

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

***“UTILIDAD DEL ESTUDIO 18FDG-PET/TAC EN LA
VALORACIÓN DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER
DE RECTO”***

Rocío Sánchez Sánchez
Granada, octubre de 2009.

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Rocío Sánchez Sánchez
D.L.: GR. 3910-2009
ISBN: 978-84-692-7857-4

NICOLÁS OLEA SERRANO, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física, PABLO PALMA CARAZO, Profesor Asociado de Cirugía y sus Especialidades y ANTONIO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, Facultativo Especialista de Área de Medicina Nuclear.

CERTIFICAN

Que la Licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Rocío Sánchez Sánchez ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título:

“Utilidad del estudio 18F-FDG-PET/TAC en la valoración de la terapia neoadyuvante en Cáncer de Recto”.

dando nuestra conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Prof. Dr. Nicolás Olea
Serrano

Prof. Dr. Pablo Palma
Carazo

Dr. Antonio Rodríguez
Fernández

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Departamento de Cirugía y sus Especialidades.

A Jesús

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Profesor Nicolás Olea Serrano y el Dr. Pablo Palma Carazo, por su dedicación y apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

Al Dr. Antonio Rodríguez Fernández, igualmente director de esta tesis y compañero de trabajo, por su ayuda inestimable y por ser un referente de profesionalidad durante estos años en el desempeño de la labor asistencial.

Al Dr. Manolo Gómez Río por introducirme en el apasionante mundo de la investigación, porque cada día, con su ejemplo, se convierte en una constante motivación.

Al Profesor Pablo Lardelli por su importante aportación al análisis estadístico del presente trabajo.

Al Dr. José Manuel Llamas, por su confianza y en general a todos los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de la Nieves, por tener siempre palabras de ánimo.

A todos mis amigos por su confianza e ilusión.

A mi marido Jesús, por las horas que le he robado y por confiar plenamente en mí y en este trabajo.

A mi hijo Jesús, por ser el motor de mi vida y contagiarme de su sonrisa hasta en los momentos más difíciles.

A mis padres, hermano y familia, que desde siempre ha demostrado participar de mis proyectos e ilusiones.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN

I. CÁNCER COLORRECTAL

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	5
2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL: FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES DE RIESGO	6
2.1 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA	6
2.2 FACTORES AMBIENTALES	7
3. BIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL: FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS	10
3.1 SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO	10
3.2 CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR	12
3.3 CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO	12
4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	14
4.1 CUADRO CLÍNICO Y EVALUACIÓN	14
4.2 ESTADIFICACIÓN	15
4.3 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	20
5. FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER COLORRECTAL	22
6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO	26
6.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	26
6.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE	29
6.3 TRATAMIENTO DE CÁNCER DE RECTO METASTÁTICO	34

II. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

1. INTRODUCCIÓN	39
2. ASPECTOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS: PRODUCCIÓN, MARCAJE Y DETECCIÓN	39
2.1 CICLOTRÓN	39
2.2 MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA	41
2.3 DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES	41
3. FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS PET	46
3.1 ¹⁸ F-FDG	47
4. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN EN UN TOMÓGRAFO PET/TAC	49
4.1 PREPARACIÓN DEL PACIENTE	49
4.2 POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE EN EL TOMÓGRAFO	50
4.3 REALIZACIÓN DE UN TOPOGRAMA	50
4.4 REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO TAC	51
4.5 REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EMISIÓN DEL PET	51
4.6 RECONSTRUCCIÓN DEL ESTUDIO PET	52
5. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES	52
6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES	54
7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN CÁNCER COLORRECTAL	57

III. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA

<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	69
-------------------------------------	----

MATERIAL Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 DISEÑO-----	73
1.2 ÁMBITO-----	73
1.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO-----	73
1.4 MUESTREO-----	74
1.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO-----	75
2 FUENTES DE INFORMACIÓN-----	83
2.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES-----	84
3 ANÁLISIS DE LOS DATOS-----	85
3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA-----	85
3.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA-----	85

