografía cervical + PAAF	Tiroidectomía total (2) Tiroidectomía total + I-131 (1)
Adenocarcinoma gástrico	2	1	EDA + biopsia	Gastrectomía total (1) + QT Gastrectomía subtotal (1) + QT
Adenocarcinoma prostático	1	0,05	Ecografía transrectal + biopsia	Prostatectomía + HT
Carcinoma ductal de mama	1	0,05	Mamografía + biopsia	Tumorectomía + RT+HT
<b>Patología benigna</b>	9	4,6		
Bocio multinodular	3	1,6	Ecografía cervical + PAAF	No necesario
Gastritis crónica	2	1	EDA + biopsia	No necesario
Síndrome Sjögren	2	1	Seguimiento clínico	No necesario
Esofagitis	1	0,05	EDA + biopsia	No necesario
Tiroiditis de Hashimoto	1	0,05	Analítica y ecografía cervical	No necesario

**Tabla 11. Hallazgos incidentales durante la estadificación mediante el uso de 18F-FDG PET/TC inadvertidos en la TC.** Método de verificación y tratamiento. PAAF: punción aspiración con aguja fina; I-131: terapia de yodo radioactivo; EDA: endoscopia digestiva alta; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; RT: radioterapia.

De nuevo, en todos los casos en los que el segundo tumor primario se localizó a nivel intraabdominal (2 casos), la cirugía se hizo de forma combinada sincrónica con la del tumor primario. En el resto de pacientes (5 casos), se realizó una cirugía combinada secuencial previa a la administración de adyuvancia en caso de que se precisara por el estadio tumoral del tumor primario.

### Afectación metastásica

Teniendo en cuenta la detección de enfermedad a distancia, y basándonos en un análisis lesión-a-lesión, nos encontramos lesiones en 29 pacientes (14,8%), en hígado, pulmón y peritoneo. De ellos, 27 casos (93,1%) fueron correctamente identificados como enfermedad metastásica en la 18F-FDG PET/TC y confirmados mediante el estudio histopatológico. En los otros dos casos restantes, se detectó en la exploración de la cavidad abdominal durante la intervención quirúrgica, hallazgos



## 5. Resultados

también inadvertidos en la TC preoperatoria. Las imágenes de fusión aportadas por la 18F-FDG PET/TC ayudaron a caracterizar correctamente cinco lesiones metastásicas más que la TC convencional: cuatro hepáticas y una pulmonar. Además, la TC informó de hallazgos patológicos en el pulmón en cuatro pacientes, sin evidenciar hipercaptación del radiotrazador en la 18F-FDG PET/TC (FP). Se concluyó, tras el seguimiento y los estudios con pruebas complementarias, que correspondía con lesiones fibróticas.

En la **Tabla 12** se presentan los datos del análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica para la 18F-FDG PET/TC y la TC para la detección de afectación metastásica en adenopatías locorreionales y metástasis a distancia.

	<b>Sensibilidad</b> % (IC 95%)	<b>Especificidad</b> % (IC 95%)	<b>VPP</b> % (IC 95%)	<b>VPN</b> % (IC 95%)	<b>Precisión</b> <b>diagnóstica</b> % (IC 95%)
<b>•<sup>18</sup>FDG-PET/CT</b>					
Metástasis a distancia (total)	93,1 (83-100)	99,4 (98-100)	96,4 (89-100)	98,8 (97-100)	98,4 (97-100)
Metástasis hepáticas	94 (83-100)	90,1 (83-100)	94 (83-100)	90,1 (83-100)	93,1 (82-100)
pN, AJCC	40 (30-49)	91 (85-96)	80,1 (69-92)	61,4 (53-69)	66,1 (57-71)
<b>•TC</b>					
Metástasis a distancia (total)	75,8 (60-91)	96,9 (94-99)	81,4 (66-96)	95,8 (92-98)	93,8 (90-97)
Metástasis hepáticas	72,2 (51-92)	90 (73-100)	92,8 (79-100)	66 (42-90)	79,3 (56-93)
pN, AJCC	63,1 (53-72)	85 (78-91)	80 (70-89)	79,2 (62-78)	74,3 (59-77)

**Tabla 12. Precisión diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC y la TC en la detección de metástasis.** 18F-FDG PET/TC: (18F)-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; TC: tomografía computarizada; VPP: valor predictivo positivo; VPN valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza; pN: estatus N (afectación ganglionar locorreional); AJCC: *American Joint Committee on Cancer*.

#### **5.4. IMPACTO DE LA 18F-FDG PET/TC EN EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES**

La repercusión derivada de la incorporación de la 18F-FDG PET/TC al estudio preoperatorio del CCR se valoró en dos grupos de estudio: (1) serie global de pacientes donde se comparó con la información aportada por la CO; (2) subgrupo de 195 pacientes donde se comparó con la información aportada por la CO y la TC de estadificación (pruebas de imagen convencionales).

##### **Grupo 18F-FDG PET/TC y colonoscopia óptica (serie global)**

De las 124 neoplasias que la CO no logró localizar correctamente, la 18F-FDG PET/TC ubicó de forma adecuada 39 (31,4%). En 30 de los casos (30/434, 6,9%) la corrección del error supuso un cambio en el procedimiento: seis casos por necesidad de realizar escisión mesorrectal (en dos de ellos se asoció ileostomía de protección), un caso por no necesitarla, cinco casos por necesidad de movilización completa del ángulo esplénico, cinco casos por no necesidad de movilización completa del ángulo, tres casos por posibilidad de realizar una resección segmentaria en lugar de una resección más extensa y en diez casos por cambio en la lateralidad del procedimiento. En los nueve casos restantes (9/434, 2%), la detección de una neoplasia sincrónica no identificada en CO incompletas, supuso un incremento en la extensión de la resección colónica: en tres casos se realizó una colectomía subtotal y en cinco casos una doble resección colónica.

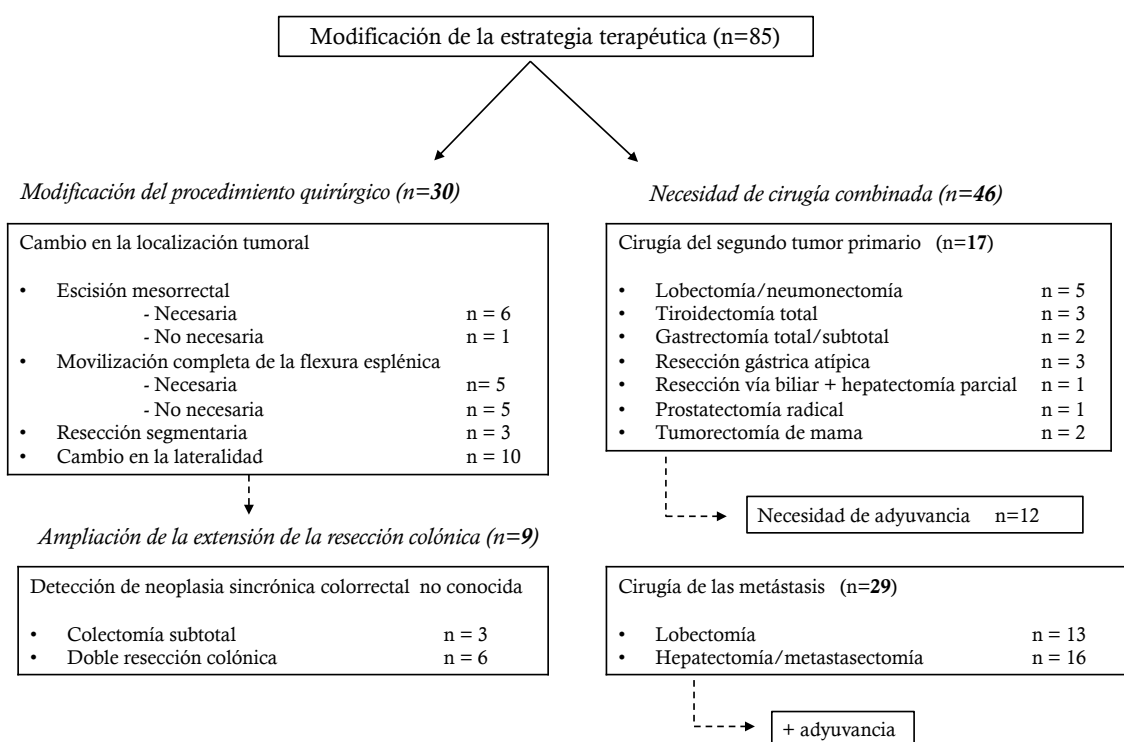
Asimismo, la 18-FDG PET/TC detectó un segundo tumor primario en 17 pacientes (17/434, 4%), cuyo tratamiento en todos los casos precisó de intervención quirúrgica combinada (sincrónica o secuencial) y tratamiento adyuvante (12/17 casos, 70,6%).

Respecto a la enfermedad metastásica, de los 60 casos confirmados, 50 (83,3%) se detectaron en la 18F-FDG PET/TC realizada como parte del estudio de estadificación inicial. De ellos, 29 (29/434, 6,7%) fueron sometidos a cirugía combinada con intención curativa, con administración posterior de adyuvancia (estadio IV). En 21 casos (21/434, 4,8%) se realizaron procedimientos paliativos

## 5. Resultados

dado que la 18F-FDG PET/TC infraestimó la carga tumoral de los pacientes pero el tumor primario era sintomático. En todos ellos, el tiempo de demora entre la prueba diagnóstica y la intervención quirúrgica fue superior a los 30 días.

Por lo tanto, de forma global, los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC motivaron una modificación de la estrategia terapéutica en 85 pacientes (19,6%), que queda reflejada en la **Figura 19**.



**Figura 19. Modificación de la estrategia terapéutica derivada de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC preoperatoria. Serie global.**

### Grupo 18F-FDG PET/TC, Colonoscopia óptica y Tomografía Computarizada

El error en la localización del tumor primario, iniciado en la CO y mantenido por la TC, condujo a los cirujanos a modificar el procedimiento quirúrgico tras la corrección lograda por la 18F-FDG PET/TC en nueve pacientes (4,6%): dos casos por necesidad de realizar escisión mesorrectal (en uno de ellos se asoció ileostomía de protección), dos casos por necesidad de movilización completa del ángulo

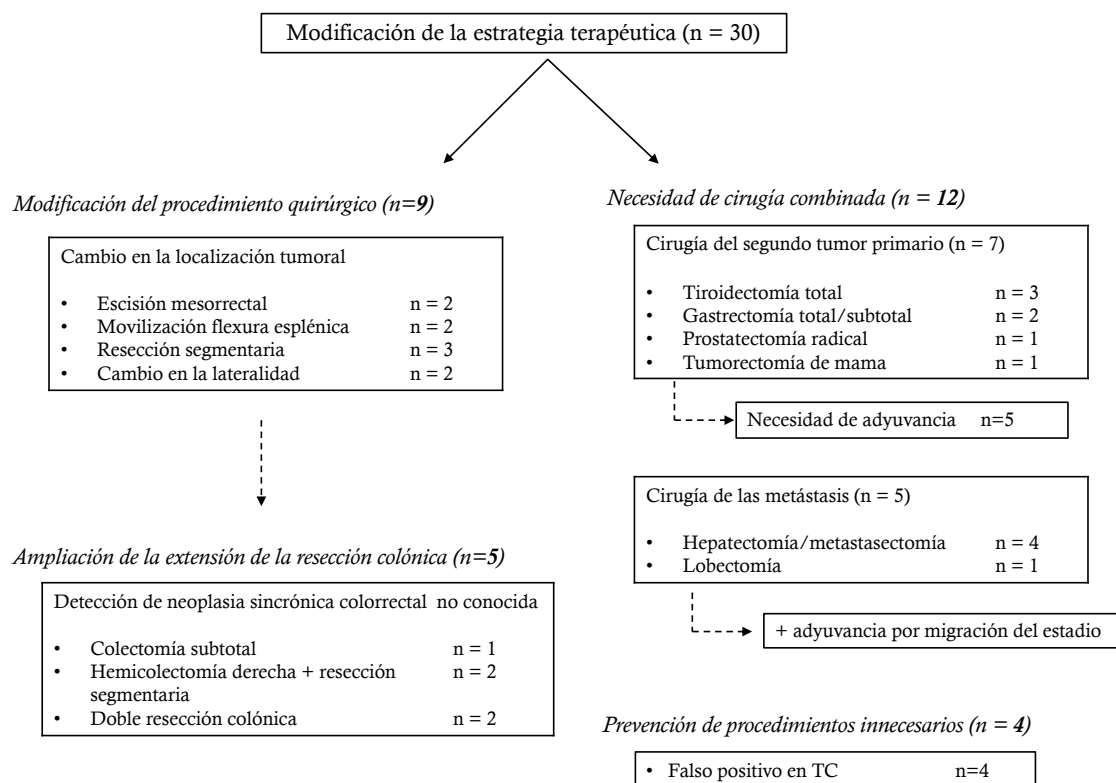
esplénico, tres casos por posibilidad de realizar una resección segmentaria en lugar de una resección más extensa y en dos casos por cambio en la lateralidad del procedimiento. Además en cinco casos (2,6%), la detección de una neoplasia sincrónica no identificada en CO incompletas, ni identificadas en la TC convencional, supuso un incremento en la extensión de la resección colónica: en un caso se realizó una colectomía subtotal y en cuatro casos una doble resección colónica.

Del mismo modo, la 18-FDG PET/TC detectó un segundo tumor primario no identificado por la TC en siete pacientes (3,6%) cuyo tratamiento en todos los casos precisó de intervención quirúrgica combinada (sincrónica o secuencial) y tratamiento adyuvante (5/7 casos, 71,4%).

Respecto a la enfermedad metastásica, de los 29 casos confirmados, 22 (75,6%) se detectaron en ambas pruebas de imagen realizadas. En cinco pacientes (5/195; 2,6%) en los que la TC no mostró evidencia de enfermedad a distancia, la 18F-FDG PET/TC confirmó la presencia de enfermedad resecable. Asimismo, en cuatro pacientes (4/195, 2%) se evitó una cirugía innecesaria gracias a la 18F-FDG PET/TC ya que se confirmaron como falsos positivos los hallazgos de la TC. Se realizó por lo tanto una migración del estadio gracias a la 18F-FDG PET/TC en 9 pacientes (9/195; 4,6%): en 5 casos por infraestadificación (término anglosajón *downstaging*) de la TC convencional y en 4 casos por sobreestadificación (término anglosajón *upstaging*) de la TC. Cabe destacar que pese a que 12 pacientes (12/195; 6,1%) se consideraron resecables mediante ambas pruebas de imagen, tras la exploración intraoperatoria se consideraron irresecables, lo que se tradujo en la realización de un procedimiento paliativo.

Globalmente, la implementación de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio del CCR modificó la intención terapéutica respecto a las pruebas convencionales en 30 pacientes (15,4%), tal y como se resume en la [Figura 20](#).

## 5. Resultados



**Figura 20. Modificación de la estrategia terapéutica derivada de los hallazgos de la 18F-FDG PET/TC preoperatoria respecto a los estudios convencionales.** TC: tomografía computarizada.

### 5.4.1. Clasificación del impacto

En este apartado se clasificó el impacto, previamente descrito, que la 18F-FDG PET/TC tiene en el manejo perioperatorio de los pacientes cuando se compara con las técnicas diagnósticas estandarizadas (CO y TC).

Se consideró que los resultados de la 18F-FDG PET/TC tuvieron un alto impacto en 21 casos (10,8%). En 5 de ellos (23,8%) se debió a la presencia de metástasis no conocidas que precisaron de cirugía combinada (sincrónica o secuencial) junto con tratamiento adyuvante posterior por la migración en el estadio que supuso la infraestadificación de la TC convencional. En todos los casos, los hallazgos se confirmaron en el estudio histopatológico de la pieza reseçada. En 7 pacientes (33,4%) fue debido a la detección de un segundo tumor primario inadvertido en la TC y que precisaron de resección quirúrgica junto con tratamiento quimioterápico adyuvante adicional (Tabla 11). En 5 casos (23,8%) se detectaron

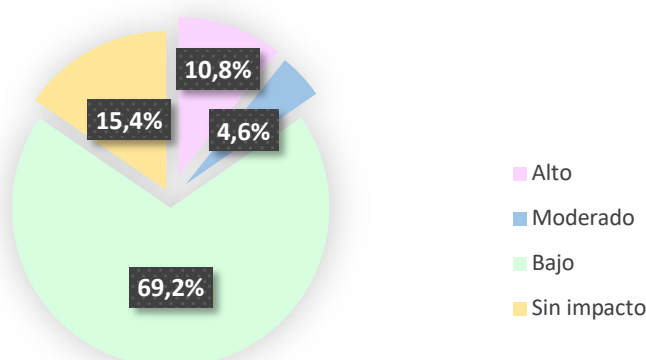
lesiones sincrónicas colónicas no evidenciadas en las colonoscopias incompletas ni en la TC, y que precisaron de una ampliación en la extensión de la resección colónica planteada inicialmente. En los 4 pacientes restantes (19%) el impacto fue alto debido a la prevención de procedimientos innecesarios por FP detectados en la TC (sobrestadificación) y corregidos por la 18F-FDG PET/TC.

El impacto fue moderado en 9 casos (4,6%) debido a la modificación del procedimiento quirúrgico planteado inicialmente, derivado de la corrección del error en la localización del tumor que la 18F-FDG PET/TC hizo respecto a las técnicas convencionales.

En 135 pacientes (69,2%) el impacto fue bajo, es decir, que la información aportada por la 18F-FDG PET/TC no difería de la aportada por las técnicas convencionales y por lo tanto no generó cambios en el diagnóstico ni en el tratamiento.

Finalmente se catalogó la 18F-FDG PET/TC dentro de la categoría no impacto en 30 pacientes (15,4%). En estos casos, la información aportada fue verificada como FP o mantenía el error aportado por las técnicas diagnósticas convencionales.

Todo ello queda representado en la **Figura 21**.



**Figura 21. Clasificación del impacto de la 18F-FDG PET/TC respecto a las técnicas diagnósticas estandarizadas.**

### 5.5. UTILIDAD DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA TUMORAL EN LA PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

De los 434 pacientes del grupo de estudio, para el análisis de predicción de recidiva y supervivencia libre de enfermedad, se excluyeron 31 pacientes que presentaron criterios de no elegibilidad (cirugía no curativa). El grupo de estudio quedó finalmente compuesto por 403 pacientes.

La recidiva se produjo en 93 pacientes (23%), en una mediana de tiempo de 16 meses (RI=10-28,5) tras la cirugía radical. Teniendo en cuenta el momento de la recidiva, en 35 pacientes (37,6%) fue precoz (primer año de seguimiento) y en 58 pacientes (62,4%) tardía. Respecto a la localización de la recidiva, en 23 casos (24,7%) fue locorregional y en 70 casos (75,2%) cursó con enfermedad metastásica a distancia.

En el momento de la finalización del análisis, 140 pacientes (34,7%) habían fallecido, 26 de ellos (18,5%) por progresión tumoral.

La aplicación del análisis bivalente para la comparación de las distintas variables recogidas en el estudio, incluida la actividad metabólica tumoral determinada mediante el  $SUV_{TUM}$ , con la recurrencia tumoral, mostró los resultados recogidos en la [Tabla 13](#). Las variables que resultaron significativas se incluyeron en el estudio multivariante ([Tabla 14](#)).