RESULTADOS

1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE NUESTRA POBLACIÓN EN ESTUDIO-----	88
1.1 SEXO Y EDAD-----	88
1.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA-----	88
1.3 NIVELES SÉRICOS DEL CEA (ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO) -----	89
1.4 DIAGNÓSTICO/TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO-----	89
2 TIPIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA -----	90
3 TERAPIA NEOADYUVANTE-----	93
3.1 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO-----	93
3.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO-----	93
4 ESTUDIO ¹⁸F-FDG-PET/TAC POST-NEOADYUVANCIA-----	93
5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO-----	95
6 ESTADIFICACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA-----	96
7 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA-----	97
8 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	107
8.1 ANÁLISIS BIVARIANTE-----	107
8.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE-----	111

<u>DISCUSION</u>-----	119
------------------------------	------------

<u>CONCLUSIONES</u>-----	141
---------------------------------	------------

<u>BIBLIOGRAFÍA</u>-----	145
---------------------------------	------------

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN		Pág.
Tabla INT I	Etiología del Cáncer de Colon: Factores Ambientales	9
Tabla INT II	Clasificación de Dukes modificado por Astler-Coller	16
Tabla INT III	Estadios TNM (AJCC/UICC)	18
Tabla INT IV	Correspondencia Estadificación/TNM/Dukes/Astler-Coller	18
Tabla INT V	Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio vs postoperatorio	32
Tabla INT VI	Resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal.	33
Tabla INT VII	Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico.	41
Tabla INT VIII	Características de diseño y funcionamiento generales de los tomógrafos PET/TAC	44
Tabla INT IX	Clasificación de radiofármacos utilizados en tomografía de positrones	47
Tabla INT X	Factores que influyen en la captación celular de ¹⁸ F-FDG	54
Tabla INT XI	Indicaciones oncológicas de la ¹⁸ F-FDG-PET aprobadas en España y por Medicare.	57
MATERIAL Y MÉTODOS		
Tabla MM I	Regímenes terapéuticos de quimioterapia	79
RESULTADOS		
Tabla RES I	Distribución de los síntomas en nuestra población en estudio	90
Tabla RES II	Niveles séricos del CEA (Antígeno Carcinoembrionario)	90
Tabla RES III	Características de la lesión rectal	92
Tabla RES IV	Estadios TNM pre-neoadyuvancia determinados por Eco-endoanal (uTNM) y RM (cTNM).	93
Tabla RES V	Intervalo QRT- Estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC.	94

RESULTADOS		Pág.
Tabla RES VI	<i>Valores de tendencia central del SUV (máximo y medio) de la lesión rectal primaria y residual.</i>	95
Tabla RES VII	<i>Valores de tendencia central de los SUV máxima y medio de la lesión primaria (SUV1) y residual (SUV2) en pacientes respondedores y no respondedores según TRG y respuesta patológica (pTNM).</i>	96
Tabla RES VIII	<i>Intervalo Estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC-Cirugía</i>	96
Tabla RES IX	<i>Estadio clínico pre-neoadyuvancia y Estadio anatómo-patológico post-quirúrgico en nuestra población en estudio</i>	97-98
Tabla RES X	<i>Pacientes no respondedores según TRG que no modificaron su estadio (ypTNM vs cTNM))</i>	100
Tabla RES XI	<i>Pacientes no respondedores según TRG que modificaron su estadio (ypTNM vs cTNM))</i>	100
Tabla RES XII	<i>Estadios clínicos y anatómo-patológicos en pacientes respondedores según TRG</i>	100
Tabla RES XIII	<i>Comparación de los resultados de respuesta funcional e histopatológica (según TRG y TNM)</i>	101
Tabla RES XIV	<i>Comparación de la respuesta según TRG vs ypTNM</i>	102
Tabla RES XV	<i>Clasificación TNM pre-neoadyuvancia versus TRG</i>	102
Tabla RES XVI	<i>Estadios clínicos pre-tratamiento, resultados del análisis anatómo-patológico post-quirúrgico y grado de respuesta en el análisis visual del estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC.</i>	103
Tabla RES XVII	<i>Grado de regresión tumoral y grado de respuesta funcional en el análisis visual del estudio PET-TAC</i>	103
Tabla RES XVIII	<i>Valores de tendencia central del Índice de Respuesta</i>	105
Tabla RES XIX	<i>Comparación de medias del Índice de Respuesta (máximo y medio) según TRG</i>	106
Tabla RES XX	<i>Índices de Respuesta, máximo y medio, en pacientes respondedores y no respondedores según TRG y TNM</i>	106