Variables	Recurrencia (n=93)	No recurrencia (n=310)	p
Edad	73 [62-80]	70 [63-82]	0,501*
Sexo			
-Hombre	60 (64,5)	193 (62,2)	0,549†
-Mujer	33 (35,5)	117 (37,7)	
Tamaño tumoral (cm)			
<4	24 (25,8)	118 (38)	0,045†
≥4	69 (74,2)	192 (62)	
pT, AJCC			
-T1	2 (2,2)	20 (6,4)	
-T2	11 (11,8)	75 (24,2)	0,008‡
-T3	67 (72)	204 (65,8)	
-T4	13 (13,9)	11 (3,5)	
Afectación ganglionar			
-Negativa	42 (45,2)	212 (68,4)	0,002†
-Positiva	51 (54,8)	98 (31,6)	
pTNM, AJCC			
-I	11 (11,8)	83 (26,7)	
-II	27 (29)	118 (38,1)	<0,001‡
-III	36 (38,7)	99 (31,9)	
-IV	19 (20,4)	10 (3,3)	
Localización tumoral			
-Colon derecho	32 (33,6)	132 (42,6)	0,493 †
-Colon izquierdo	56 (60,2)	161 (52)	
-Recto	7 (7,5)	17 (5,4)	
Grado de diferenciación			
-Bien diferenciado	12 (12,9)	50 (16,2)	0,511†
-Moderadamente/pobrementemente diferenciado	81 (87,1)	260 (83,8)	
Adyuvancia			
-No	33 (35,5)	195 (62,9)	<0,001†
-Quimioterapia	58 (62,4)	115 (37,1)	
SUV <sub>TUM</sub>	14,3 [10,5-20,3]	10,4 [6-13,9]	0,026*
SUV <sub>G</sub>	5,7 [3,9-7,6]	5,5 [4,2-7,3]	0,956*
SUV <sub>M</sub>	6,8 [4,4-9,7]	6,4 [5,3-8,7]	0,225*

**Tabla 13. Potenciales variables relacionadas con la recurrencia tumoral.** Análisis bivariente. Frecuencias (porcentaje); mediana [rango intercuartílico]; \*Test U de Mann Whitney; † Test Chi-cuadrado de Pearson; ‡ Test de Kruskal-Wallis. pT: estatus T (grado de infiltración de la pared intestinal); AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; SUV<sub>TUM</sub>: *maximum Standard Uptake Value* del tumor primario; SUV<sub>G</sub>: *maximum Standard Uptake Value* de la enfermedad ganglionar local/regional; SUV<sub>M</sub>: *maximum Standard Uptake Value* de las metástasis a distancia.



## 5. Resultados

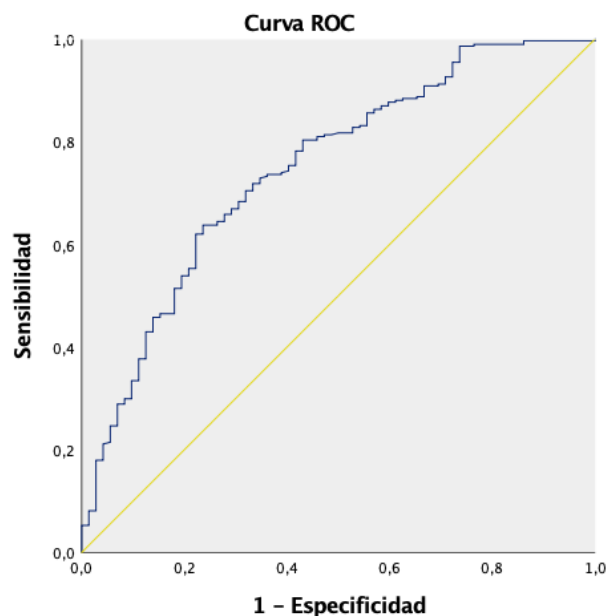
Variables	Multivariante		
	Odds ratio	IC 95%	p
pT, AJCC			
T3 vs. T1-T2	1,24	1,32-2,01	0,019
T4 vs. T1-T2	1,82	1,41-3,12	0,006
Afectación ganglionar			
Negativa	1		
Positiva	0,64	0,33-0,98	0,034
TNM, AJCC			
III vs. I-II	1,03	1,03-2,08	<0,001
IV vs. I-II	2,44	1,65-3,61	<0,001
SUV <sub>TUM</sub> (incremento 1,0)	0,929	0,87-0,99	0,024

**Tabla 14. Regresión logística para el estudio de factores predictores independientes de recurrencia tumoral.** pT: estatus T (grado de infiltración de la pared intestinal); AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; TNM: clasificación *Tumor-Node-Metastasis*; SUV<sub>TUM</sub>: *maximum Standard Uptake Value* del tumor primario.

Como podemos apreciar, el valor de SUV<sub>TUM</sub> se reveló como factor pronóstico independiente de recurrencia tumoral, mostrando valores más elevados en aquellos pacientes que recidivaron.

Sin embargo, al analizar la relación entre el SUV<sub>TUM</sub> y el momento o localización de la recidiva, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,176$  y  $p=0,739$ ; respectivamente).

La capacidad del SUV<sub>TUM</sub> para predecir la recurrencia se representa por la curva ROC. El análisis desveló que el valor SUV<sub>TUM</sub> 12,7 fue el punto de corte óptimo para la predicción de recidiva de la enfermedad. La curva construida (Figura 22), demostró un moderado rendimiento para este propósito, con un área bajo la curva (ABC) de 0,747 (IC 95% 0,693-0,811;  $p<0,001$ ). La sensibilidad y especificidad calculadas para este punto fueron 76,3% y 70,1%, respectivamente.



**Figura 22. Curva ROC del SUV<sub>TUM</sub> como predictor de recurrencia tumoral.** Área bajo la curva 0,747 (IC 95% 0,693-0,811). ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

En el caso del SUV<sub>G</sub> y SUV<sub>M</sub>, el ABC obtenida fue muy inferior a 0,7 por lo que se decidió no buscar un punto de corte al tratarse de una mala discriminación.

### **Análisis de la supervivencia libre de enfermedad**

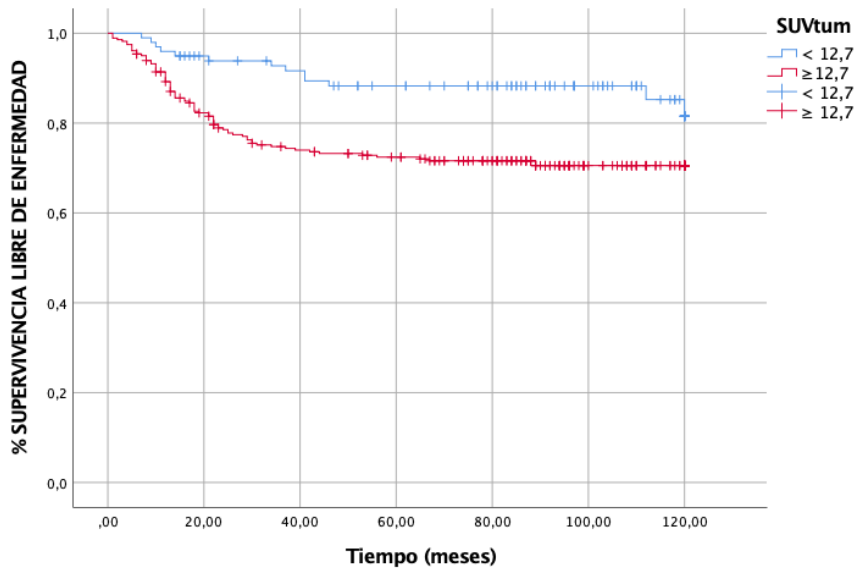
La mediana de tiempo libre de enfermedad fue de 87 meses (RI=30-117,5). De forma global, la probabilidad de SLE a los 3 años fue del 80,8%, a los 5 años del 76,6% y a los 10 años del 74,5%. Si tenemos en cuenta las tasas de SLE en función del SUV<sub>TUM</sub> nos encontramos que a los 3 años, 5 años y 10 años fue del 92,8%; 88,3% y 81,5% respectivamente en tumores con SUV<sub>TUM</sub> <12,7; mientras que en aquellos pacientes con SUV<sub>TUM</sub> ≥12,7 fue del 74,8%; 72,8% y 70,5% respectivamente. El análisis mediante el método Log-rank mostró un p valor próximo a la significación estadística, aunque sin alcanzarla (log-rank 4,559; p=0,059).

En el análisis de función de riesgo, podemos comprobar que, a medida que transcurrió el tiempo, la probabilidad de recurrencia en pacientes con SUV<sub>TUM</sub> ≥12,7 aumentó de forma significativa respecto a los pacientes con SUV<sub>TUM</sub> <12,7,

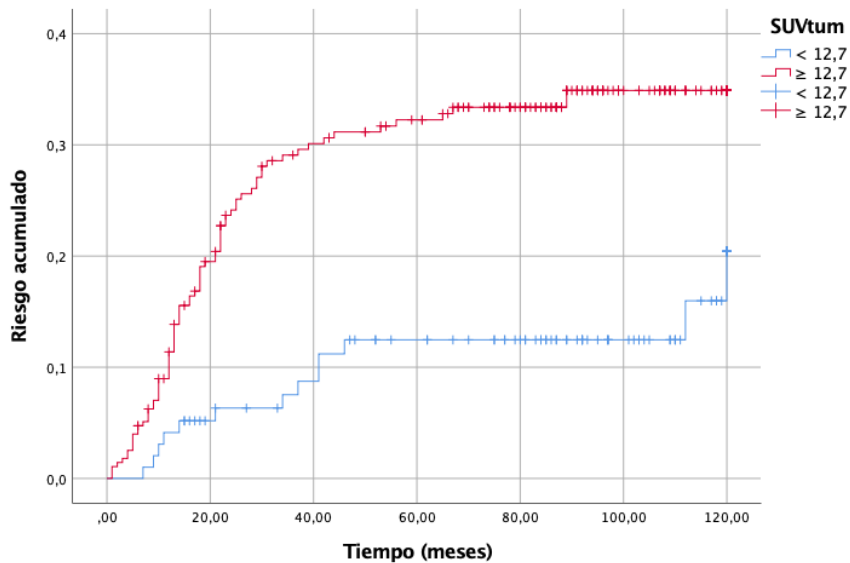
## 5. Resultados

duplicando e incluso triplicando el riesgo acumulado a partir de los 20 meses de seguimiento.

La **Figura 23** representa las curvas de supervivencia para ambos valores mientras que la **Figura 24** lo hará para la función de riesgo.



**Figura 23. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad.** Recidiva de la enfermedad en función del  $SUV_{TUM}$ .  $SUV_{TUM}$ : *maximum Standard Uptake Value* del tumor primario.



**Figura 24. Función de riesgo.** Tasa de incidencia de la recurrencia tumoral en función del  $SUV_{TUM}$ .  $SUV_{TUM}$ : *maximum Standard Uptake Value* del tumor primario.



## **6. DISCUSIÓN**



### **6.1. RESULTADOS CLAVE**

Dado que la cirugía radical con intención curativa sigue siendo el tratamiento de elección del CCR, una de las ventajas clave de este estudio se fundamenta en el valor añadido que la realización de la 18F-FDG PET/TC como estudio preoperatorio presenta en el enfoque terapéutico de los pacientes, respecto a las técnicas estandarizadas en la práctica clínica.

Así pues, nuestra investigación ha demostrado que la 18F-FDG PET/TC localiza de forma precisa el tumor primario en el 84,6% de los casos, lo que supone una corrección del error endoscópico y de la TC del 36,6%. Además, en pacientes con colonoscopias incompletas, se detectan un 2,5% de tumores sincrónicos inadvertidos en la TC preoperatoria. Cuando nos centramos en la información que ofrece respecto a los hallazgos incidentales basados en la captación extracolónica de 18F-FDG, se identificó un segundo tumor primario en el 3,6% de los pacientes. La precisión diagnóstica para la detección de metástasis a distancia fue del 98%, lo que derivó en una migración del estadio en un 4,6% de los casos. Por lo tanto, de forma global, la 18F-FDG PET/TC modificó el plan de tratamiento en el 15,4% de los pacientes.

Adicionalmente, el aumento de captación de 18F-FDG, asociado con el metabolismo tumoral, ha demostrado estar relacionado con la recurrencia tumoral y muestra una peor supervivencia libre de enfermedad en nuestro grupo de pacientes.

### **6.2. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

Un adecuado diagnóstico preoperatorio es esencial para el manejo del CCR, ya que influye de manera decisiva en la elección del tratamiento a seguir y, por tanto, puede conducir a resultados más favorables y a un mejor pronóstico de la enfermedad en los pacientes afectados<sup>3,12,76</sup>.

## 6. Discusión

Además, en los últimos estudios publicados, se ha observado una tendencia creciente hacia la detección precoz de factores de mal pronóstico en pacientes con CCR<sup>76-78</sup>, lo que permite una intervención temprana y mejora los resultados a corto y largo plazo después de la cirugía<sup>46</sup>.

Es esencial por lo tanto, contar con herramientas que permitan un diagnóstico preciso y ayuden a identificar posibles factores de recurrencia que nos permitan mejorar los resultados pronósticos<sup>40,81</sup>.

Hasta el presente, tal y como hemos mencionado, la 18F-FDG PET/TC ha jugado un papel secundario en el manejo preoperatorio del CCR aunque son varios los estudios que han demostrado su precisión diagnóstica<sup>80</sup>, proporcionando evidencia fiable para su utilización en el diagnóstico, estadificación y planteamiento de la estrategia quirúrgica<sup>81,100</sup>.

### **Precisión en la localización tumoral**

Aunque las guías de práctica clínica establecen la colonoscopia como el estándar de referencia para el diagnóstico del CCR<sup>4,7</sup>, su precisión diagnóstica para la localización tumoral es menos clara<sup>5,30</sup>.

Sabemos que la orientación endoscópica en el colon es complicada ya que no existen referencias anatómicas fiables entre el margen anal y la válvula ileocecal, lo que puede llevar a errores a la hora de precisar la localización exacta donde se encuentra el tumor<sup>5,128</sup>. Un colon sigmoide largo o la existencia de bucles en el colon transversal que simulan la flexura esplénica pueden ser la causa de la ubicación errónea del tumor<sup>128,129</sup>.

Nuestra serie mostró que la CO ubicó de forma incorrecta hasta un 28% de los tumores y, pese a que existen estudios en los que se alcanzaron tasas de error de hasta un 33%,<sup>30</sup> este resultado subraya la necesidad de complementar el diagnóstico endoscópico con técnicas adicionales que mejoren la exactitud en la localización del tumor primario.



Esta falta de precisión puede conducir a un cambio inesperado en el procedimiento previamente planificado, la necesidad de un estoma permanente y de forma menos frecuente, a la resección del segmento colónico erróneo<sup>5</sup>. Por ello, y dada la importancia que la localización del tumor tiene para la realización de una cirugía oncológica adecuada, se han descrito diversas técnicas que ayudan a corregir el error, siendo el tatuaje de la lesión la más generalizada y aceptada por las guías de práctica clínica<sup>4-6,130</sup>, dejando la CTC<sup>29,32</sup> para casos con neoplasias obstructivas que precisen de una exploración completa del colon.

Acuna et al.<sup>5</sup> en su meta-análisis encuentran que la tasa de error de la CO puede alcanzar el 15,4%, que disminuye al 9,5% con el marcaje preoperatorio de la lesión. Asimismo la CTC será útil, no solo para identificar el tumor primario antes de la cirugía, sino también para detectar lesiones sincrónicas en el colon y proporcionar información adicional sobre la enfermedad metastásica regional y el grado de infiltración tumoral de la pared intestinal<sup>29,32,131,132</sup>. El valor añadido del tatuaje se encuentra en su durabilidad y en la posibilidad de visualizarlo durante la intervención quirúrgica. Sin embargo, su uso de forma rutinaria es inconsistente en los centros, lo que conduce a la repetición del procedimiento en hasta un 14,3% de los casos con el consiguiente retraso en el manejo terapéutico del paciente<sup>31</sup>. Además, en muchas ocasiones el tatuaje no es visible durante la intervención quirúrgica, bien por una inyección insuficiente de tinta, porque ha sido realizado en el borde mesentérico o por adherencias del colon al retroperitoneo. En otras ocasiones, la difusión de la tinta, secundaria a la inyección transmural puede dificultar la correcta identificación del plano de disección<sup>133</sup>.

En este escenario, al analizar la precisión que la 18F-FDG PET/TC muestra en la localización tumoral observamos que ubicó de forma correcta el tumor primario en más de un 84% de los casos, mejorando el error endoscópico y de la TC el 36% de las veces. Esta corrección del error alcanzó incluso cifras próximas al 46% cuando realizamos la comparación con la CO de forma aislada. Una posible explicación a la mayor exactitud de la 18F-FDG PET/TC respecto a la TC puede ser

## 6. Discusión

la ventaja que ofrece la captación del radiotrazador en tumores de pequeño tamaño que pasan inadvertidos en la visualización de las imágenes si el cambio anatómico aún no es evidente<sup>29,134</sup>.

Sin embargo como podemos comprobar, aun mejorando la precisión de las pruebas estandarizadas, la 18F-FDG PET/TC mantiene una tasa de error en la localización del tumor del 17%. Esta tasa, aunque inferior a la descrita para la CO, es superior a las reflejadas en la literatura para el tatuaje de la lesión<sup>5,31</sup>. Observamos también que en nuestros pacientes tiene una menor precisión para la localización de tumores de colon derecho (desde ciego a ángulo hepático), donde los resultados son inferiores a los de la CO. Pese a que no hemos encontrado justificación para este hallazgo, es cierto que la estrategia quirúrgica en estos casos no se ve modificada. Mientras que las lesiones del colon derecho son tratadas con una hemicolectomía derecha, las de colon izquierdo tienen diferentes resecciones, como la colectomía izquierda, la sigmoidectomía, la resección segmentaria o la resección anterior. Por lo tanto, esto influirá en que las discrepancias en el colon derecho no tengan tanto impacto en el manejo quirúrgico de los pacientes como las tienen las de colon izquierdo.

El lugar anatómico que la CO ubica erróneamente varía entre estudios<sup>5,128,130</sup>. Determinados autores indican que la localización errónea de colon derecho se produce más en casos de colonoscopias incompletas<sup>21,22</sup>. En nuestra serie, por el contrario, las mayores tasas de localización errónea se dieron en regiones distales al colon transversal. En lo que respecta al ángulo esplénico, los tumores que asientan en esta localización tienen un riesgo de localización errónea 1,17 veces mayor. En este sentido, recientes publicaciones han demostrado que los resultados de las resecciones segmentarias del colon son equiparables a nivel oncológico a los de las colectomías extendidas<sup>53</sup>. Este hecho resalta la importancia de la precisión en la identificación del segmento anatómico del colon afecto para evitar resecciones innecesariamente extensas, especialmente cuando se realizan cirugías robóticas que requieren ajustes preoperatorios en la posición de acoplamiento basados en la ubicación del tumor<sup>135</sup>.

En la revisión de la literatura existente no se ha encontrado ningún estudio que describa los beneficios diagnósticos del uso preoperatorio de la 18F-FDG PET/TC en comparación con las pruebas convencionales en términos de precisión de localización tumoral. Aunque no se han evaluado de manera exacta las consecuencias directas de estos errores, es probable que se produzca un incremento del tiempo anestésico y quirúrgico, así como un aumento en el uso de recursos en el quirófano como resultado de estas discrepancias<sup>129</sup>.

Por lo tanto, consideramos que una localización preoperatoria más precisa del tumor, combinada con la información proporcionada por la 18F-FDG PET/TC, nos permitirá realizar una cirugía más segura, reduciendo el cambio de estrategia quirúrgica intraoperatoria y por lo tanto disminuyendo los riesgos asociados a dichas modificaciones.

### **Detección de neoplasias sincrónicas en colonoscopias incompletas**

Otro dato relevante a tener en cuenta, es el porcentaje de colonoscopias incompletas que reflejamos en nuestra serie, que alcanza valores próximos al 30%. En el 95% de los casos el problema es causado por tumores obstructivos. Esto puede ser debido a que en nuestro sistema hasta el año 2015 no se consiguió implementar un adecuado programa de cribado poblacional, por lo que los pacientes fueron diagnosticados con una enfermedad más evolucionada. Si comparamos esta cifra con los datos previamente publicados, nos encontramos con que los principales porcentajes referidos varían del 6 al 24%<sup>20-22</sup>, derivados en su gran mayoría de una preparación colónica incompleta o de patología quirúrgica abdominal previa que dificulta la correcta exploración del colon. Si por el contrario centramos nuestra búsqueda en publicaciones que incluyan pacientes con clínica obstructiva de inicio, y que por lo tanto asociarán probablemente una colonoscopia incompleta, nos encontramos con que las series reflejan valores que varían entre un 10%<sup>134</sup> hasta incluso un 29%<sup>131</sup>.

El principal problema que deriva de las colonoscopias incompletas es la ausencia de diagnóstico de lesiones sincrónicas colónicas en segmentos no

## 6. Discusión

explorados. Estudios previos han demostrado que el riesgo de no detectar neoplasias avanzadas en el colon derecho se duplica en estos casos<sup>21,22</sup>, con el consiguiente problema que de ello se deriva<sup>30</sup>. En el estudio realizado por Chin et al.<sup>23</sup> sobre una cohorte de 17.093 pacientes, se notificó una tasa de tumores sincrónicos del 5,3%, mientras que en el estudio publicado por Kato et al<sup>24</sup>, esta cifra asciende hasta el 8,4%. La detección tardía de una segunda neoplasia en el colon implica la necesidad de someter al paciente a tratamientos adicionales, lo que puede generar un incremento significativo de los costes asociados.

Las principales guías de practica clinica<sup>22</sup> indican la realización de una CTC para la evaluación de estos pacientes ya que permite una visión completa del colon a fin de evitar una subestimación de las lesiones sincrónicas. Esta estrategia es especialmente importante cuando se plantea una estrategia quirúrgica<sup>29</sup>. Pese a que se trata de una técnica que ha demostrado en algunas series mayor precisión diagnóstica que la CO para la detección de adenomas > 10mm (sensibilidad 94% vs. 85%)<sup>137</sup>, para su realización sigue siendo necesaria realizar una preparación completa del colon. Este hecho puede suponer una limitación en pacientes que debuten con clínica obstructiva y que la rentabilidad de la exploración se vea afectada, pudiendo incluso empeorar la sintomatología y aumentar la morbilidad del procedimiento<sup>134,138</sup>. En algunos estudios<sup>29</sup> se describen exploraciones subóptimas en más de un 14% de las CTC por este motivo.

En este contexto, varios estudios han propuesto alternativas diagnósticas que sin perder precisión, permiten una evaluación adecuada del colon sin necesidad de preparación adicional<sup>29,134,139,140</sup>. Es el caso de Mori et al<sup>140</sup> que sugieren la 18F-FDG PET/TC como prueba diagnóstica ante tumores obstructivos que impidan una exploración endoscópica completa. Así pues, informan de porcentajes de neoplasias sincrónicas que varían entre el 4,6% y el 11%, demostrando de forma adicional el valor que el  $SUV_{max}$  de las lesiones tiene en su diagnóstico. Aunque a diferencia de otras publicaciones no establece un punto de corte que permita diferenciar las lesiones malignas de las premalignas, afirma que una captación focal en el segmento colónico no explorado por la CO alerta de patología subyacente con una sensibilidad para la detección de tumores malignos mayores de 8 mm del 94%.

A este mismo respecto, Kim et al.<sup>134</sup>, en su análisis retrospectivo sobre 518 pacientes con neoplasias obstructivas, indican que la CTC presenta una alta sensibilidad para la detección de lesiones pero un bajo VPP y por lo tanto abogan por el uso de otras técnicas. En su grupo de estudio, detectan un 5% de tumores sincrónicos en general y un 4% en la zona no explorada por la CO. En estos casos, la 18F-FDG PET/TC presenta una sensibilidad para lesiones mayores a un centímetro cercana al 98% mientras que para lesiones más pequeñas la precisión disminuye drásticamente hasta un 33%. Sin embargo, al igual que la CTC, la 18F-FDG PET/TC presenta una limitación en su capacidad para distinguir entre adenomas de gran tamaño y neoplasias, lo que se refleja en VPP bajos.

Por otra parte, Fuster et al.<sup>139</sup> en una revisión sistemática realizada en 2016, proponen la 18F-FDG PET-CTC como alternativa fiable al resto de pruebas previamente descritas ya que con una mínima preparación de colon consigue una sensibilidad diagnóstica para pólipos mayores de 6 mm de hasta el 93%.

En nuestro estudio observamos que un 5,7% de las neoplasias colónicas eran sincrónicas, de las cuales un 2,9% estaban ubicadas en segmentos del colon que no habían sido explorados durante la colonoscopia debido a la realización de procedimientos incompletos. Cabe destacar que en cuatro casos, la 18F-FDG PET/TC no detectó el tumor sincrónico a nivel del colon. Se trataba de lesiones < 2,5 cm, que sí fueron identificadas por la CO diagnóstica, por lo que pese a la falta de precisión no hubo un impacto clínico relevante. Sin embargo, en tumores obstructivos con CO incompletas, la 18F-FDG PET/TC identificó correctamente todas las neoplasias sincrónicas, detectando incluso más lesiones que la TC cuando se realiza el subanálisis en el grupo de pacientes que presentan CO y TC preoperatoria. De forma adicional, la 18F-FDG PET/TC detectó captación sincrónica en el marco colónico en casi un 8% de los pacientes, reportando una sensibilidad para la distinción entre lesiones malignas y no malignas del 84%, una especificidad cercana al 97%, con un VPP por encima del 60%.

## 6. Discusión

Estos resultados, coherentes con la literatura previa, respaldan el potencial de la 18F-FDG PET/TC como una alternativa viable a las técnicas recomendadas por las guías de práctica clínica.

Respecto a la captación de 18F-FDG por parte de las células medido mediante el  $SUV_{max}$ , que se postula como uno de los principales valores para cuantificar el nivel de actividad metabólica de la lesión, podemos decir que su capacidad para distinguir lesiones benignas de malignas ha sido motivo de controversia, con diversos puntos de corte establecidos en función de la literatura revisada. Parece que tradicionalmente, valores de  $SUV_{max} \geq 2,5$  eran ampliamente aceptados y utilizados para discernir este tipo de lesiones<sup>141</sup> pero trabajos más recientes establecen puntos de corte superiores<sup>137</sup>, próximos a 5. A pesar de que el  $SUV_{max}$  es un índice ampliamente utilizado para indicar la captación de 18F-FDG del tumor<sup>102-104</sup>, representa sólo el valor más alto de un vóxel único y tiene limitaciones en la evaluación de la actividad heterogénea del tumor y la carga tumoral total. Estos estudios<sup>137,141</sup> ponen de manifiesto que uno de los principales problemas para la generalización del  $SUV_{max}$  como valor preciso de predicción es su susceptibilidad al ruido de imagen y a los parámetros de reconstrucción con un sesgo dependiente del nivel de ruido demostrado. En diversas series se ha demostrado una variabilidad entre centros de entre el 10-25%<sup>134,140</sup>, por lo que generalizar un determinado punto de corte para discernir entre benignidad y malignidad es cuestionable. Es por ello que se han sugerido otros parámetros como el  $SUV_{pico}$ , el  $SUV_{medio}$  o la glicólisis total de la lesión (TLG)<sup>141</sup>, mediciones que incluyen el volumen metabólico y que permiten una evaluación más completa del nivel funcional de tumor aportando información con mayor valor pronóstico si se miden de forma adecuada. El problema de la alta variabilidad entre estudios que se observa en la literatura nos lleva a pensar en la falta de reproducibilidad de esta información y por lo tanto indican una ausencia de validez general. Por lo tanto, una combinación de medidas en lugar de cualquier índice en particular podría proporcionar una mejor clasificación.

En nuestra serie, que muestra valores medianos de  $SUV_{TUM}$  superiores a los de los estudios referidos, no sería aplicable este punto de corte ya que nos

conduciría a clasificar como CCR adenomas de gran tamaño, lo que resultaría en un aumento significativo del porcentaje de falsos positivos y las consecuencias negativas asociadas a este hecho. Por ello, pese a que las lesiones malignas presentan valores de  $SUV_{max}$  incrementados, y que la captación focal de 18F-FDG indica con una alta probabilidad (hasta el 70-80%) que se trate de un hallazgo patológico, no queda claro el punto de corte que de forma fiable, permita diferenciar ambos tipos de lesiones<sup>137</sup>.

Hasta el momento, la CO se posiciona como el único método diagnóstico disponible que cuenta con la capacidad necesaria para distinguir con certeza entre lesiones benignas y malignas<sup>132,139</sup> ya que logra obtener un diagnóstico histopatológico preciso de la lesión, lo cual no es posible con otras técnicas disponibles. Sin embargo, el uso de técnicas de imagen que en una sola exploración permitan valorar, no solo el marco colónico, sino la invasión de estructuras adyacentes y la existencia de enfermedad a distancia, abre una nueva vía para valorar su inclusión de forma rutinaria en los programas de cribado.

Por lo tanto, consideramos que la 18F-FDG PET/TC puede ser una alternativa fiable en aquellos casos de localización imprecisa del tumor primario o falta de exploración colónica completa, dada la relevancia que esto puede tener en la definición de la estrategia terapéutica correspondiente tal y como discutiremos más adelante.

### **Detección de lesiones incidentales**

Otro valor añadido también evaluado de la 18F-FDG PET/TC, es su capacidad para detectar lesiones incidentales, debido a la capacidad de la 18F-FDG PET/TC de proporcionar información tanto morfológica como metabólica<sup>81</sup>. Se considera lesión incidental aquella con captación de 18F-FDG en una ubicación con baja probabilidad de estar relacionada con la neoplasia a estudio, pero que podría representar un hallazgo patológico<sup>120</sup>. La detección de lesiones malignas inesperadas tiene un impacto clínico significativo, no solo en individuos sanos sino también en pacientes con enfermedad tumoral previamente conocida. Los estudios que involucran a

## 6. Discusión

pacientes con neoplasias malignas diagnosticados previamente se centran habitualmente en la enfermedad primaria y la coexistencia incidental de un segundo tumor primario puede pasar desapercibida<sup>140</sup>. Es por lo tanto crucial desde un punto de vista diagnóstico detectar de forma precoz estos tumores y confirmar su presencia para poder establecer el tratamiento óptimo.

El estudio de diversos procesos oncológicos ha revelado una prevalencia significativa de neoplasias primarias adicionales, que oscila entre el 1,2% y el 6,3% en los casos diagnosticados, según cifras publicadas en la literatura<sup>98,120,142-144</sup>. Winkens et al.<sup>142</sup> en el estudio pretrasplante del hepatocarcinoma desestimó la realización de trasplante hepático en hasta un 11% de los pacientes debido al hallazgo, no solo de lesiones malignas, sino también de patología benigna, lo que supuso un importante impacto en el manejo terapéutico y pronóstico de los pacientes. Chopra et al.<sup>144</sup> detectaron a su vez un 4,4% de falsos positivos. Sin embargo, un alto porcentaje de los mismos no fue posteriormente evaluado debido principalmente al beneficio limitado percibido para el paciente o por la negativa del mismo a someterse a estudios adicionales.

Nuestros resultados son acordes a los publicados, con un 3,9% de pacientes que presentaban un segundo tumor primario al diagnóstico. Asimismo, en un 6,4% de los casos, la captación se relacionó con patología benigna. No se describieron hallazgos catalogados como FP o FN por lo que la prueba tuvo una excelente exactitud diagnóstica a este respecto. Cuando analizamos los resultados en el subgrupo de pacientes con 18F-FDG PET/TC y TC de estadificación, comprobamos que en un 3,6% de los casos se diagnosticó un segundo tumor primario inadvertido por la TC, por lo que se hubiera expuesto a ese grupo de pacientes a un tratamiento insuficiente. En todos los casos en los que se efectuó este diagnóstico, se llevó a cabo una cirugía de la lesión, acompañada de tratamiento adyuvante en casos seleccionados. Esto generó cambios significativos en la estrategia terapéutica de los pacientes influyendo en el pronóstico de la enfermedad<sup>99</sup>.

No obstante, varios autores reflexionan sobre el trabajo adicional que generan estos hallazgos incidentales<sup>145</sup>, cuya frecuencia puede aumentar en



proporción al creciente papel que la 18F-FDG PET/TC pueda desempeñar en la evaluación de diversas enfermedades oncológicas en el futuro.

De nuevo en estos casos hay informes contradictorios sobre el uso del valor  $SUV_{max}$  para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. Sin embargo, parece que hay una considerable superposición en el rango de valores medidos en ambas condiciones y por lo tanto los resultados deben utilizarse con precaución. La limitación de la PET a este respecto son las captaciones inespecíficas, que conllevan pruebas adicionales para verificar los hallazgos, y que pueden causar demoras en el tratamiento. Sin embargo, Moletta et al.<sup>98</sup> en su estudio sobre 399 pacientes, concluye que en todos los casos con captación focal de FDG se obtuvo una lesión patológica confirmada, mientras que ninguno de los pacientes investigados por captación difusa de FDG mostró tumores inesperados. Por lo tanto, en base a nuestros resultados, consideramos que altos niveles de captación focal de FDG justifican la práctica de estudios dirigidos debido al impacto que tienen sobre el pronóstico de los pacientes. Para ello será necesario establecer sistemas de referencia entre especialidades que permita investigar los hallazgos incidentales de manera eficiente, para no retrasar el tratamiento de los tumores y proporcionar la mejor atención posible al paciente.

### **Estadificación de la enfermedad**

Una de las principales aportaciones que la 18F-FDG PET/TC brinda en el examen preoperatorio de pacientes con CCR es su habilidad para detectar metástasis a distancia<sup>45,108</sup>, lo cual es de particular importancia en tumores localmente avanzados dada su mayor probabilidad de diseminación y su posible impacto en la estrategia terapéutica. A pesar de la creciente evidencia científica disponible sobre la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en la detección de enfermedad a distancia, las guías de práctica clínica disponibles recogen esta indicación con limitaciones. Las guías ESMO aceptan su uso en la valoración de hallazgos indeterminados de la TC que pudiesen cambiar el manejo terapéutico del paciente<sup>67,138</sup> o en los casos en los que la imagen convencional muestre metástasis

## 6. Discusión

potencialmente resecables e interese excluir la enfermedad en otras localizaciones para no comprometer la estrategia terapéutica inicialmente planteada<sup>33</sup>.

Dado que la 18F-FDG PET/TC cubre rutinariamente todo el cuerpo, permite la detección de enfermedad en lugares distantes al sitio quirúrgico previsto, lo que influirá en el tipo y momento de la intervención quirúrgica a realizar. Nuestra serie mostró que aproximadamente un 14% de los pacientes presentaban metástasis al momento del diagnóstico mientras que la literatura informa de hasta un 20-30% de casos<sup>29</sup>. La 18F-FDG PET/TC mostró una sensibilidad del 93% y una especificidad y precisión diagnósticas superiores al 98% en el diagnóstico de metástasis a distancia de forma general, con valores de especificidad del 90% y de sensibilidad y precisión diagnóstica superiores al 93% al evaluar específicamente las metástasis hepáticas. En contraste, la exploración de estadificación por TC convencional mostró tasas más bajas de sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica (75,8%, 96,9% y 93,8% respectivamente) tanto para el grupo general de metástasis a distancia, como para la enfermedad metastásica hepática (72,2%, 90% y 79,3% respectivamente). Estos resultados se corresponden con estudios anteriores que han demostrado una mayor precisión de la 18F-FDG PET/TC sobre la TC<sup>80,146</sup>.

Reali et al.<sup>138</sup>, en un estudio prospectivo sobre 948 pacientes, comunicó una sensibilidad y especificidad para la TC del 85% y 97% en la detección de metástasis hepáticas, con una precisión diagnóstica de las lesiones pulmonares que desciende al 83%. Por otro lado, Ye et al<sup>147</sup>, en un meta-análisis realizado en 2015, que incluye 28 artículos con 2.283 pacientes, encuentra una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para detección de metástasis a distancia en torno al 90% por parte de la 18F-FDG PET/TC, mientras que para la TC los valores disminuyeron al 70%. Teniendo en cuenta la enfermedad confinada al hígado la 18F-FDG PET/TC reflejó valores equiparables a los del grupo general, mientras que la TC mostró menor capacidad en la detección pero con valores superiores a los de la serie general, en torno al 80%.

Continuando con el análisis de nuestro estudio, comprobamos que las imágenes de fusión aportadas por la 18F-FDG PET/TC ayudaron a caracterizar

correctamente cinco lesiones metastásicas más que la TC y clasificó como FP cuatro hallazgos informados como patológicos por esta técnica. Esta ventaja de las pruebas de imagen metabólicas, que permiten detectar cambios en el metabolismo del tumor antes de la aparición de cambios en el tamaño tumoral, implica en nuestra serie una migración del estadio en un 4,6% de los pacientes, con la consecuente implicación en su manejo terapéutico. Maffione et al<sup>80</sup>, reportan una tasa de migración del estadio de hasta el 24% de los pacientes, ya que incluye todos los pacientes a los que se les realiza 18F-FDG PET/TC preoperatoria y no solo los candidatos a cirugía potencialmente curativa como es el caso de nuestra serie.

Es importante reflejar también que, en el análisis de la serie global, la 18F-FDG PET/TC mostró diez casos de FN en la detección de enfermedad metastásica a distancia. Las lesiones inadvertidas fueron implantes de carcinomatosis peritoneal y metástasis multilobares hepáticas < 1cm evidenciados durante la exploración intraoperatoria de la cavidad abdominal. Además, en 21 casos donde se había constatado enfermedad metastásica valorada como resecable, el intraoperatorio confirmó que se trataba de enfermedad irresecable (carcinomatosis peritoneal, enfermedad ganglionar retroperitoneal y metástasis hepáticas múltiples bilobares) por lo que en estos casos la 18F-FDG PET/TC infraestimó la carga tumoral, que derivó en un cambio en el manejo terapéutico de los pacientes. Estos hallazgos son el motivo por el que determinados grupos desestiman la utilización rutinaria de la 18F-FDG PET/TC en el estudio preoperatorio del CCR, ya que debido al deficiente contraste de tejidos blandos proporcionado por la TC que integra la prueba y su limitada resolución espacial<sup>146,147</sup>, restringen la correcta evaluación de lesiones hepáticas menores de 10mm , lesiones hepáticas subcapsulares y metástasis peritoneales<sup>4,94</sup>.