RESULTADOS		Pág.
Tabla RES XXI	Valores medios de los intervalos de tiempo transcurridos entre la terapia neoadyuvante, el estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia y la cirugía, así como el intervalo entre el estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC post neoadyuvancia y la cirugía según respuesta TRG	107
Tabla RES XXII	Valores medios de los intervalos de tiempo transcurridos entre la terapia neoadyuvante, el estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia y la cirugía, así como el intervalo entre el estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC post neoadyuvancia y la cirugía según respuesta TNM.	107
Tabla RES XXIII	Comparación de medias, desviación típica entre paréntesis, de las distintas variables de respondedores o no respondedores acorde a TRG y TNM en dos categorías	109
Tabla RES XXIV	Características clínicas de los pacientes discordantes	114
Tabla RES XXV	Resultados del estudio PET/TAC en pacientes discordantes	115

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN		Pág.
Tabla INT I	Etiología del Cáncer de Colon: Factores Ambientales	9
Tabla INT II	Clasificación de Dukes modificado por Astler-Coller	16
Tabla INT III	Estadios TNM (AJCC/UICC)	18
Tabla INT IV	Correspondencia Estadificación/TNM/Dukes/Astler-Coller	18
Tabla INT V	Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio vs postoperatorio	32
Tabla INT VI	Resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal.	33
Tabla INT VII	Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico.	41
Tabla INT VIII	Características de diseño y funcionamiento generales de los tomógrafos PET/TAC	44
Tabla INT IX	Clasificación de radiofármacos utilizados en tomografía de positrones	47
Tabla INT X	Factores que influyen en la captación celular de ¹⁸ F-FDG	54
Tabla INT XI	Indicaciones oncológicas de la ¹⁸ F-FDG-PET aprobadas en España y por Medicare.	57
MATERIAL Y MÉTODOS		
Tabla MM I	Regímenes terapéuticos de quimioterapia	79
RESULTADOS		
Tabla RES I	Distribución de los síntomas en nuestra población en estudio	89
Tabla RES II	Niveles séricos del CEA (Antígeno Carcinoembrionario)	89
Tabla RES III	Características de la lesión rectal	90
Tabla RES IV	Estadios TNM pre-neoadyuvancia determinados por Eco-endoanal (uTNM) y RM (cTNM).	92
Tabla RES V	Intervalo QRT- Estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC.	93

INTRODUCCIÓN

I. CÁNCER COLORRECTAL

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El carcinoma colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales después del cáncer de pulmón en los hombres y el de mama en las mujeres.

En todo el mundo se ha estimado que existen 450.000 casos nuevos de cáncer colorrectal cada año. Los datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) [1] predicen una supervivencia relativa a los cinco años del 63% entre la población blanca de EE.UU. y del 53% en la raza negra con cáncer colorrectal. Los registros de tumores europeos e indios comunican una supervivencia a los 5 años significativamente menor, del 41% y 42%, respectivamente [2].