Otra de las desventajas de la 18F-FDG PET/TC en la estadificación preoperatoria es la dificultad para distinguir ganglios reactivos y metastásicos, ya que los ganglios aumentados de tamaño pueden ser solo reactivos mientras que los de tamaño normal puede estar infiltrados por tumor. Además, la intensa captación de FGD del tumor primario generalmente oculta las estructuras adyacentes, lo que conduce a un elevado número de FN respecto a la afectación ganglionar

## 6. Discusión

locorregional. En nuestro estudio, la sensibilidad especificidad y precisión diagnóstica de la 18F-FDG PET/TC para el diagnóstico de metástasis ganglionares fue del 40%, 91% y 66,6% respectivamente; mientras que la de la TC fue de 63,1%, 85% y 74,3%. Nuestros resultados corroboran por lo tanto, los hallazgos de estudios previos<sup>4,80,138</sup> que demuestran bajas tasas de sensibilidad y especificidad tanto para la 18F-FDG PET/TC como para la TC con una menor utilidad a este respecto de la 18F-FDG PET/TC. Por lo tanto, no hay evidencia para recomendar la realización rutinaria de la 18F-FDG PET/TC con esta finalidad.

Atendiendo a la importancia de una correcta y completa estadificación tumoral preoperatoria, Nerad et al.<sup>34</sup> informan del valor de la TC para la distinción de tumores T3-T4 vs. T1-T2, que con dispositivos que permitan cortes < 5mm, la sensibilidad y especificidad alcanzar valores del 96% y 78% respectivamente. A este respecto, y debido a la baja resolución espacial y falta de contraste que hemos mencionado con anterioridad, la 18F-FDG PET/TC muestra una precisión diagnóstica mucho menor que la descrita para la TC. Sin embargo, en nuestro estudio sí hemos encontrado una asociación entre el  $SUV_{TUM}$  y el grado de infiltración de la pared intestinal. Así, tumores T3-T4 muestran valores superiores de captación de FDG respecto a los T1-T2 con una diferencia estadísticamente significativa. Además de aportar información sobre la localización tumoral, que optimizará el abordaje quirúrgico, es importante conocer de forma preoperatoria la extensión de la afectación de estructuras adyacentes, especialmente cuando se desea un abordaje mínimamente invasivo<sup>79</sup>. Dado que el componente morfológico de la 18F-FDG PET/TC muestra escasa precisión a este respecto, esta medida semicuantitativa que como ya hemos dicho refleja el metabolismo de la lesión, puede ayudarnos a mejorar la resección oncológica y reducir la tasa intraoperatoria de conversión<sup>138</sup>.

Consideramos que los resultados obtenidos convierten a la 18F-FDG PET/TC en una herramienta valiosa en la estadificación del CCR, incluso en ausencia de consenso o recomendaciones adicionales a las establecidas en las directrices de las principales sociedades científicas, ya que proporciona información fuera del alcance de otras pruebas de imagen.

## **Impacto en el manejo perioperatorio de los pacientes**

Es un hecho innegable que en la medicina actual se busca cada vez más un enfoque terapéutico personalizado, con el objetivo de ofrecer un tratamiento optimizado con la menor incidencia de efectos adversos.

Por lo tanto, resultará fundamental contar con técnicas de imagen que, en una sola exploración, puedan brindar información de múltiples aspectos, contribuyendo así a la planificación de una estrategia terapéutica mejorada.

En este apartado, con el propósito de evaluar el impacto derivado de la utilización de la 18F-FDG PET/TC en el manejo perioperatorio de los pacientes, hemos seleccionado el grupo de estudio en el que se había realizado tanto CO como TC, además de la 18F-FDG PET/TC como parte del estudio preoperatorio. Consideramos que analizar este grupo es relevante, ya que nos proporciona una perspectiva más completa de lo que la 18F-FDG PET/TC puede ofrecer en comparación con el conjunto de pruebas estandarizadas.

De forma global, la 18F-FDG PET/TC modificó la estrategia terapéutica en un 15,4% de los pacientes. Cuando se analizan los resultados observamos que la detección de neoplasias sincrónicas colónicas inadvertidas debido a la realización de CO incompletas, resultó en un incremento en la extensión de la resección quirúrgica en 2,6% de los pacientes. Asimismo, la detección de metástasis a distancia no filiadas en la TC supuso necesidad de tratamiento adicional en otro 2,6% de los pacientes (quirúrgico y sistémico) y desestimó la necesidad del mismo en un 2% de los casos al confirmar como FP los hallazgos de la TC. Por último el hallazgo de un segundo tumor primario no conocido previamente precisó de cirugía combinada en un 3,6% de los pacientes. A este respecto, se considera que el impacto de la 18F-FDG PET/TC sobre el manejo perioperatorio de los pacientes fue alto, ya que modificó la modalidad de tratamiento en un 8,8% de los casos y la intención del tratamiento en el 2% restante.

## 6. Discusión

Por otro lado, la corrección del error endoscópico y de la TC respecto a la localización tumoral supuso una modificación del procedimiento quirúrgico en un 4,6% de los pacientes, que se tradujo en un impacto moderado de la 18F-FDG PET/TC atendiendo a la clasificación de Hicks et al.<sup>121,122</sup> previamente descrita.

Estos resultados, equiparables a los reflejados en la literatura científica, refuerzan aún más el impacto potencial que la 18F-FDG PET/TC puede tener en el manejo perioperatorio de los pacientes con diagnóstico de CCR.

Aunque existe una limitada cantidad de estudios que abordan la utilidad de la 18F-FDG PET/TC en el enfoque preoperatorio del CCR y su influencia en la modificación de la estrategia terapéutica, los hallazgos obtenidos son de especial relevancia. Así, en el estudio de Park et al.<sup>148</sup> realizado sobre 100 pacientes con estudio preoperatorio mediante 18F-FDG PET/TC y TC, la estrategia terapéutica se modificó en un 27% de los casos: 9% debido a un cambio en la modalidad de tratamiento, cirugía vs. radioquimioterapia neoadyuvante vs. quimioterapia; y en un 18% debido a modificación en la extensión de la resección, al igual que en nuestra serie debido a la detección de enfermedad metastásica no conocida, de un segundo tumor primario o a la clasificación como FP de los hallazgos de la TC. Concluyen además, que un adecuado conocimiento previo de la enfermedad metastásica en pacientes que se someterán a cirugía combinada sincrónica, reduce el tiempo quirúrgico, las pérdidas hemáticas y previene el daño a órganos adyacentes.

En el estudio de Cipe et al.<sup>145</sup>, se reportan tasas de migración del estado de hasta un 39%, sin embargo el cambio de estrategia terapéutica derivado de la utilización de la 18F-FDG PET/TC preoperatoria se realizó tan solo en un 3,2% de los pacientes. Ozis et al.<sup>146</sup> y Acuna et al.<sup>5</sup> muestran un impacto sobre el manejo de los pacientes equiparable al obtenido en nuestro estudio, con cifras que oscilan entre el 4% y el 14,4%. Teniendo en cuenta tan solo el cambio en la estrategia quirúrgica derivado de una localización tumoral errónea, Yap et al.<sup>130</sup> describieron cifras en torno al 4%, en consonancia con nuestros hallazgos.

Por lo tanto, pese a que las guías de práctica clínica no atribuyen a la 18F-FDG PET/TC un rol prioritario en la evaluación preoperatoria del CCR, consideramos en base a los resultados descritos que esta técnica puede proporcionarnos información adicional con el potencial suficiente para modificar de manera significativa el enfoque terapéutico en pacientes con CCR.

### **Predicción de recurrencia e impacto sobre la supervivencia libre de enfermedad**

Conocer el pronóstico de los pacientes con CCR ha sido desde hace años uno de los pilares fundamentales para la selección de tratamientos individualizados<sup>149,150</sup>.

En una población con una tasa de recurrencia del 23% tras cirugía radical por CCR, la capacidad de predecir la recidiva del tumor antes del inicio del tratamiento puede ser de gran valor en el manejo del paciente y en los resultados oncológicos asociados.

El papel predictivo de los parámetros metabólicos obtenidos mediante 18F-FDG PET/TC ha sido ampliamente debatido<sup>86,151,152</sup>. Sabemos que un aumento en la captación de FDG está estrechamente relacionado con la agresividad tumoral<sup>103</sup>, sin embargo, los estudios que han demostrado la implicación pronóstica del  $SUV_{max}$  en el CCR presentan una metodología y resultados muy variables, debido probablemente influencia de la heterogeneidad intratumoral en los valores de captación de la 18F-FDG por parte del tumor.

En el trabajo llevado a cabo por Shi et al.<sup>105</sup>, que incluyó 107 pacientes con CCR sometidos a una 18F-FDG PET/TC prequirúrgica y con un seguimiento medio de 60 meses, se identificaron el TNM y el  $SUV_{max}$  como los únicos factores independientes predictores de la SG. Establecieron un valor de corte de 11,85 para el  $SUV_{max}$ , logrando una sensibilidad y especificidad cercanas al 75% en la predicción de la SG. Por otra parte, Sokolovic et al.<sup>104</sup> evaluaron la capacidad de la 18F-FDG PET/TC para predecir la progresión de la enfermedad en un grupo de

## 6. Discusión

pacientes metastásicos no sometidos a cirugía inicial. Encontraron que el  $SUV_{max}$  del tumor primario fue el mejor marcador pronóstico, manteniéndose como factor independiente en el análisis de regresión de Cox multivariante.

Si nos centramos en los pocos estudios que se han publicado sobre el papel del  $SUV_{max}$  pre-tratamiento en la predicción de recurrencia tumoral y el pronóstico de los resultados en CCR nos encontramos que Chen et al.<sup>153</sup> no observaron diferencias significativas en la captación de FDG en el tumor primario entre los pacientes con y sin recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, se encontró que la actividad metabólica de los ganglios linfáticos sospechosos resultó ser una herramienta pronóstica altamente precisa para predecir la recurrencia tumoral. En el meta-análisis llevado a cabo por Yin et al.<sup>86</sup> que incluyó 16 estudios y un total de 1.325 pacientes, no se encontró ninguna asociación entre el  $SUV_{max}$  y la recurrencia tumoral ni la SLE. Por otro lado, Li D et al.<sup>79</sup> en un estudio en el que se analizaron 88 pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa por CCR, sí observaron una asociación significativa entre el valor del  $SUV_{max}$  y la recurrencia tumoral, con una desventaja clara en términos de SLE a los 5 años para el grupo de pacientes con valores mayores a 18, en comparación con aquellos con valores más bajos.

En nuestra serie, los resultados obtenidos confirmaron al  $SUV_{TUM}$  como predictor independiente de recurrencia tumoral en pacientes sometidos a cirugía radical, sin encontrarse relación ni con el momento (precoz o tardía) ni con el tipo de recidiva (locorregional o a distancia).

Atendiendo al análisis de supervivencia libre de enfermedad, la curva fue desfavorable para aquellos pacientes con  $SUV_{TUM} \geq 12,7$ , con una SLE en torno al 74% a los 3 años y al 70% a los 10 años. Sin embargo, en el grupo de pacientes con menor captación de FDG, la SLE se mantuvo por encima del 90% a los 3 años y del 80% a los 10 años. Estos resultados, aunque sin relación estadísticamente significativa, nos muestran una potencial asociación entre la tasa metabólica del tumor y la agresividad del CCR. Asimismo, al analizar las curvas de la función de riesgo, se observa una diferencia significativa en la probabilidad de recurrencia tumoral entre los dos grupos a partir de los 20 meses de seguimiento, llegando a triplicarse a partir



de los 40 meses. Estos resultados respaldan las conclusiones de investigaciones anteriores que señalan un mayor índice de recurrencia durante el período de 2 a 3 años tras el tratamiento inicial<sup>154,155</sup>.

Pese a que la variabilidad de los valores del  $SUV_{max}$  impiden la generalizabilidad de los resultados como hemos referido previamente, esta información nos parece de especial utilidad y sirve de base para futuras líneas de investigación.

### **6.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

Esta tesis tiene varias limitaciones. Quizás la más importante de todas es la naturaleza retrospectiva del estudio, realizado en un solo centro de referencia.

Pese a tratarse de una muestra con un número elevado de casos, los valores de  $SUV_{TUM}$  no cumplen la normalidad, lo que nos lleva a realizar test estadísticos no paramétricos, menos robustos.

Otra limitación del estudio es que los facultativos que interpretaron las imágenes no estaban ciegos a la información clínica del paciente ni a los hallazgos de otras pruebas de imagen previamente realizadas, lo que impidió independizar los resultados de la  $^{18}F$ -FDG PET/TC y la TC de dicha información.

Igualmente, deben considerarse las limitaciones inherentes a la técnica metabólica en la que existen falsos positivos y negativos. Entre los primeros se encuentran los procesos inflamatorios-infecciosos y granulomatosos, y entre los segundos el límite de resolución del sistema.

El valor del  $SUV_{max}$  está sujeto a variaciones y depende de factores como atenuación, calibración de dosis, protocolo de adquisición y reconstrucción de imágenes, por lo que a la hora de extrapolar los resultados a modelos clínicos asistenciales, ha de tenerse en cuenta.

## 6. *Discusión*

Por último, puede haber algún sesgo del observador, ya que las técnicas quirúrgicas son operador dependiente, existiendo variabilidad entre los cirujanos de distintos grupos en cuanto a la estrategia en el manejo terapéutico de los pacientes.

Entre las fortalezas del presente estudio cabe destacar en primer lugar que la recogida de datos se cerró para el análisis cinco años después de que el último paciente fuera incluido, tiempo que consideramos suficiente como para detectar de forma fiable la recurrencia de la enfermedad y poder realizar un adecuado análisis de supervivencia.

Asimismo, nuestro estudio está realizado con un número elevado de pacientes y que, por tanto, los resultados obtenidos tendrán una mayor validez que los realizados para tamaños muestrales más pequeños.

Por último, lo consideramos de especial interés dada la escasa casuística publicada respecto a la influencia que la 18F-FDG PET/TC tiene sobre el estudio preoperatorio de los pacientes con CCR resecable y su impacto en el manejo terapéutico y predicción de recurrencia tumoral.

### **6.4. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO**

Las novedades de las guías ESMO y NCCN recalcan la importancia de los biomarcadores pronósticos y predictivos en la estadificación del CCR que guiarán la decisión sobre el tratamiento adecuado<sup>4,6,33</sup>.

Las publicaciones actuales, por tanto, se centran en tres temas. En primer lugar, en mejorar los rendimientos en la detección precoz de la enfermedad. En segundo lugar, en predecir los parámetros biológicos del tumor en el momento del diagnóstico<sup>99</sup> con el fin de evitar métodos invasivos, añadir pruebas diagnósticas, etc. Y, por último, una vez diagnosticado y con el tratamiento adecuado, predecir en

el menor tiempo posible la eficacia terapéutica<sup>149</sup> con el objetivo de evitar toxicidades innecesarias.

Por lo tanto, basándonos en los resultados obtenidos de los diversos estudios preliminares<sup>156,157</sup> derivados de esta Tesis Doctoral, una potencial área de investigación futura consistiría en evaluar la posibles correlación entre los parámetros metabólicos de la 18F-FDG PET/TC y su relación con la presencia de mutaciones en oncogenes (KRAS, NRAS, BRAF) o la inestabilidad de microsatélites<sup>149,150,158</sup>. Obtener indicadores que nos permitan reconocer los tumores con mutaciones presentes proporciona una eficaz diana terapéutica y un avance en el desarrollo de las terapias dirigidas que nos permita modificar el tratamiento ante progresión o recurrencia de la enfermedad.

Por otro lado, en los últimos años ha crecido el interés en los biomarcadores cuantitativos de imagen como el  $SUV_{medio}$ ,  $SUV_{pico}$ , el volumen tumoral metabólico (MTV) y la carga tumoral metabólicamente activa en PET, cuya utilización en el seno de la radiómica nos permite obtener información adicional a las pruebas diagnósticas convencionales.

La radiómica permite por lo tanto generar datos cuantitativos a partir de imágenes en alta resolución<sup>81</sup>, con lo que podemos obtener información de las características tumorales y del microentorno del tumor gracias a determinadas características de la imagen basadas en la intensidad/densidad, volumen, textura, tamaño o forma. Esta información, será diferente a la aportada por las pruebas de laboratorio y otros análisis anatomopatológicos o genómicos. Una vez obtenidos los biomarcadores, que nos permiten caracterizar la ya mencionada heterogeneidad tumoral, y a través del análisis bioinformático mediante inteligencia artificial, se podrán crear algoritmos que ayuden a predecir de forma fiable la evolución de la enfermedad y que nos permita avanzar hacia una medicina más personalizada<sup>81,110,111</sup>.



## 7. CONCLUSIONES



Las conclusiones que se extraen de esta Tesis Doctoral tras el análisis de los resultados obtenidos son:

1. En la localización del tumor primario, la 18F-FDG PET/TC corrige el error endoscópico de forma significativa, mostrando un nivel de concordancia mayor con el estándar de referencia que el de las técnicas establecidas en las guías de práctica clínica. Asimismo, constituye un método fiable para la detección de tumores sincrónicos colónicos ante procedimientos endoscópicos incompletos. La modificación de la estrategia quirúrgica derivada de todo ello, supone un impacto moderado-alto en el manejo perioperatorio de los pacientes con cáncer colorrectal.
2. La 18F-FDG PET/TC aporta información adicional relevante al detectar correctamente un segundo tumor primario, no conocido previamente, en el 3,6% de los casos, que resultó en un cambio de la estrategia terapéutica con impacto alto en el manejo perioperatorio de los pacientes.
3. Se considera que la 18F-FDG PET/TC podría ser útil en las fases iniciales del algoritmo diagnóstico de los pacientes con cáncer colorrectal, debido a su alta sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad metastásica a distancia. El impacto de la prueba sobre el manejo terapéutico de los pacientes es alto, ya que modifica la modalidad de tratamiento en un 4,6% de los pacientes. Para el diagnóstico de la afectación ganglionar locorregional carece de precisión, no siendo de especial utilidad a este respecto.
4. El *Standardized Uptake Value* del tumor primario es un factor de riesgo independiente que se relaciona con la recurrencia de la enfermedad. Valores elevados de captación de 18F-FDG muestran tendencia a presentar una peor supervivencia libre de enfermedad.





## **8. BIBLIOGRAFÍA**



## 8. Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
2. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Trans Oncol.* 2021;14:101174.
3. Chen SH, Miles K, Taylor SA, Ganeshan B, Rodriguez M, Fraioli F, et al. FDG-PET/CT in colorectal cancer: potential for vascular-metabolic imaging to provide markers of prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;49:371-84.
4. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. NCCN. Version 1.2023—March 29, 2023. [(accessed on 10 April 2023)].
5. Acuna S, Elmi M, Shah P, Coburn NG, Quereshy FA. Preoperative localization of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017;31:2366-79.
6. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:1139-67.
7. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1291-305.
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:22-40. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018;29:263.
9. Woitek R, McLean MA, Gill AB, Grist JT, Provenzano E, Patterson AJ, et al. Hyperpolarized <sup>13</sup>C MRI of tumor metabolism demonstrates early metabolic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Radiol Imaging Cancer.* 2020;2:e200017.
10. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, Minamimoto R, Hirata K, Tsurusaki, et al. Present and future roles of FDGPET/ CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update. *Nagoya J Med Sci.* 2017;79:527-43.
11. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med.* 2022;387:1547-56.