En los últimos diez años, Estados Unidos ha asistido a una reducción de la incidencia anual de cáncer de colon en un 0,6% y de la mortalidad anual en un 1,7%. Esta disminución de la incidencia del cáncer colorrectal y la mejoría de la supervivencia son consecuencia de una combinación de factores. Si bien, el mayor seguimiento y el uso de polipectomía endoscópica han sido muy importantes, los cambios en el estilo de vida, dieta, el uso de bajas dosis de ácido acetilsalicílico y la reducción del hábito tabáquico también han contribuido [3]. Aunque esto es cierto para Estados Unidos y la mayor parte del hemisferio occidental, la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal varían considerablemente a lo largo y ancho del mundo e incluso a escala regional en los Estados Unidos. Esta variación geográfica en la incidencia de cáncer colorrectal demuestra en gran medida la importancia de los factores ambientales. Se ha postulado que el estilo de vida occidental unido a factores genéticos subyacentes, así como el aumento de longevidad en determinados grupos de población, podrían ser variables importantes a la hora de explicar la disparidad en la incidencia entre las regiones geográficas. [2] En términos generales, la incidencia de cáncer colorrectal y las tasas de mortalidad son mayores en países desarrollados de las naciones occidentales. Diversos estudios [4-5] han revelado que aquellas personas que migran desde una zona de baja incidencia a otra de alta incidencia de cáncer colorrectal, tienden a adoptar la incidencia del país de acogida.

En general, existe acuerdo en que el 80% de los casos de cáncer de colon son esporádicos y no se asocian a ninguna mutación hereditaria conocida. Aunque el cáncer puede desarrollarse a una edad precoz, su diagnóstico antes de los 40 años de edad supone menos de un 5%. La edad es el factor que más impacta sobre la

incidencia de cáncer colorrectal. La incidencia de cáncer colorrectal esporádico aumenta de forma dramática por encima de los 45 ó 50 años para todos los grupos de población. El 90% de los casos de cáncer de colon esporádico aparece después de los 50 años de edad. En la mayoría de los países, las tasas de incidencia normalizadas por edad son menores en las mujeres. La distribución por sexos de las neoplasias malignas colorrectales es prácticamente igual entre varones y mujeres. Sin embargo, el riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal es más elevado para la mujer (2,7%) que para el hombre (2,6%). [6]

La raza es también un factor que influye en la incidencia del cáncer de colon, siendo mayor en personas de raza negra [1].

También se ha producido un desplazamiento aparente en la distribución anatómica del cáncer de colon, con menos lesiones izquierdas y más cánceres localizados en el lado derecho [7-8-9].

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

2.1 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

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

El riesgo de padecer cáncer colorrectal en personas con antecedentes familiares de esta neoplasia varía en función del grado del familiar afectado y la edad media en la que dicho familiar desarrolló la enfermedad. Así, cuando se trata de un familiar de primer grado el riesgo de cáncer colorrectal se duplica. También parece existir un mayor riesgo cuando el familiar afecto desarrolla la enfermedad antes de los 60 años [10].

La mayoría de estudios sobre grupos de población sugieren una susceptibilidad heredada de forma dominante a padecer adenomas y cáncer colorrectal que explicaría la mayoría de casos del cáncer colorrectal esporádico, sin embargo esta susceptibilidad puede ser variable en función del grado de exposición a factores ambientales [11].

2.2 FACTORES AMBIENTALES

2.2.1 DIETA

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

Estas pruebas experimentales hacen pensar que el exceso de energía en forma de un aumento de peso significativo da lugar al desarrollo de una resistencia a la insulina, con aumento de las concentraciones de la insulina, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados circulantes. Estos cambios suponen un estímulo proliferativo para las células epiteliales del colon y exponen al mayor número de células en división a productos intermediarios reactivos del oxígeno [14,15]

Las concentraciones excesivas de estimulantes del crecimiento posiblemente favorecerían la proliferación de células epiteliales del colon que ya presentan un control defectuoso del ciclo celular. Además de la estimulación de la proliferación celular, parece existir una pérdida focal de la función de barrera normal de las células epiteliales. Esta pérdida focal de la barrera causa una inflamación local y la liberación de intermediarios reactivos del oxígeno. El resultado de de estos efectos focales es la generación de focos aberrantes de células en proliferación en las criptas. Estas células empiezan a apilarse en la superficie luminal de la cripta, llegando finalmente a convertirse en un adenoma. Los pasos en la formación de un adenoma y la posible transformación de adenoma a cáncer dependen de la activación progresiva de oncogenes específicos y una pérdida concomitante de genes supresores específicos.

Carne, Grasa y Proteínas:

La ingestión de carnes rojas se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal [16-18]. Sin embargo, que la abstinencia de éste tipo de carne conduzca a una disminución de la incidencia de cáncer colorrectal, es una cuestión que aún no se ha aclarado ya que los distintos estudios realizados muestran resultados contradictorios [19].

En términos generales una dieta rica en proteínas se asocia a una proliferación epitelial acelerada. Aunque la ingesta elevada de proteínas puede aumentar la carcinogénesis, este hecho no ha sido demostrado [20].

Los componentes grasos de la carne roja podrían ser promotores de la carcinogénesis, ya que estas grasas son metabolizadas por bacterias intraluminales a agentes carcinógenos [21,22] lo que resulta en una proliferación anormal del epitelio colónico. Existe controversia en cuanto a si el tipo de grasa es importante. Algunos estudios sugieren que las grasas animales saturadas pueden determinar un riesgo especialmente alto [16,21] sin embargo, otras investigaciones apuntan a que no existe evidencia de un mayor riesgo para ninguna grasa específica después del ajuste del consumo total de energía [23].

Fibra:

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

Hortalizas y Frutas:

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

Varias líneas de investigación indican que la ingestión más elevada de ácido fólico podría ser beneficiosa para reducir el riesgo de cáncer de colon. El ácido fólico proporciona un grupo metilo que se requiere en la síntesis de metionina, empleada en la metilación del ADN y en la regulación de la expresión génica. El ácido fólico también proporciona un grupo metilo para la conversión de uracilo en timina. La deficiencia de ácido fólico puede hacer que el uracilo remplace a la timina en la síntesis de ADN [26].

Estudios epidemiológicos y experimentales han indicado que los suplementos de calcio podrían tener un efecto protector, en tanto reduce los cambios de

hiperproliferación subyacentes a la transformación maligna. Una revisión de estos estudios casos-control no ha refutado dicho concepto [27, 28, 29,30]

2.2.2 ESTILO DE VIDA

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

La mayoría de los estudios existentes han demostrado un mínimo efecto positivo del alcohol sobre el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Esta asociación es más fuerte entre el consumo de alcohol en los varones y el riesgo de cáncer de recto, posiblemente por la interferencia con el metabolismo del ácido fólico a través del acetaldehído [32].

El hábito de fumar también se ha asociado mayor riesgo de cáncer colorrectal [16, 21, 33].

El consumo crónico de café ó té no se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer colorrectal [34, 35].

2.2.3 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

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

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

Tabla INT.I Etiología del Cáncer de Colon: Factores Ambientales.

3. BIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL: FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

El desarrollo de un carcinoma se produce a lo largo de una vía de fenómenos en múltiples pasos que ha sido perfilada por Vogelstein y cols[40] y otros autores en el modelo ahora bien reconocido de la carcinogenia colorrectal [41-44]. Este modelo describe una vía de activación mutacional de oncogenes y de inactivación de genes supresores tumorales. Se cree que para la formación de un carcinoma se alteran más de nueve genes. La mutación inicial probablemente ocurre en el gen APC del cromosoma 5q e implica la inactivación del gen APC. La secuencia adenoma-cáncer se activa posteriormente mediante el oncogén K-ras. El paso final implica la pérdida o mutación del gen supresor tumoral p53 del cromosoma 17p. Las múltiples vías desde la mucosa normal hasta el carcinoma no son necesariamente secuenciales sino que más bien son una asociación de mutaciones características del cáncer colorrectal esporádico y hereditario.

3.1 SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

3.1.1 SÍNDROMES DE POLIPOSIS

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

Supone el 1-2% de todos los cánceres colorrectales y se asocia al gen APC [45] Se manifiesta primariamente como múltiples pólipos (más de cien) en cualquier localización del tracto intestinal y de tamaño variable. La degeneración carcinomatosa de una o más de estas formaciones se considera inevitable si se deja a la enfermedad seguir su evolución natural [46].