12. Hoff G, Botteri E, Høie O, Garborg K, Wiig H, Huppertz-Hauss G, et al. Polyp detection rates as quality indicator in clinical versus screening colonoscopy. *Endosc Int Open*. 2019;7:195-202.
13. Golshani G, Zhang Y. Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820917527.
14. European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
15. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2020.
16. Redondo-Sánchez D, Rodríguez-Barranco M, Mendoza-García OJ, Sánchez MJ. Estimaciones de la incidencia de cáncer en Andalucía para 2020 [Internet]. Granada: Registro de Cáncer de Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública, CIBERESP, ibs.GRANADA. Registro de Cáncer de Andalucía, Consejería de Salud y Familias, Junta de Andalucía; 2020. Disponible en: <https://www.registrocancergranada.es/>
17. Calip GS, Meropol NJ, Weinberg DS. Colorectal Cancer incidence among adults younger than 50 years-understanding findings from observational studies of lower gastrointestinal endoscopy. *JAMA Oncol*. 2022;8:981-3.
18. Holtedahl K, Hjertholm P, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, et al. Abdominal symptoms and cancer in the abdomen: prospective cohort study in European primary care. *Br J Gen Pract*. 2018; 68: 301-10.
19. Holtedahl K, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, Campbell C, et al. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. *BMC Fam Pract*. 2021;22:148.
20. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg*. 2018;13:36.
21. Franco DL, Leighton JA, Gurudu SR. Approach to Incomplete Colonoscopy: New Techniques and Technologies. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13:476-83.
22. Spada C, Hassan C, Bellini D, Burling D, Capello G, Carretero C, et al. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of*

## 8. Bibliografía

- Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy*. 2020;52:1022-36.
23. Chin CC, Kuo YH, Chiang JM. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics. *Colorectal Dis*. 2019;21:432-40.
  24. Kato T, Alonso S, Muto Y, Noda H, Miyakura Y, Suzuki K, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancers in Japan. *World J Surg Oncol*. 2016;14:272.
  25. Santaballa A, Pinto Á, Balanyà RP, Ramírez-Merino N, Martín IR, Grau SS, et al. SEOM clinical guideline for secondary prevention (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020; 22, 187–92.
  26. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2018;378:1734–40.
  27. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:250–81.
  28. Rodríguez-Fraile M, Cózar-Santiago MP, Sabaté-Llobera A, Caresia-Aróztegui AP, Delgado Bolton RC, Orcajo-Rincon J, et al. FDG PET/TC in colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39:57-66.
  29. Sánchez-Izquierdo N, Pagès M, Mayoral M, Rubello D, Colleti PM, Campos F, et al. PET/CT integrated with CT colonography in preoperative obstructive colorectal cancer by incomplete optical colonoscopy: a prospective study. *Clin Nucl Med*. 2020;45: 943-7.
  30. Blum-Guzman J, Wanderley de Melo Jr S. Location of colorectal cancer: colonoscopy versus surgery. Yield of colonoscopy in predicting actual location. *Endosc Int Open*. 2017;5:642-5.
  31. Nahid M, Shrestha A, Imtiaz M, Basnyat P. Endoscopic tattooing for colorectal lesions: impact on quality of care and patient outcomes. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102:594-7.
  32. Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) guideline. *Endoscopy*. 2014;46:897-908.

33. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:10-32.
34. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR.* 2016;207:984-95.
35. Horvat N, Rocha C, Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of rectal cancer: tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics.* 2019;39:367–87.
36. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:153-73.
37. Hwang C, Lee S, Kim A, Kim YG, Ahn SJ, Park DY. Venous invasion in colorectal cancer: impact of morphologic findings on detection rate. *Cancer Res Treat.* 2016;48:1222-8.
38. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, et al. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 2018;9:148-61.
39. Motta Ramírez A, Alonso Blancas E, Lozazo Dubernard G, Urbina de la Vega JF, Valenzuela Tamariz J. Evaluation of colorectal cancer by multidetector computed tomography. *GAMO.* 2011;5:252-64.
40. Sina Dorudi, Robert JC Steele, Colin S McArdle. Surgery for colorectal cancer. *British Medical Bulletin* 2002;1:101-18.
41. Salibasic M, Pusina S, Bicakcic E, Pasic A, Gavric I, Kulovic E, et al. Colorectal cancer surgical treatment, our experience. *Med Arch.* 2019;73:412-4.
42. Akagi T, Inomata M. Essential advances in surgical and adjuvant therapies for colorectal cancer 2018-2019. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4:39-46.
43. Keller DS, Wexner SD CM. Multidisciplinary Rectal Cancer Care in the United States: lessons learned from the United Kingdom Multidisciplinary Team Model and future perspectives. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:753–4.
44. Gavriilidis P, Wheeler J, Spinelli A, de'Angelis N, Simopoulos C, Di Saverio S. Robotic vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancers: has a paradigm change occurred? A systematic review by updated meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2020;22:1506-17.

## 8. Bibliografía

45. Pyo JS, Kim JH, Lee SY, Baek TH, Kang DW. Metastatic lymph node ratio (mLNR) is a useful parameter in the prognosis of colorectal cancer; a meta-analysis for the prognostic role of mLNR. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):673.
46. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al. Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16:161-8.
47. Paquette IM, Madoff RD, Sigurdson ER, Chang GJ. Impact of Proximal Vascular Ligation on Survival of Patients with Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:38-45.
48. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, et al. RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:391-401.
49. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, LAngenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022;65:148.
50. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton: BC Decker;2003.
51. Chong CS, Huh JW, Oh BY, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Operative method for transverse colon carcinoma: transverse colectomy versus extended colectomy. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:630-9.
52. Miyake H, Muro K, Kawai K, Hata , TanakaT, Nishikawa, et al. Evaluation of the vascular anatomy of the leftsided colon focused on the accessory middle colic artery: a single-centre study of 734 patients. *Colorectal Dis*. 2018;20:1041-6.
53. Ozgur I, Liska D, Valente MA, Smith N, Jia X, Catalano B, et al. Best surgical approach for splenic flexure colon cancers: extended versus segmental resection? *Am J Surg*. 2023;225(3):454-9.
54. Gómez Ruiz M, Lainez Escribano M, Cagigas Fernández C, Cristobal Poch L, Santarrufina Martínez S. Robotic surgery for colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4:646-51.

55. Asklid D, Hjern F, Gerjy O, Pekkari K. Robotic vs laparoscopic rectal tumour surgery: a cohort study. *Colorectal Dis.* 2019;21:191–9.
56. Eltair M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Nuno A, Abdullah KH, Alkaili-Alyamani A, et al. Meta-analysis and trial sequential analysis of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision in management of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1423–38.
57. Fujii S, Tsukamoto M, Fukushima Y, Shimada R, Okamoto K, Tsuchiya T, et al. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderly patients. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8:573-82.
58. Nishizaki D, Hida K, Sumii A, Okamura R, Sakai Y, Konishi T, et al. Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Laparoscopic versus open surgery for locally advanced rectal cancer: five-year survival outcomes in a large, multicenter, propensity score-matched cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2022;65:1005-14.
59. Green BL, Marshall HC, Collinson F, Quirke P, Guillou D, Jayne DG. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100:75–82.
60. Govaert JA, Fiocco M, van Dijk WA, Kolfshoten NE, Prins HA, Dekker JWT, et al. Dutch Value Based Healthcare Study Group. Multicenter stratified comparison of hospital costs between laparoscopic and open colorectal cancer resections: influence of tumor location and operative risk. *Ann Surg.* 2017;266:1021–8.
61. Abraha I, Binda GA, Montedori A, Arezzo A, Cirocchi R. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD009277.
62. Dolejs SC, Waters JA, Ceppa EP, Zarzaur BL. Laparoscopic versus robotic colectomy: a national surgical quality improvement project analysis. *Surg Endosc.* 2017;3:2387-96.
63. Buisman FE, Giardiello D, Kemeny NE, Steyerberg EW, Höppener DJ, Galjart B, et al. Predicting 10-year survival after resection of colorectal liver metastases; an international study including biomarkers and perioperative treatment. *Eur J Cancer.* 2022;168:25-33.



## 8. Bibliografía

64. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: hematogenous versus peritoneal spread. *J Oncol*. 2019;2019:7407190.
65. Giuliani F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, et al. Liver-first approach for synchronous colorectal metastases: analysis of 7360 patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:8198-208.
66. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020;11:761-808.
67. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.
68. Ma J, Wang F, Zhang W, Wang L, Yang X, Qian Y, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of liver cancer at special sites: an assessment of efficacy and safety. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9:1948-57.
69. Chiappetta M, Salvatore L, Congedo MT, Bensi M, De Luca V, Petracca Ciavarella L, et al. Management of single pulmonary metastases from colorectal cancer: State of the art. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14:820-32.
70. Rajendran L, Claasen MP, McGilvray ID, Cattral MS, Ghanekar A, Selzner N, et al. Toronto Management of Initially Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer in a Living Donor Liver Transplant Program. *J Am Coll Surg*. 2023. Epub ahead of print.
71. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, Dharmarajan S, Glasgow SC, Hunt SR, et al. Omission of adjuvant chemotherapy is associated with increased mortality in patients with T3N0 colon cancer with inadequate lymph node harvest. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:15-21.
72. Taieb J, André T, Auclin E. Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer, new standards and perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2019;75:1-11.
73. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer*. 2017;116:1271-8.

74. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2207-18.
75. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-line Nivolumab plus low-dose Ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40:161-70.
76. Johnson GGRJ, Park J, Helewa RM, Goldenberg BA, Nashed M, Hyun E. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Can J Surg.* 2023;66:196-201.
77. Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, Ng W, Chua W, Carolan M, et al. Sidedness is prognostic in locoregional colon cancer: an analysis of 9509 Australian patients. *BMC Cancer.* 2017;17:251.
78. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, Lugli A, Zlobec I, Rau TT, Berger MD, Nagtegaal ID, Vink-Börger E, Hartmann A GC. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018;391:2128-39.
79. Li D, Wang Y, Liu W, Chen Q, Cai L, Xing X, et al. The correlation between 18F-FDG PET/CT imaging SUVmax of preoperative colon cancer primary lesions and clinicopathological factors. *J Oncol.* 2021;2021:4312296.
80. Maffione AM, Rubello D, Caroli P, Colletti PM, Matteucci F. Is It Time to Introduce PET/CT in Colon Cancer Guidelines? *Clin Nucl Med.* 2020;45:525-30.
81. Lv L, Xin B, Hao Y, Yang Z, Xu J, Wang L, Wang X, Song S, Guo X. Radiomic analysis for predicting prognosis of colorectal cancer from preoperative 18F-FDG PET/CT. *J Transl Med.* 2022;20:66.
82. Monteil J, Le-Brun-Ly V, Cachin F, Zasadny X, Seitz JF, Mudler O, et al. Comparison of 18FDGPET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: a randomised prospective study. *Dig Liver Dis* 2021;53:231-7.
83. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Associations between GLUT expression and SUV values derived from FDG-PET in different tumors-A systematic review and meta analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0217781.

## 8. Bibliografía

84. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:30-4.
85. Jiang H, Zhang R, Zhang M, Guo W, Zhang J, Zhou X, et al. Retrospective analysis of the prognostic value of PD-L1 expression and (18)F-FDG PET/ CT metabolic parameters in colorectal cancer. *J Cancer*. 2020;1:2864–73.
86. Yin YX, Xie MZ, Liang XQ, Ye ML, Li JL, Hu BL. Clinical Significance and Prognostic Value of the Maximum Standardized Uptake Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:741612.
87. Zheng D, Niu L, Liu W, Zheng C, Yan R, Gong L, et al. Correlation analysis between the SUVmax of FDG-PET/CT and clinicopathological characteristics in oral squamous cell carcinoma. *Dentomaxillo fac Radiol*. 2019; 48:20180416.
88. Keramida G, Peters AM. The appropriate whole body metric for calculating standardised uptake value and the influence of sex. *Nucl Med Commun*. 2019;40:3-7.
89. Li H, Wang X, Zhang L, Yi X, Qiao Y, Jin Q. Correlations between maximum standardized uptake value measured via 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and clinical variables and biochemical indicators in adult lymphoma. *J Cancer Res Ther*. 2019;15:1581-8.
90. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, Townsend DM, Manganaro MS, Gross MD, et al. The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109168.
91. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delkebe D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013;54:647-58.
92. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328-54.
93. Pierre-Yves Salaun, Ronan Abgral, Olivier Malard, Solène Querellou-Lefranc, Gilles Quere, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:28-50.

94. Catalano OA, Coutinho AM, Sahani DV, Vangel MG, Gee MS, Hahn PF, et al. Colorectal cancer staging: comparison of wholebody PET/CT and PET/MR. *Abdom Radiol.* 2017;42:1141-51.
95. Baik H, Lee SM, Seo SH, Na MS, Kim KH, Bae KB, et al. Prognostic value of positron emission tomography/computed tomography for adjuvant chemotherapy of colon cancer. *ANZ J Surg.* 2018;6:587-91.
96. Cornelis FH, Petre EN, Vakiani E, Kimstra D, Durack JC, Gonen M, et al. Immediate postablation 18 F-FDG injection and corresponding SUV are surrogate biomarkers of local tumor progression after thermal ablation of colorectal carcinoma liver metastases. *J Nucl Med.* 2018;59:1360-5.
97. Leclere JC, Delcroix O, Rousset J, Valette G, Robin P, Guezennec C, et al. Integration of 18-FDG PET/CT in the Initial Work-Up to Stage Head and Neck Cancer: Prognostic Significance and Impact on Therapeutic Decision Making. *Front Med.* 2020;7:273.
98. Moletta L, Bissoli S, Fantin A, Passuello N, Valmasoni M, Sperti C. PET/CT incidental detection of second tumor in patients investigated for pancreatic neoplasms. *BMC Cancer.* 2018;18:531.
99. Ali S.A, Hamed M.A. The diagnostic efficacy of whole body 18F-FDG PET CT in detection of unexpected second primary malignancy in cancer patients. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2017; 48: 671-6.
100. Daza JF, Solis NM, Parpia S, Gallinger S, Moulton CA, Belley-Cote EP, et al. A Meta-Analysis Exploring the Role of PET and PET-CT in the Management of Potentially Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:1341-8.
101. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of liver metastases, part 1. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(2):256-9.
102. Krengli M, Ferrara E, Guaschino R, Puta E, Turri L, Luciani I, et al. 18F-FDG PET/CT as predictive and prognostic factor in esophageal cancer treated with combined modality treatment. *Ann Nucl Med.* 2022;36:450-9.
103. Pu Y, Wang C, Zhao S, Xie R, Zhao L, Li K, et al. The clinical application of 18F-FDG PET/CT in pancreatic cancer: a narrative review. *Transl Cancer Res.* 2021;10:3560-75.

## 8. Bibliografía

104. Sokolović E, Cerić T, Cerić Š, Bešlija S, Vegar-Zubović S, Bešlić N, et al. The Prognostic Value of SUVmax of 18F-FDG PET/CT in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Acta Med Acad.* 2020;49:1-8.
105. Shi D, Cai G, Peng J, Li D, Li X, Xu Y, Cai S. The preoperative SUVmax for (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:991.
106. Staal FCR, van der Reijd DJ, Taghavi M, Lambregts DM, Beets-Tan RGH, Mass M. Radiomics for the prediction of treatment outcome and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20:52–71.
107. Giannini V, Mazzetti S, Bertotto I, Chiarenza C, Cauda S, Delmasrto E, et al. Predicting locally advanced rectal cancer response to neoadjuvant therapy with (18)F-FDG PET and MRI radiomics features. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:878–88.
108. van Helden EJ, Vacher YJL, van Wieringen WN, van Velden FHP, Verheul HMW, Hoekstra OS, et al. Radiomics analysis of pre-treatment [(18)F]FDG PET/CT for patients with metastatic colorectal cancer undergoing palliative systemic treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:2307–17.
109. Rahmim A, Bak-Fredslund KP, Ashrafinia S, Lu L, Schmidtlein CR, Subramaniam RM, et al. Prognostic modeling for patients with colorectal liver metastases incorporating FDG PET radiomic features. *Eur J Radiol.* 2019;113:101–9.
110. Jiang Y, Yuan Q, Lv W, Xi S, Huang W, Sun Z, et al. Radiomic signature of (18)F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits. *Theranostics.* 2018;8:5915–28.
111. Lv W, Yuan Q, Wang Q, Ma J, Feng Q, Chen W, et al. Radiomics analysis of PET and CT components of PET/CT imaging integrated with clinical parameters: application to prognosis for nasopharyngeal carcinoma. *Mol Imaging Biol.* 2019;21:954–64.
112. Nagai Y, Kiyomatsu T, Gohda Y, Otani K, Deguchi K, Yamada K. The primary tumor location in colorectal cancer: A focused review on its impact on surgical management. *Glob Health Med.* 2021;3:386-93.

113. Wang Q, Xu HQ, Wang H, Yu WJ, Zhang D. Correlation between 18F-Deoxyglucose PET/CT metabolic parameters and clinical features of colorectal cancer and serum CEA,CA199 and VEGF. *Acta Univ Med Anhui.* 2020;55:277–81.
114. Romero Gómez M, et al. CÁNCER colorrectal: proceso asistencial integrado. 2ª edición. Sevilla: Consejería de Salud;2011. 150 páginas.
115. Archundia García A. Colon, recto y ano. In: Archundia Garcia A. eds. *Cirugía 2.* McGraw Hill; 2013.
116. Llamas-Elvira JM, Rodríguez-Fernández A, Gutiérrez-Sáinz J, Gomez Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(6):859–67.
117. Palma P, Conde-Muñoz R, Rodríguez-Fernández A, Segura-Jiménez I, Sánchez-Sánchez R, et al. The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2010;5:119.
118. Redondo Cerezo E. Sedación endoscópica digestiva. *Controversias y perspectivas. RAPD Online.* 2018;41:14-21.
119. Park JS, Choi G-S, Hasegawa S, Sakai Y, Huh JW, Kim HR, et al. Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on cancer tumor nodestaging system in patients with colorectal carcinoma in comparison with sixth classification. *J Surg Oncol.* 2012;106:674-9.
120. Young CJ, Zahid A, Choy I, Thompson JF, M Saw RP. Incidental detection of colorectal lesions by FDG PET/CT scans in melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:2163-9.
121. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP, et al. The utility of 18F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med.* 2001;42:1605–13.
122. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, et al. 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2001;42:1596–604.
123. Delgado Bolton RC. La tomografía por emisión de positrones con F18-Fluoro-2-deoxi-d-glucosa en tumor de origen desconocido: meta-análisis y evaluación

## 8. Bibliografía

- de la eficacia. 2004. Tesis doctoral. UCM. Departamento de Radiología y Medicina Física.
124. Fierro Alanis MP. La PET-TAC 18F-FDG en la planificación de la radioterapia en cáncer de pulmón: impacto sobre la actitud diagnóstico-terapéutica. Estudio en nuestro medio. 2017. Tesis doctoral. UCM. Departamento de Radiología y Medicina Física.
  125. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P, editors. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd. New York: Little Brown and co; 1991. pp. 163-7.
  126. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gtzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344-9.
  127. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
  128. Borda F, Jiménez FJ, Borda A, Urman J, Goñi S, Ostiz M, et al. Endoscopic localization of colorectal cancer: study of its accuracy and possible error factors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:512-7.
  129. Louis MA, Nandipati K, Astorga R, Mandava A, Rousseau CP, Mandava N. Correlation between preoperative endoscopic and intraoperative findings in localizing colorectal lesions. *World J Surg*. 2010;34:1587-9.
  130. Yap R, Ianno D, Burgess A. Colonoscopic localization accuracy for colorectal resections in the laparoscopic era. *Am J Surg*. 2016;212:258-63.
  131. Lim JH, Lee WY, Yun SH, Kim HC, Cho YB, Huh JW, et al. Comparison of Oncologic Outcomes between incomplete obstructive colon cancer and non-obstructive colon cancer by tumor location. *Front Oncol*. 2022;12:914299.
  132. Zhou Y, Han Z, Dou F, Yan T. Pre-colectomy location and TNM staging of colon cancer by the computed tomography colonography: a diagnostic performance study. *World J Surg Onc*. 2021;19:120.
  133. Zhang S, Wang Q, Feng Y, Zhang G, Chen Y, Zheng W, et al. Clip or tattooing: a comparative study for preoperative colon cancer endoscopic localization. *Front Oncol*. 2022;12:846900.