Las manifestaciones extracolónicas tales como pólipos gástricos, duodenales e intestinales, osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoideos, tumores del SNC, fibromatosis difusa, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina y tumores malignos, que fueran descritos por distintos investigadores como síndromes individuales, conocidos con el nombre de quien los describiese (Sd. Turcot, Gardner...), son debidos al crecimiento desordenado de otros tejidos de la economía, a causa de que la mutación es heredada y ocurre durante la concepción, estando el núcleo presente en todas las células del organismo [47,48].

Se trata de un trastorno autosómico dominante con una penetrancia cercana al 100%. Los miembros de la familia heredan el alelo mutante del gen APC. Esta mutación no altera la función del gen APC, pero en cambio deja al paciente en riesgo

para una segunda mutación que altere la función del gen APC [45] El alelo APC normal sufre una mutación en las células epiteliales del colon precozmente en la infancia, iniciando el proceso canceroso. Para la progresión a un cáncer invasor se requieren una serie de años y múltiples alteraciones genéticas adicionales en otros genes diana. Los cánceres invasores en pacientes con síndrome de PAF aparecen a una edad media de 42 años.

Poliposis hamartomatosa [49]

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

- Síndrome de Peutz-Jeghers:

Se transmite con herencia autosómica dominante y asocia pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal. Los pólipos son de gran tamaño, aunque en escaso número, en colon y de forma más frecuente en intestino delgado. Pueden manifestarse como hemorragia digestiva u obstrucción, con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

- Poliposis Juvenil:

Se caracteriza por la existencia de pólipos generalmente limitados a colon, si bien se han descrito casos a nivel gástrico y de intestino delgado.

Se asocia a mutaciones en la línea germinal PTEN, SMAD4 y BMPR1.

- Enfermedad de Cowden:

Se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos en cualquier localización del tracto gastrointestinal. Sorprendentemente, en este caso no existe un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, en un 10% de los pacientes pueden desarrollar cáncer de tiroides y casi el 50% de mama. Se ha asociado a mutaciones en la línea germinal PTEN.

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

Es la forma más común de cáncer de colon hereditario (5-8% de todas las neoplasias de colon) siguiendo un modo de herencia autosómico dominante con una penetrancia aproximada del 80%. El HNPCC se asocia a mutaciones en los genes de

reparación de ADN, fundamentalmente MLH1 y MLH2. Los errores de replicación pueden ocurrir de forma espontánea ó por la exposición a un agente exógeno. A diferencia de los pacientes con PAF, los pacientes con HNPCC no presentan alelos APC anormales por lo que no desarrollan poliposis extensas, haciendo más difícil su identificación. Por tanto, estos pacientes desarrollan pólipos con una frecuencia similar a la población normal, sin embargo, una vez desarrollado el pólipo la progresión a cáncer es mucho más rápida debido a esos defectos génicos hereditarios de la reparación heterogénea.

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

3.2 CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

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

3.3 CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO

Los conocimientos adquiridos del estudio del cáncer colorrectal hereditario han sido fundamentales para explicar las alteraciones genéticas en el desarrollo del cáncer colorrectal esporádico, que supone el 90% de los cánceres colorrectales [52].

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

Los estudios de adenomas de colon benignos precoces, sin embargo, no han conseguido revelar pruebas de inestabilidad cromosómica o de microsatélites generalizada en estos estadios precoces de la vía oncogénica [53]. Esta ausencia de pruebas lleva a la conclusión de que ninguna de estas formas de inestabilidad genómica es necesaria para la formación de focos crípticos aberrantes y adenomas precoces [54].

El gen supresor tumoral APC es defectuoso en más del 80% de los pólipos adenomatosos y cánceres de colon. Es el defecto más frecuente y el único que aparece más precozmente en la secuencia de alteraciones genéticas acumuladas. En los cánceres colorrectales, la mayoría de las mutaciones del gen supresor tumoral APC causan un truncamiento de la proteína APC y por tanto su pérdida de función. La proteína APC normal tiene como función la degradación de la β -catenina citoplásmica, y su ausencia produce acumulación de la misma en el citoplasma y su translocación hacia el núcleo. Los resultados de la acumulación nuclear de β -catenina, y el incremento de la transcripción inducida por la misma, son la estimulación de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis [55].