134. Kim WS, Lee HS, Lee JM, et al. Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of proximal synchronous lesions in patients with obstructive colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:401-8.
135. van der Schans EM, Hiep MAJ, Consten ECJ, Broeders IAMJ. From Da Vinci Si to Da Vinci Xi: realistic times in draping and docking the robot. *J Robot Surg.* 2020;14:835-9.
136. Dahdaleh FS, Sherman SK, Poli EC, Vigneswaran J, Polite BN, Sharma MR, et al. Obstruction predicts worse long-term outcomes in stage III colon cancer: A secondary analysis of the N0147 trial. *Surgery.* 2018;164:1223–9.
137. Cho SH, Kim SW, Kim WC, Park JM, Yoo IeR, Kim SH, Oh ST. Incidental focal colorectal <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/computed tomography. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3453-8.
138. Reali C, Bocca G, Lindsey I, Jones O, Cunningham C, Guy R, et al. Influence of incorrect staging of colorectal carcinoma on oncological outcome: are we playing safely? *Updates Surg.* 2022;74:591-7.
139. Fuster D, Pagès M, Granados U, et al. Update on PET/CT colonography in the diagnosis of colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35:246-52.
140. Mori S, Oguchi K. Application of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detection of proximal lesions of obstructive colorectal cancer. *Jpn J Radiol.* 2010;28(8):584-90.
141. Nguyen T, Hess S, Petersen H, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Can semiquantitative measurements of SUVmax and cut-off values differentiate colorectal malignant from benign lesions? *Hell J Nucl Med.* 2017;20:113-21.
142. Winkens T, Rudakoff W, Rauchfuss F, Malessa C, Settmacher U, Freesmeyer M. FDG PET/CT to detect incidental findings in patients with hepatocellular carcinoma-additional benefit for patients considered for liver transplantation? *Clin Nucl Med.* 2021;46:532-9.
143. Husmann L, Eberhard N, Huellner MW, Ledergerber B, Mueller A, Gruenig H. Impact of unknown incidental findings in PET/CT examinations of patients with proven or suspected vascular graft or endograft infections. *Sci Rep.* 2021;11: 13747.



## 8. Bibliografía

144. Chopra A, Ford A, De Noronha R, Matthews S. Incidental findings on positron emission tomography/CT scans performed in the investigation of lung cancer. *Br J Radiol.* 2012;85:229-37.
145. Cipe G, Ergul N, Hasbahceci M, Firat D, Bozkurt S, Memmi N, et al. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management? *World J Surg Oncol.* 2013;11:49.
146. Ozis SE, Soydal C, Akyol C, Can N, Kucuk ON, Yagci C, et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the primary staging of rectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2014;12:26.
147. Ye Y, Liu T, Lu L, Wang G, Wang M, Li J, Han C, et al. Pre-operative TNM staging of primary colorectal cancer by (18)F-FDG PET-CT or PET: a meta-analysis including 2283 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:21773-85.
148. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Ryu MH, Chang HM, Kim JH, et al. Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:941-7.
149. Yang Z, Liu S, Sun Y, Xu J, Jiang J, Ma X, Zhang Y, Song S. 18F-FDG PET/CT metabolic parameters and HER2 expression in colorectal cancer. *Neoplasma.* 2021;68:875-81.
150. Charlton ME, Kahl AR, Greenbaum AA, Karlitz JJ, Lin C, Lynch CF, et al. KRAS testing, tumor location, and survival in patients with stage IV colorectal cancer: SEER 2010-2013. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:1484-93.
151. Lee JW, Son MW, Chung IK, Cho YS, Lee MS, Lee SM. Significance of CT attenuation and F-18 fluorodeoxyglucose uptake of visceral adipose tissue for predicting survival in gastric cancer patients after curative surgical resection. *Gastric Cancer* 2020;23:273-84.
152. Krenkli M, Ferrara E, Guaschino R, Puta E, Turri L, et al. 18F-FDG PET/CT as predictive and prognostic factor in esophageal cancer treated with combined modality treatment. *Ann Nucl Med* 2022;36:450-9.
153. Chen R, Wang Y, Zhou X, Huang G, Liu J. Preoperative PET/CT 18F-FDG standardized uptake by lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with colorectal cancer. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:5802109.

154. Farhat W, Azzaza M, Mizouni A, Ammar H, Ltaifa M, Lagha S, et al. Factors predicting recurrence after curative resection for rectal cancer: a 16-year study. *World J Surg Onc.* 2019;17:173.
155. Duineveld LA, van Asselt KM, Bemelman WA, Smits AB, Tanis PJ, van Weert HC, Wind J. Symptomatic and asymptomatic colon cancer recurrence: a multicenter cohort study. *Ann Fam Med.* 2016;14:215-20.
156. Mogollón González M, Dominguez Bastante M, Navarro-Pelayo Laínez M, Rodríguez Fernández A, Conde Muiño R, et al. 18FDG-PET/TC y estadiaje del cáncer colorrectal: ¿Podemos utilizarlo con valor pronóstico? *Cir Esp.* 2016;94:280.
157. Mogollón M, Conde R, Navarro-Pelayo M, Huertas F, Segura I, Palma P, et al. Can preoperative 18F-FDG PET/TC predict KRAS mutations in a European population with metastatic colorectal cancer? *Colorectal dis.* 2018;20:92.
158. Song J, Li Z, Yang L, Wei M, Yang Z, Wang X. Metabolic activity via 18F-FDG PET/CT is predictive of microsatellite instability status in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2022;22:808.



## 9. ANEXOS



## 9. Anexos

### 9.1. ANEXO I

#### PUBLICACIONES DERIVADAS

Los resultados principales de esta investigación han sido publicados en Abril de 2023 como artículo original en la revista Journal of Surgical Oncology (Factor de Impacto JCR: 2,885; Q2 Surgery [83/213]).

#### **Referencia Pubmed:**

Mogollón-González M, Conde-Muiño R, Rodríguez-Fernández A, Navarro-Pelayo M, Domínguez-Bastante M, Palma P. Impact of routine preoperative 18 FDG PET/CT on the surgical management of primary colorectal cancer. J Surg Oncol. 2023 Apr 24. doi: 10.1002/jso.27291. Epub ahead of print. PMID: 37092877.

Revista: Journal of Surgical Oncology

ISSN 0022-4790

EISSN 1096-9098

DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.27291>

**TITLE PAGE**

**TITLE:** Impact of routine preoperative <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG PET/CT on the surgical management of primary colorectal cancer

**RUNNING TITLE:** Preoperative <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG PET/CT in colorectal cancer

**Authors:** Mónica Mogollón-González, MD<sup>1,2,3</sup>; Raquel Conde-Muiño, MD, PhD<sup>1,3</sup>; Antonio Rodríguez-Fernández, MD, PhD<sup>3,4</sup>; Mar Navarro-Pelayo, MD<sup>4</sup>; Mireia Domínguez-Bastante, MD<sup>1</sup>; Pablo Palma, MD, PhD<sup>5</sup>.

**Institutions:**

<sup>1</sup>Department of Surgery. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

<sup>2</sup>Clinical Medicine and Public Health PhD Programme, University of Granada, Spain.

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Granada (IBS Granada).

<sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

<sup>5</sup>Department of Surgery. International University of Catalonia. Campus Sant Cugat, Barcelona, Spain.

**Corresponding Author :** Mónica Mogollón González. Avenida de las Fuerzas Armadas 2, 18014, Granada, Spain. Phone No. (0034) 646811016. Email : [monimogo@gmail.com](mailto:monimogo@gmail.com)

**Sources of funding for research and/or publication:** None.

**Article type:** Research Article

**DISCLOSURE:** Authors declare no conflict of interest.

**SYNOPSIS FOR TABLE CONTENTS:**

Intent-to-cure surgical resection has remained the treatment of choice for colorectal cancer. On this basis, the <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG-PET/CT can efficiently provide accurate information concerning tumor location and detection of extracolonic disease to optimize therapeutic planning.

**ABSTRACT**

**Objectives:** Determine the usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (<sup>18</sup>FDG-PET/CT) in the preoperative setting of colorectal cancer (CRC), assessing its impact on changes in management strategy.

**Methods:** Retrospective study of CRC patients who underwent preoperative <sup>18</sup>FDG-PET/CT and CT staging scans in a single referral center. The agreement between <sup>18</sup>FDG-PET/CT, contrast-enhanced CT, and colonoscopy for surgical location was compared using the kappa coefficient. Maximum standardized uptake (SUV<sub>max</sub>) value was obtained. Univariate and multivariate analysis were conducted.

**Results:** 195 patients were included. <sup>18</sup>FDG-PET/CT improved tumor localization in 84.6% (165/195) of cases (kappa value 0.798, p<0.001), thus correcting endoscopic errors 69.7% (30/43) of the time. In patients with incomplete colonoscopies, <sup>18</sup>FDG-PET/CT detected synchronous tumors in 2.5% (5/195) patients, overlooked by CT staging scans. Based on extracolonic <sup>18</sup>FDG-uptake, second primary malignancy was diagnosed in 7(3.6%, 7/195) patients and total accuracy for lymph node and distant metastasis was 66.1% and 98.4%, respectively. Treatment plan was altered in 30 (15.4%, 30/196) patients. There was a significant association between the SUV<sub>max</sub> and tumor size (OR 4.254, p=0.003) and the depth of tumor invasion (OR 1.696, p=0.026).

**Conclusions:** Based on its ability to aid in preoperative evaluation and definitively alter surgical treatment planning, <sup>18</sup>FDG-PET/CT should be further evaluated in primary CRC.

**Key words:** <sup>18</sup>FDG PET/CT, colorectal cancer, preoperative staging, treatment planning.



## INTRODUCTION

Although representing a major public health issue, colorectal cancer (CRC) is a treatable and often curable disease with a 5-year survival rate depending on the cancer stage at diagnosis, ranging from 76% to 92% in the initial stages to 10% in those patients with metastatic disease [1]. Approximately 10-29% of cases present with bowel obstruction at diagnosis [2] and the occurrence of synchronous cancer is estimated to manifest in 0.7-8.4% of cases [3].

International guidelines set optical colonoscopy as the most sensitive and specific examination in order to identify primary neoplasms because it allows for site-specific biopsy; however, this procedure does not provide sufficient evidence about tumor location, depth of wall invasion, or surrounding structures [4]. Likewise, guidelines set contrast-enhanced computed tomography (CT) as the standard preoperative staging imaging modality for primary CRC, while positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) combined with the administration of [18F]-fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) has been assigned a secondary role [5-7].

While  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT is used for staging in many oncological conditions, the available studies on the potential usefulness of this imaging technique in preoperative treatment planning in CRC are rather limited [8].

Our aim was to investigate the clinical impact of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT on staging and therapeutic management in patients with primary CRC compared to guideline-compliant preoperative studies.

## MATERIAL AND METHODS

### *Study design*

Data from patients with a histological diagnosis of CRC who underwent surgery at our University Hospital between January 2014 and December 2017 were retrospectively reviewed. All patients had routinely undergone colonoscopy, contrast-enhanced thoracic, abdominal, and pelvic CT, and  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT as part of preoperative staging approved by our multidisciplinary

## 9. Anexos

oncology board. In cases of incomplete colonoscopy,  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT was also approved as a tool to fully assess the entire bowel.

The tumor location reported in colonoscopy, CT, and  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT records was compared to the anatomical location noted on the operative reports, which was used as a reference standard. For localization purpose, the colon was divided into 8 segments from the cecum to the rectum. For the comparative analysis, a sub-categorization was performed: 1) right-sided (cecum, ascending colon, hepatic flexure and transverse colon), 2) left-sided (splenic flexure, descending colon and sigmoid), 3) rectum. All patients were subsequently staged according to the 7<sup>TH</sup> tumor-node-metastasis (TNM) classification [9] based on pathologic reports.

An incidental finding was defined as either a significant FDG-avid lesion in a location unlikely to be related to the colorectal neoplasm but could represent significant pathology, or an abnormality on the CT component of the PET/CT scan that was not evident on the initial CT staging scan [10]. When extracolonic uptake of  $^{18}\text{F}$ FDG was detected, an additional diagnostic work-up was performed.  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT and CT suspected lesions were confirmed either by surgical exploration, histopathological study of the resected specimen, biopsy examination, or follow-up.

Patients were excluded if the colonoscopy, CT or the  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT had not been performed at our center, if they had a history of another malignancy, or if they received neoadjuvant treatment. The study protocol was in complete compliance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983, and approved by the ethics committee at our hospital. All patients gave informed consent for staging, treatment, and follow-up.

### *Optical colonoscopy*

The colonoscopic examinations were conducted by experienced endoscopists using a flexible colonoscope and carbon dioxide insufflation. Bowel cleansing was conducted in all patients the day before the examination with a solution containing sodium picosulfate and

magnesium citrate. Suspected lesions were biopsied and assessed histologically by experienced pathologists.

#### *Contrast-enhanced computed tomography*

For the computed tomography examination, slice thickness was set at 5mm from the jugular notch to the pubic symphysis. A radiopaque (Iomeron 350, 120ml) substance was administered intravenously at a flow rate of 2.5/3.0ml/s. Scan delay was set at 66-72s, resulting in arterial and portal-venous enhancement. The thorax, entire abdomen, and pelvis were evaluated for the presence of a primary tumor, regional or intra-abdominal lymph nodes, and distant metastases.

#### *<sup>18</sup>F-DG-PET/CT*

Whole-body PET/CT scans were performed with a dedicated integrated PET/CT system (Biograph 16, Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) with an axial field of view of 16.2cm, a slice thickness of 3mm and pixel spacing of 5.4mm in both directions. The scanner is equipped with ultrafast detector electronics (Pico3D) and has a spatial resolution of approximately 6 mm at full-width-at-half-maximum. All patients were administered an intravenous 3.7MBq/kg injection of <sup>18</sup>F-FDG after having fasted 6 hours and showed a blood glucose concentration of <120 mg/dl. PET images were acquired in 3D mode with an acquisition time of 2 to 4 minutes per bed position. PET images were reconstructed iteratively, with the CT data applied for attenuation correction.

Images were examined qualitatively for malignancy by two observers on an interactive computer display using fusion software (Syngo Multimodality Workplace vs2009A; Siemens Medical Solutions; Siemens AG, Berlin). To perform a semi-quantitative analysis, the maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) of the suspected neoplastic foci was calculated as follows:  $SUV_{max} = (\text{injected dose corrected by disintegration/activity concentration}) / (\text{injected dose/body weight})$ . For this analysis, regions of interest were manually placed over the area suspected to be a tumorous focus according to intensity, and the maximal values were obtained.

## 9. Anexos

### *Data analysis*

Statistical analysis was performed using IBM SPSS software version 25.0 (SPSS, Armonk, NY). Data are expressed as median and interquartile range (IR) for continuous variables and as percentages for categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normal distribution of cardinal variables. The agreement between <sup>18</sup>FDG-PET/CT, CT, and colonoscopy for anatomical location noted on operative reports was compared using the kappa coefficient with its 95% confidence interval (95%CI). Univariable analysis was performed using Chi-Square or Fisher tests for categorical data and Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis tests for continuous data. Regression analysis was conducted determining odds ratio (OR), and 95%CI. In order to estimate an optimal cutoff value of SUV<sub>max</sub> the receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were calculated. A p-value<0.05 was considered statistically significant.

### **RESULTS**

A total of 195 patients confirmed with CRC who subsequently underwent surgery were included. Patients and tumor characteristics are displayed in Table 1. Radical surgery was performed in 181 patients (92.9%, 181/195), and 14 patients (7.2%, 14/195) underwent palliative resection of primary tumor due to multiple liver metastasis and peritoneal seeding. Both <sup>18</sup>FDG-PET/CT and conventional CT successfully identified 12 cases (85.7%, 12/14) during the preoperative work-up, while the other 2 cases (14.3%, 2/14) remained undetected until surgery.

Taking surgical findings as the gold standard, the colonoscopy correctly identified the primary tumor in 152 (78%, 152/195) patients (kappa value 0.733, 95%CI 0.592-0.795; p<0.001) while CT improved these results to 156 (80%, 156/195) of cases (kappa value 0.760, 95%CI 0.602-0.813; p<0.001), and <sup>18</sup>FDG-PET/CT up to 165 (84.6%, 165/195) of patients (kappa value 0.798, 95%CI 0.683-0.833; p<0.001). It is noteworthy that out of the 43 neoplasms that were not accurately located by colonoscopy, 27 were correctly identified by CT scans and 30 cases were identified by <sup>18</sup>FDG-PET/CT, resulting in a correction of the endoscopic error in 62.7% (27/43) and 69.7% (30/43) of the cases, respectively. Table 2 summarizes the erroneous location of CRC

by colonoscopy, CT, and PET/CT. Misdiagnosis rates for colonoscopic tumor location were found to be higher in the left colon: error 5/10 (50%)(OR 0.904, 95%CI 0.828-0.988;  $p=0.026$ ), splenic flexure: error 4/9 (44.4%)(OR 1.641, 95%CI 1.016-2.651;  $p=0.043$ ), and transverse colon: error 4/11 (36.3%)(OR 3.886, 95%CI 1.687-8.955;  $p=0.001$ ). The rest of the anatomical locations did not show significant differences.

Overall synchronous colonic FDG-uptake was detected in 21 (10.7%, 21/195) patients, whereof 14 (66.6%, 14/21) cases, with a median  $SUV_{max}$  of 13.8 (range 9.8-18.7), were confirmed to be synchronous colonic malignancies based on pathology examination ( $p=0.032$ ), resulting in a sensitivity of 93.3% (80-100 95% CI), 96.1% specificity (93-98 95% CI), 66.6% positive predictive value (PPV)(46-86 95% CI), 99.4% negative predictive value (NPV)(98-100 95% CI), and total accuracy 95.9% (92-97 95% CI). The remaining 7 cases, showed additional mild FDG-uptake with a median  $SUV_{max}$  of 4.1 (range 3.8-5.3). Pathological analysis revealed 4 hyperplastic polyps and 3 tubular adenomas in follow-up colonoscopy.

A total of 48 incomplete colonoscopies (24.6%, 48/195) were attributed to obstructive neoplasm or inadequate bowel preparation, resulting in the misdiagnosis of 9 synchronous tumors (18.7%, 9/48), and 7 further benign neoplasms as already mentioned. However, all cases were properly detected by  $^{18}F$ FDG-PET/CT prior to surgery, whereas CT misdiagnosed 5 of the synchronous tumors.

Based on a lesion-to-lesion analysis, distant metastatic disease was found in 29 patients (14.8%, 29/195), primarily to the liver, lungs and peritoneum. Of such, 27 cases (93.1%, 27/29) were unequivocally suspected as metastatic disease by  $^{18}F$ FDG-PET/CT and confirmed in pathology reports, while the remaining 2 cases were detected by surgical exploration (multiple peritoneal foci and hepatic metastases <1cm).  $^{18}F$ FDG-PET/CT detected 5 more metastatic lesions than conventional CT, including 4 in the liver and 1 in the lung. In addition, conventional CT showed abnormal findings in the lungs of 4 patients, but no correlation in PET/CT FDG-uptake. Subsequently, these findings were confirmed as non-malignant lesions by follow-up imaging



## 9. Anexos

techniques. The overall sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of imaging techniques for all metastases are referred in Table 3.

Regarding incidental findings, extracolonic FDG-uptake was identified in 23 (11.8%, 23/195) patients. 11 patients (5.6%, 11/195) were diagnosed with synchronous malignancies: 2 lung squamous cell carcinoma (verified by endoscopic bronchial ultrasound with needle aspiration), 1 cholangiocarcinoma (verified by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and biopsy), 2 gastric adenocarcinomas (verified by gastroscopy and biopsy), 1 gastric gastrointestinal stromal tumor (verified by gastroscopy and surgery), 3 papillary thyroid carcinoma (verified by ultrasound-guided biopsy), 1 prostate carcinoma (verified by transrectal ultrasound guided biopsy), and 1 breast ductal carcinoma (verified by mammography and biopsy). Non-neoplastic lesions were detected in the remaining 12 patients (6.1%, 12/195): 3 multinodular goiters, 2 adrenal adenomas, 2 chronic gastritis, 2 Sjögren syndrome, 1 thyroiditis, 1 esophagitis, and 1 polycystic kidney disease (Fig. 1). Additional diagnostic work-up was performed in all cases to confirm the benign nature of the lesions. The  $SUV_{max}$  of the synchronous extra-colonic uptake was 4.95 (range 3.5-10.8) for malignancies and lower in benign lesions at 3.53 (range 2.8-5.1)( $p= 0.403$ ). Of the 11 synchronous incidental malignancies, 7 (63.6%, 7/11) were not identified in the staging CT scan reports. Additionally, 6 out of the 12 benign finding neither were mentioned (Fig. 1). None of the 172 patients without  $^{18}F$ FDG-PET/CT findings developed a second malignancy during the follow-up period.

Consequently, additional findings upon  $^{18}F$ FDG-PET/CT changed the surgical planning in 30 patients (15.4%, 30/195). Colonoscopy and CT misdiagnosed tumors led colorectal surgeons to modify the surgical approach in 9 (4.6%, 9/195) patients due to a change in tumor location, and in 5 (2.5%, 5/195) cases due to the diagnosis of a synchronous colonic neoplasm. Moreover, 7 patients (3.6%, 7/195) underwent resection of confirmed second malignancy overlooked by staging CT scans. In 5 patients (2.5%, 5/195), in whom CT scans showed no evidence of distant metastases,  $^{18}F$ FDG-PET/CT confirmed resectable metastatic disease. In addition, in 4 patients (2%,

4/195) unnecessary resection was prevented due to  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT, as CT findings were confirmed to be false-positive results (Fig.2).

The pathologic factors significantly associated with  $\text{SUV}_{\text{max}}$  were tumor size  $\geq 4\text{cm}$ , the depth of wall invasion (pT), TNM-stage, and tumor location (all  $p < 0.05$ ; Table 4). The multivariate analysis revealed that only tumor size  $\geq 4\text{cm}$  (OR 4.154, 95%CI 1.473-7.014;  $p = 0.003$ ) and pT (OR 1.686, 95%CI 1.107-3.608;  $p = 0.028$ ) were independently associated with  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . ROC analysis revealed that the optimal  $\text{SUV}_{\text{max}}$  cutoff value for differentiating tumor size  $\geq 4\text{cm}$  was 11.3 (AUC=0.797, 95%CI 0.691-0.859;  $p < 0.001$ ). The sensitivity and specificity values for this cutoff were 80.8% and 78.6%, respectively. To differentiate T3-T4 tumors, the ROC analysis set the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  cutoff value at 12.3 (AUC=0.773, 95%CI 0.656-0.812;  $p < 0.001$ ) with a calculated sensitivity of 78.5% and specificity of 70.8%.

## DISCUSSION

Given that intent-to-cure surgical resection has remained the treatment of choice for primary CRC, a major strength of the present study is to focus on the ability of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT to modify the therapeutic approach of CRC when compared to guideline-compliant preoperative studies.

The lack of knowledge of a precise tumor localization during surgery may have a negative impact on surgical performance. According to Blum-Guzman et al. [11] and Acuna et al. [4], incorrect tumor location occurs in 15.4% to 33% of colonoscopies. These authors have suggested that complementary techniques should be used to improve outcomes, as conventional colonoscopy alone may be inadequate. At present, international guidelines recommend the use of preoperative tattooing of colonic lesions [4], as they may not be detectable during surgery and oncological clearance may be compromised, particularly when laparoscopic or robotic surgery is planned. However, endoscopic tattooing practices are variable in endoscopy units, leading to repeated procedures and delays in patient management [12]. Our accuracy in locating tumors

## 9. Anexos

precisely during colonoscopy was 78% (152/195), which improved to 80% (156/195) and 84.6% (165/195) with the addition of CT and <sup>18</sup>FDG-PET/CT, respectively. Furthermore, our series found that tumors located at the splenic flexure had a 1.6-fold higher risk of being inaccurately located. Segmental colon resections are effective in treating splenic colon cancer and yield similar oncological outcomes to extended colectomies [13]. Therefore, precise knowledge of the specific colonic anatomical segment involved is crucial to avoid futile extended resections, especially when performing robotic surgeries that require preoperative adjustments in docking position based on the tumor's location [14].

Additionally, a complete assessment of the entire large bowel is essential to establish optimal management strategies for patients with CRC due to the high incidence of unexpected synchronous adenomas and adenocarcinomas that have been reported (14-48% and 2-9%, respectively)[15,16]. Our investigation included 48 (24.6%, 48/195) incomplete colonoscopies. Out of these, <sup>18</sup>FDG-PET/CT detected synchronous colonic lesions in 5 (10.4%, 5/48) patients that were overlooked by both CT and colonoscopy. International guidelines recommend CT-colonography for the management of patients with incomplete endoscopic examinations [2]; however, several studies have proposed alternative examinations that showed better accuracy [8,17]. In our population, <sup>18</sup>FDG-PET/CT offers the potential to simultaneously explore the entire colonic framework in a single examination, providing added value, particularly for oncology patients where delays can have significant implications for outcomes, while also minimizing healthcare costs.

One of the most relevant contributions that <sup>18</sup>FDG-PET/CT offers to the preoperative management of CRC patients is its accuracy to detect distant metastases, since changes in tumor metabolism may be observed prior to changes in tumor size [18,19]. Given that PET/CT routinely covers the entire body, it enables the detection of disease at distant locations from the intended surgical site, thereby influencing both the type and timing of therapeutic interventions [5]. Our series showed that 29 patients (14.8%, 29/195) were in stage IV, and <sup>18</sup>FDG-PET/CT exhibited a 93.1% sensitivity, 99.4% specificity, and 98.4% accuracy in diagnosing distant metastasis, which



increased to 94%, 90.1%, and 93.1%, respectively when particularly assessing liver metastasis. In contrast, conventional CT staging scan, showed lower rates of sensitivity, specificity, and accuracy (75.8%, 96.9%, and 93.8%, respectively), for distant metastasis as well as for liver metastatic disease (72.2%, 90% and 79.3%, respectively). These findings are consistent with previous reports that have demonstrated the robust reproducibility and greater accuracy of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT over CT [5,8,20]. Based on these results, the use of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT allows for a more precise multidisciplinary approach.

Due to the capability of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT to provide both functional and anatomical data, a considerable number of additional primary neoplasms detections have been reported in the literature across several oncological conditions [21,22]. An incidental finding, upon  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT, was detected in 23 (11.8%, 23/195) of the patients in our study, of whom 11 (5.6%, 11/195) were confirmed as malignancy. In contrast, conventional CT scans failed to detect synchronous neoplasms in 7 cases (63.6%, 7/11), potentially exposing these patients to undertreatment.

The results of this retrospective study demonstrate that the addition of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT to guideline-compliant preoperative studies directly changed the management plan in 31 patients (15.9%, 31/195). Surgical strategy was modified in 9 (4.6%, 9/195) patients due to a change in tumor location; extended in 5 patients (2.5%, 5/195) due to the detection of synchronous colonic neoplasm, in 7 further patients (3.6%, 7/195) due to resection of second primary malignancy, and in 5 patients (2.5%, 5/195) who showed resectable metastatic disease; and reduced in 4 patients (2%, 4/195) due to prevention of unnecessary procedures. The impact of these changes and combined procedures on patients highlights the importance of accurate preoperative knowledge for surgeons to develop a reliable operative strategy, potentially resulting in reduced operation times and complications. Our results align with those of Rodríguez-Fraile et al. [5], who showed that the addition of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT modified therapeutic strategies in up to 14.4% patients with metastatic disease. Moletta et al. [22] reported a 5.1% incidence of resectable synchronous

invasive malignancy, although these results do not reflect the improvement that  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT may offer over conventional CT.

The drawback of morphological imaging techniques in preoperative staging is the difficulty in distinguishing between reactive and metastatic nodes, since enlarged nodes may be just reactive, whereas normal-sized ones may contain tumor [23]. Furthermore, the intense FDG-uptake by the primary tumor, usually overshadows adjacent structures leading to false-negative PET findings [24]. In our study, the sensitivity and accuracy of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT were 40% and 66.1%, respectively for lymph node metastases, while CT alone showed a sensitivity of 63.1% and accuracy of 74.3%. Our results corroborate previous studies demonstrating the low sensitivity and accuracy rates of both imaging techniques [8,25].

Complementary to this, our results demonstrated that  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 11.2$  and  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 12.3$  reliably predicted tumor length  $\geq 4\text{cm}$  and T3-T4 tumors, respectively. In addition to providing information about the tumor location that can be used to optimize the surgical approach, it is desirable to preoperatively know the tumor size and the extent of infiltration of adjacent structures, particularly when a minimally invasive approach is intended [26]. Hence, we hypothesize that this semiquantitative measure, which reflects the metabolism of the lesion, may help improve surgical clearance and reduce intraoperative conversion rate.

There were some limitations in this study. False findings can occur for several reasons (e.g., inflammation, small lesions, physiological bowel uptake, diabetes). Given that routine screening programs were not included in our Regional Health Administration until 2015, a considerable rate of incomplete colonoscopies (26.6%, 48/195) has been described. Finally, our results correspond to a single institution, and different results might be obtained from a multicenter study.

However, our study has several strengths. To our knowledge, our data are the first to compare tumor location accuracy between colonoscopy, CT, PET/CT, and the actual anatomical location

observed during surgery. As surgical resection with curative intent remains the preferred treatment for CRC, this study's main strengths lie in its focus on two standards: the potential of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT to modify the multidisciplinary approach and its ability to preoperatively reevaluate the extent of surgical resection.

## **CONCLUSION**

In primary CRC, preoperative assessment by  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT provides better assessment of the disease by improving tumor location, its extension, and detection of extra-colic findings, highlighting it as a valuable tool for the correct management of these patients. Furthermore, in our series,  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT significantly altered treatment planning when compared to guideline-compliant preoperative studies. These promising results may serve as a basis for the design of future clinical trials.

## ***ACKNOWLEDGEMENTS***

The analysis of this research article is part of a broader academic research in the framework of a doctoral thesis.

## REFERENCES

1. Jonsson J, Hemmingsson O, Strengbom R, Axelsson J, Riklund K, Nyström H. Does <sup>18</sup>F-FDG PET/CT change the surgical management of potentially resectable colorectal liver metastases? *Scand J Surg*. 2022 Jan-Mar;111(1):14574969221083144.
2. Sánchez-Izquierdo N, Pagès M, Mayoral M, Rubello D, Colletti P, Campos F, et al. PET/CT integrated with CT colonography in preoperative obstructive colorectal cancer by incomplete optical colonoscopy. *Clin Nucl Med* 2020;45:943-947.
3. Hao Q, Qin D, Li Z, Dong N, Zhang S. Detection methods of synchronous colorectal lesions in proximal colon for patients with obstructive colorectal cancer: a literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;16(6):511-519.
4. Acuna S, Elmi M, Shah P et al. Preoperative localization of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017;31(6):2366-79.
5. Rodríguez-Fraile M, Cózar-Santiago MP, Sabaté-Llobera A, et al. FDG PET/TC in colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2020;39(1):57-66.
6. Catalano OA, Coutinho AM, Sahani DV, et al. Colorectal cancer staging: comparison of whole-body PET/CT and PET/MR. *Abdom Radiol* 2017;42:1141-1151.
7. Monteil J, Le-Brun-Ly V, Cachin F, et al. Comparison of 18FDGPET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: a randomised prospective study. *Dig Liver Dis* 2021;53(2):231-237.
8. Maffione AM, Rubello D, Caroli P, Colletti PM, Matteucci F. Is it time to introduce PET/CT in colon cancer guidelines? *Clin Nucl Med* 2020;45:525-530.
9. Park JS, Choi G-S, Hasegawa S, et al. Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on cancer tumor node-staging system in patients with colorectal carcinoma in comparison with sixth classification. *J Surg Oncol* 2012;106(6):674-9.
10. Young CJ, Zahid A, Choy I, et al. Incidental detection of colorectal lesions by FDG PET/CT scans in melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(11):2163-2169.
11. Blum-Guzman JP, Wanderley de Melo S Jr. Location of colorectal cancer: colonoscopy versus surgery. Yield of colonoscopy in predicting actual location. *Endosc Int Open* 2017;5:E642-5.
12. Nahid M, Shrestha AK, Imtiaz MR, et al. Endoscopic tattooing for colorectal lesions: impact on quality of care and patient outcomes. *Ann R Coll Surg Engl* 2020;102(8): 594-597.

13. Ozgur I, Liska D, Valente MA, et al. Best surgical approach for splenic flexure colon cancers: Extended versus segmental resection? *Am J Surg* 2022;S0002-9610(22)00724-3.
14. van der Schans EM, Hiep MAJ, Consten ECJ, Broeders IAMJ. From Da Vinci Si to Da Vinci Xi: realistic times in draping and docking the robot. *J Robot Surg* 2020;14(6):835-839.
15. Hao Q, Qin D, Li Z, et al. Detection methods of synchronous colorectal lesions in proximal colon for patients with obstructive colorectal cancer: a literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;16(6):511-519.
16. Chin CC, Kuo YH, Chiang JM. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics. *Colorectal Dis* 2019;21(4):432-440.
17. Fuster D, Pagès M, Granados U, et al. Update on PET/CT colonography in the diagnosis of colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35(4):246-252.
18. Woitek R, McLean MA, Gill AB, et al. Hyperpolarized <sup>13</sup>C MRI of Tumor Metabolism Demonstrates Early Metabolic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Radiol Imaging Cancer* 2020;2(4):e200017.
19. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, et al. Present and future roles of FDGPET/ CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update. *Nagoya J Med Sci* 2017;79(4):527-543.
20. Shi Y, Wang M, Zhang J, et al. Tailoring the clinical management of colorectal cancer by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Front Oncol* 2022;12:1062704.
21. Winkens T, Rudakoff Q, Rauchfuss F, et al. FDG PET/CT to detect incidental findings in patients with hepatocellular carcinoma-additional benefit for patients considered for liver transplantation? *Clin Nucl Med* 2021;46(7):532-539.
22. Moletta L, Bissoli S, Fantin A, Passuello N, Valmasoni M, Sperti C. PET/CT incidental detection of second tumor in patients investigated for pancreatic neoplasms. *BMC Cancer* 2018;18(1):531.
23. Todate Y, Honda M, Takada T, et al. The additional diagnostic impact of positron emission tomography-computed tomography for lymph node metastasis from colorectal cancer: A prospective lymph node level analysis. *J Surg Oncol* 2021;124(7):1085-1090.
24. Lee JY, Yoon SM, Kim JT, et al. Diagnostic and prognostic value of preoperative <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for colorectal cancer: comparison with conventional computed tomography. *Intest Res* 2017;15(2):208-214.

## 9. Anexos

25. Kim SH, Song BI, Kim BW, et al. Predictive Value of [18F]FDG PET/CT for Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):4979.
26. Gómez Ruiz M, Lainez Escribano M, Cagigas Fernández C, et al. Robotic surgery for colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2020;4(6):646-651.

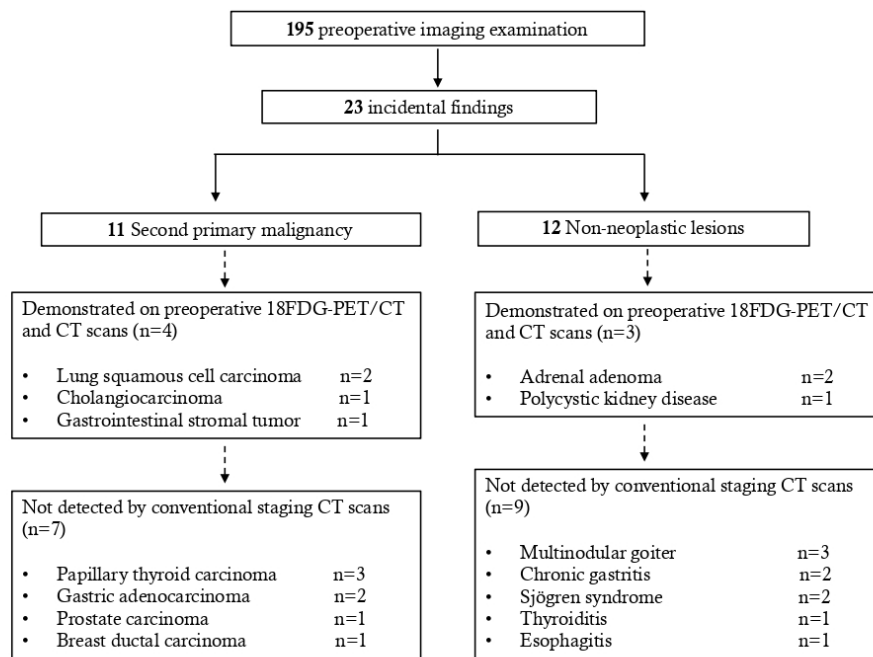


Figure 1. Summary of incidental findings detected on preoperative imaging techniques

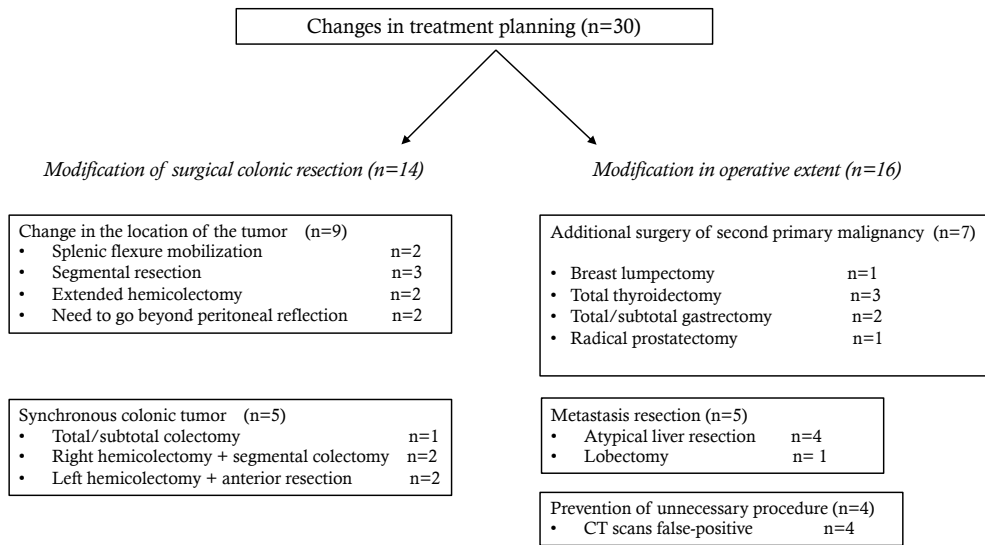


Figure 2. Changes in surgical plan based on <sup>18</sup>F-DG-PET/CT findings



Table 1. Patient characteristics at baseline

Parameters	All patients (n=195)
Age (years)	72 (63-82)
Gender,%	
Male	130 (66.6)
Female	65 (33.3)
Tumor location upon surgery,%	
Rectum	15 (7.7)
Sigmoid	52 (26.6)
Descending colon	10 (5.1)
Splenic flexure	9 (4.6)
Transverse colon	11 (5.6)
Hepatic flexure	17 (8.7)
Ascending colon	40 (20.5)
Cecum	26 (13.3)
Synchronous tumors	15 (7.7)
Procedures,%	
Right hemicolectomy	83 (42.5)
Extended right hemicolectomy	8 (4.1)
Segmental resection	9 (4.6)
Left hemicolectomy	13 (6.6)
Sigmoidectomy	52 (26.6)
High/low anterior resection	15 (7.7)
Total/subtotal colectomy	4 (2)
Combined procedures	11 (5.6)
Differentiation,%	
Well	28 (14.3)
Moderately/poorly	167 (85.6)
pT-stage AJCC,%	
T1	10 (5.1)
T2	40 (20.5)
T3	134 (68.7)
T4	11 (5.6)
pN-stage AJCC,%	
N0	100 (51.3)
N1a	24 (12.3)
N1b	34 (17.4)
N2a	26 (13.3)
N2b	11 (5.6)
Distant metastasis,%	
Liver	18 (9.2)
Lung	7 (3.5)
Peritoneal seed	4 (2.1)
Tumor size (cm)	4.8 (3.5-6)
Primary tumor $SUV_{max}$	14.2 (10.6-20.5)

*AJCC* American Joint Committee on Cancer 7<sup>th</sup> edition, *MI* Metastatic disease  
 $SUV_{max}$  Maximum standardized uptake value

Table 2. Cases of erroneous tumor localization

<b>Anatomical location</b> (n)	<b>Endoscopic discrepancy</b> n (%) Location	<b>CT discrepancy</b> n (%) Location	<b>PET/CT discrepancy</b> n (%) Location
Rectum (15)	5 (38.4) Sigmoid	5 (38.4) Sigmoid	3 (23) Sigmoid
Sigmoid colon (52)	2 (3.7) Rectum	2 (3.7) Rectum	2 (3.7) Rectum
	2 (3.7) Descending	3 (5.5) Descending	3 (5.5) Descending
	1 (1.8) Splenic flexure		
Descending (10)	4 (40) Sigmoid	4 (40) Sigmoid	2 (40) Sigmoid
	1 (2.5) Splenic flexure		
Splenic flexure (9)	3 (33.3) Hepatic flexure	2 (22.2) Not localized	0
	1 (11.1) Transverse	1 (11.1) Descending	
Transverse (11)	3 (27.3) Splenic flexure	3 (27.2) Descending	2 (18.2) Descending
	1 (9.1) Descending	1 (9.1) Not localized	
Hepatic flexure (17)	2 (11.7) Transverse	4 (23.5) Ascending	4 (23.5) Ascending
	2 (11.7) Splenic flexure		
Ascending (40)	3 (7.5) Cecum	1 (2.5) Cecum	4 (10) Cecum
	2 (5) Hepatic flexure	2 (5) Hepatic flexure	3 (7.5) Hepatic flexure
Cecum (26)	2 (7.7) Ascending	4 (15.4) Ascending	4 (15.4) Ascending
		1 (3.8) Hepatic flexure	2 (7.7) Hepatic flexure
Synchronous tumors (15)	9 (60) Non detected	6 (40) Non detected	1 (6.6) Non detected

CT Computed tomography, PET/CT Positron emission tomography/computed tomography

Table 3. Efficacy of <sup>18</sup>FDG-PET/CT and CT for preoperative staging

	<b>Sensitivity</b> <b>% (95% CI)</b>	<b>Specificity</b> <b>% (95% CI)</b>	<b>PPV</b> <b>% (95% CI)</b>	<b>NPV</b> <b>% (95% CI)</b>	<b>Total accuracy</b> <b>% (95% CI)</b>
<b><sup>18</sup>FDG-PET/CT</b>					
Distant metastases	93.1 (83-100)	99.4 (98-100)	96.4 (89-100)	98.8 (97-100)	98.4 (97-100)
Liver metastases	94 (83-100)	90.1 (83-100)	94 (83-100)	90.1 (83-100)	93.1 (82-100)
pN-stage AJCC	40 (30-49)	91 (85-96)	80.1 (69-92)	61.4 (53-69)	66.1 (57-71)
<b>CT</b>					
Distant metastases	75.8 (60-91)	96.9 (94-99)	81.4 (66-96)	95.8 (92-98)	93.8 (90-97)
Liver metastases	72.2 (51-92)	90 (73-100)	92.8 (79-100)	66 (42-90)	79.3 (56-93)
pN-stage AJCC	63.1 (53-72)	85 (78-91)	80 (70-89)	79.2 (62-78)	74.3 (59-77)

<sup>18</sup>FDG-PET/CT [18F]-fluorodeoxyglucose- Positron emission tomography/computed tomography; CT Computed tomography; PPV Positive predictive value; NPV Negative predictive value; CI Confidence Interval; AJCC American Joint Committee on Cancer

Table 4. Correlation between clinicopathological factors and  $SUV_{max}$  of the primary tumor

Variables	n	$SUV_{max}$	P-value
Tumor size (cm)			
<4	55	12 (8.1-16.9)	<0.001*
≥4	134	16.6 (12.2-22)	
T stage			
T1/T2	50	10.6 (5.4-12.3)	0.025†
T3/T4	145	12 (9.3-16.2)	
Lymph node metastases			
Negative	100	13.2 (10.8-17.8)	0.456†
Positive	95	15.5 (10.8-20.2)	
TNM-stage, AJCC			
I	39	12.9 (8.9-18.2)	0.006†
II	61	13.8 (10.3-19.8)	
III	66	16 (10.6-19.9)	
IV	29	16.1 (11.2-21.6)	
Location			
Right-sided	94	14 (10.4-19.7)	0.016†
Left-sided	73	14.9 (11.3-22)	
Rectum	13	13.2 (9.8-21.4)	
Differentiation			
Well	28	13.88 (11.2-21.2)	0.881*
Moderately/poorly	167	14.97 (10.7-20.6)	

\*U-Mann Whitney test, † Kruskal-Wallis test

$SUV_{max}$  Maximum standardized uptake value; AJCC American Joint Committee on Cancer; TNM Tumor-node-metastasis



## 9.2. ANEXO II

### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE COLECTOMÍA

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**CONSEJERÍA DE SALUD**

#### **FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

<b>CENTRO SANITARIO</b>	<b>SERVICIO/Unidad Gestión Clínica de</b>
-------------------------	---

#### **1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (\*) COLECTOMÍA SEGMENTARIA (EXTIRPACIÓN DE UN SEGMENTO DEL INTESTINO GRUESO)**

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

**Díganos si tiene alguna duda o necesita más información.** Le atenderemos con mucho gusto.

(\*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

##### **1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:**

###### **EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:**

La intervención propuesta consiste en extirpar un segmento, más o menos extenso de su intestino grueso, en función de su enfermedad. Después se cose (sutura) para restaurar la continuidad del tubo digestivo, siempre que sea posible.

###### **CÓMO SE REALIZA:**

La intervención se hace mediante una incisión en el abdomen (abordaje abierto) o unas pequeñas incisiones abdominales (laparoscopia), a través de las que introduciremos el material quirúrgico y una cámara para ver la cavidad abdominal. En este procedimiento se introduce gas en la cavidad para crear un espacio en el que poder trabajar, siendo la operación realizada la misma por cualquiera de los dos procedimientos de acceso. Habitualmente es necesario realizar una preparación previa para limpiar el intestino.

Es posible que haya que realizar modificaciones del procedimiento quirúrgico por los hallazgos durante la operación. En los casos en que no sea posible concluir la intervención mediante laparoscopia se realizará una cirugía abierta, mediante una incisión de mayor tamaño.

En ocasiones puede ser necesario ampliar la extirpación a otros órganos. En algunos casos, hay que realizar un ano artificial que, en la mayoría de los casos, es temporal.

El procedimiento requiere anestesia general, de cuyos riesgos le informará el anestesiólogo. Es posible que durante o después de la intervención pueda ser necesaria la administración de sangre y/o productos derivados de la misma. De todo ello se le ofrecerá información adecuada y se solicitará su autorización.

001530

**QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:**

La extirpación de un segmento del intestino grueso aumenta, en algunos casos, el número de deposiciones al día, si bien en muchas ocasiones se normaliza con el tiempo.

**EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:**

Al extirpar la parte del intestino enferma se evitarán complicaciones (sangrado, perforación, obstrucción, fístula...) que precisarían intervención urgente, así como la extensión de la enfermedad, en su caso.

La operación mediante laparoscopia, como se hace mediante incisiones más pequeñas, disminuye el riesgo de hernias. Además, el dolor postoperatorio, generalmente, es más leve, la recuperación del tránsito intestinal suele ser más rápida y el periodo de convalecencia suele ser más corto y confortable.

**OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:**

En su caso pensamos que no existe una alternativa eficaz de tratamiento para su enfermedad.

En su caso:

**QUÉ RIESGOS TIENE:**

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- LOS MÁS FRECUENTES:
  - Infección o sangrado de la herida
  - Retención aguda de orina
  - Inflamación de las venas (flebitis).
  - Aumento del número de deposiciones.
  - Dolor prolongado en la zona de la operación. .
  - En la cirugía laparoscópica se puede extender el gas al tejido subcutáneo u otras zonas y pueden aparecer dolores referidos, habitualmente, al hombro.
- LOS MÁS GRAVES:
  - Apertura de la herida (dehiscencia).
  - Fístula de la unión entre los cabos del intestino extirpado por alteración en la cicatrización, que en la mayoría de los casos se resuelve con tratamiento médico pero que a veces precisa una reintervención para la realización de un ano artificial.
  - Sangrado o infección intraabdominal.
  - Obstrucción intestinal.
  - Reproducción de la enfermedad.
  - Si el abordaje es por laparoscopia puede haber lesiones vasculares o lesiones de órganos vecinos.

001530

CGE15-v1.0

- LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

---

**SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:**

---

**OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):**

---

**OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:**

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.



**1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:**

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)

---

001530

CGE15-v1.0

<b>CENTRO SANITARIO</b>	<b>SERVICIO/Unidad Gestión Clínica de</b>
-------------------------	---

## 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

### 2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

### 2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

### 2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña \_\_\_\_\_, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

\_\_\_SI\_\_\_NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

\_\_\_SI\_\_\_NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

\_\_\_SI\_\_\_NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

\_\_\_SI\_\_\_NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En	a	de	de	
EL/LA PACIENTE				Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL
Fdo.:				Fdo.:

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

<b>CENTRO SANITARIO</b>	<b>SERVICIO/Unidad Gestión Clínica de</b>
-------------------------	---

**2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN**

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PACIENTE \_\_\_\_\_ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL \_\_\_\_\_

Fdo.: \_\_\_\_\_ Fdo.: \_\_\_\_\_

**2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

EL/LA PACIENTE \_\_\_\_\_ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL \_\_\_\_\_

Fdo.: \_\_\_\_\_ Fdo.: \_\_\_\_\_

001530

CGE15-v1.0



## 9.3. ANEXO III

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN (CEI) PROVINCIAL DE GRANADA

## DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D. ANTONIO SALMERÓN GARCÍA, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEI/CEIM GRANADA)

## CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador: Mónica Mogollón González, para realizar el estudio titulado:

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Utilidad de la tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computerizada (18FDG-PET/TC) en el estudio preoperatorio del cáncer colorrectal  
**Código protocolo:** PET/TC\_CCR  
**Código Portal de Ética:** 0339-N-23  
**Investigador Principal:** Mónica Mogollón González  
**Centro:** HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Versión de los documentos:

Protocolo	Versión: 2 de fecha 14/03/2023
HIP	Versión: -- de fecha --
CI	Versión: V.1.0 de fecha 13/02/2023

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- El protocolo del estudio contempla de forma adecuada toda la legislación aplicable.
- Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité ha acordado emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro/os correspondiente/s determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevarlo a cabo.

*En el caso de que su estudio requiera acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del Sistema Sanitario Público de Andalucía, tendrán que estar a lo establecido en la Resolución Conjunta 1/2021 de fecha 04/12/2021, de la Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería de Salud y Familias y de la Dirección Gerencia del SAS, por la que se aprueban las Instrucciones para la ordenación de acceso y uso de la información sanitaria contenida en los sistemas de información del Sistema Sanitario Público de Andalucía con fines de investigación e innovación por la entidades dependientes de la Consejería de Salud y Familias.*

Lo que firmo en Granada

Código:	6hWMSB14PFIRMAF5wquHwcThD9c+GY	Fecha:	31/03/2023	
Firmado Por	ANTONIO SALMERON GARCIA			
Uri De Verificación	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	Página:	1/4	

<p><b>Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la Investigación:</b>                  Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el Comité:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.</li> <li>- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.</li> <li>- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;</li> <li>• la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;</li> <li>• la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto;</li> <li>• el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede;</li> </ul> </li> </ul> <p>El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.</p>
---

**ANEXO I COMPOSICIÓN DEL CEI/CEIM DE GRANADA**


El Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.


En caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

<b>PRESIDENTA:</b> D <sup>a</sup> Aurora Bueno Cavanillas	Catedrática M. Preventiva y S. Pública (UGR)
<b>VICEPRESIDENTA:</b> D <sup>a</sup> Paloma Muñoz de Rueda	Doctora en Ciencias Biológicas - Unidad de Apoyo Investig – HUCSC
<b>SECRETARIO:</b> D. Antonio Salmerón García	F.E.A Farmacia Hospitalaria.- HUCSC

<b>Código:</b>	6hwMS814PFIRMAF5wquHwcThD9c+GY	<b>Fecha:</b>	31/03/2023	
<b>Firmado Por</b>	ANTONIO SALMERON GARCIA			
<b>Uri De Verificación</b>	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	<b>Página</b>	2/4	

VOCALES:	
Álvarez López, Miguel	F.E.A Cardiología HUVN
Arias Santiago, Salvador	F.E.A. Dermatología UGR (Vinculado HUVN)
Cardona Contreras, Jesús	F.E.A. Obstetricia y Ginecología HUCSC
Cobos Vargas, Angel	Enfermero HUCSC. Responsable Seguridad del Paciente
Cuadros Celorrio, Marta Eugenia	Doctora en Farmacia UGR
Delgado Pérez, Juan Ramón	F.E.A. HUVN (Jefe Sección Oncología)
Del Pozo Gavilán, Esperanza	Catedrática Farmacología Clínica UGR
Domenech Gil, Luis Miguel	Enfermero HUCSC
Domínguez Almendros, Sonia	Metodóloga/Estadística HUCSC
Espínola García, Esther	Distrito Granada-Metropolitano (Farmacéutica AP)
Gálvez Martín, Patricia	Doctora en Farmacia.- BIOIBERICA S.A.U
García Lirola, M <sup>a</sup> . Ángeles	Distrito Granada-Metropolitano (Farmacéutica A.P)
García Valverde, M <sup>a</sup> . Dolores	Profesora Facultad Derecho.-Doctora en Derecho
Gorlat Sánchez, Berta	Enfermera/Supervisora HUVN
Guijosa Campos, Pilar	Distrito Granada-Metropolitano (Epidemiología)
Jiménez Pacheco, Antonio	F.E.A Urología.- HUCSC
López Guadalupe, Miguel	Miembro LEGO – Prof. titular H <sup>a</sup> UGR
Luque Martínez, Francisco M.	Técnico Función Adtva.- HUVN
Manzano Manzano, Fco. Luis	F.E.A. Medicina Intensiva (HUVN)
Marín Jiménez, Rafael	Técnico Oficina Delegado Protección de datos del SSPA
Martin Díaz, Manuel	F.E.A. Cirugía General HOSP. Santa Ana Motril
Martínez Galán, Joaquina	F.E.A. Oncología Médica HUVN
Martínez García, Encarnación	Matrona.- Hospital Alta Resolución Guadix
Martínez González, Luis Javier	Doctor en Ciencias Biológicas.Investigador GENYO
Molina Rivas, Esther	Porfesora Facultad Ciencias Salud (Enfermera)
Morales Romero, Antonio	Enfermero - Distrito Granada-Metropolitano
Morón Romero, Rocío	F.E.A Farmacia Hospitalaria HUCSC
Mozas Moreno, Juan	F.E.A. Obstetricia y Ginecología UGR Vinculado HUVN

<b>Código:</b>	6hWMS814PFIRMAF5wguHwcThD9c+GY	<b>Fecha</b>	31/03/2023	
<b>Firmado Por</b>	ANTONIO SALMERON GARCIA			
<b>Uri De Verificación</b>	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>		<b>Página</b> 3/4	

## 9. Anexos

O`Valle Ravassa, Francisco Javier	Vicerrectorado de Investigación UGR
Pérez Fernández , Antonio Juan	C. Ética Asistencial AGS Sur
Sánchez López, José Darío	F.E.A Cirugía Oral y Maxilofacial.- HUVN

Que dicho Comité está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Granada a

<b>Código:</b>	6hwMS814PFIRMAF5wguHwcThD9c+GY	<b>Fecha</b>	31/03/2023
<b>Firmado Por</b>	ANTONIO SALMERON GARCIA		
<b>Uri De Verificación</b>	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	<b>Página</b>	4/4