Se han descrito deleciones de 18q21 y se ha identificado DCC, un gen supresor tumoral, en esta localización cromosómica. Además, los genes SMAD2 y SMAD4 implicados en el cáncer colorrectal también se localizan en 18q21 [41, 55-57]. Parece que la función de SMAD2 en cáncer colorrectal es un fenómeno tardío, actuando para acelerar la progresión en estadios tardíos de la carcinogénesis invasora [58].

El gen supresor tumoral p53 localizado en el cromosoma 17 es el supresor tumoral más frecuentemente inactivado en las neoplasias malignas del ser humano. La proteína p53 normal reconoce el ADN dañado y actúa bloqueando la progresión del ciclo celular para permitir la reparación del ADN. Además, esta proteína p53 también puede desencadenar apoptosis.

En la PAF y otros síndromes de poliposis, existe una diferencia significativa en el número de pólipos que presenta cada individuo, incluso dentro de la misma familia. Dietrich y cols [59] fueron capaces de identificar un gen modificador denominado MOM1 que codifica la fosfolipasa A2 la cual actúa inhibiendo el número de pólipos.

Aunque las investigaciones se han centrado en identificar las alteraciones genéticas presentes en el modelo adenoma a carcinoma del cáncer colorrectal, los estudios recientes indican una vía alternativa, probablemente secundaria, para el

desarrollo del cáncer. Esta vía se desarrolla desde los pólipos hiperplásicos a través de los adenomas serrados y se caracteriza por mutaciones en el gen BRAF cinasa. Los estudios indican que entre el 3% y 10% de los adenomas tienen mutaciones BRAF en comparación con el 30% a 60% con mutaciones KRAS. El término adenoma serrado hace referencia a pólipos hiperplásicos con morfología dentada que muestran displasia en la lesión [60-62].

Lo que parece quedar claro, es que el cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea formada por varios subgrupos genéticamente diferentes, cada uno de los cuales se desarrolla a través de vías de alteraciones genéticas bastantes distintas. Cada uno de estos subgrupos, requerirá un estudio considerable antes de poder alcanzar finalmente el entendimiento del cáncer colorrectal como enfermedad. Esto puede resultar esencial en el futuro para elaborar tratamientos racionales orientados a nivel molecular.

4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

4.1 CUADRO CLÍNICO Y EVALUACIÓN

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

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

El aumento de la frecuencia o la disminución del volumen de las heces, la presencia de moco en las heces o la diarrea mucosa (asociada a grandes adenomas vellosos) son bastante frecuentes. Cuando el tumor está avanzado puede inducir una sensación de plenitud constante, tenesmo y un aumento del esfuerzo para la defecación. Cuando el tumor invade sacro y el plexo nervioso sacro, da lugar a dolor pélvico profundo que en ocasiones se irradia al periné y los muslos. Igualmente, puede

aparecer dolor anal por invasión del conducto anal o incontinencia por afectación del esfínter anal [65].

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

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

Debe seguirse con la exploración mediante proctosigmoidoscopio rígido de recto y ano. Mediante esta prueba se debe determinar:

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

Si los pacientes no están obstruidos, deben someterse a un enema de bario con doble contraste preoperatorio o, preferiblemente a una colonoscopia a fin de descartar la existencia de tumores sincrónicos, lo cual ocurre en el 2% al 9% de los casos.

Otro dato a tener en cuenta en la evaluación del cáncer de recto es la valoración subjetiva y objetiva de la función del esfínter anal del paciente. Un esfínter débil o incompetente puede ser indicativo de colostomía.

4.2 ESTADIFICACIÓN

La estadificación clínico-patológica es el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer de recto [68]. Cada vez es más frecuente utilizar la estadificación clínica a la hora de decidir la necesidad o no de tratamiento neoadyuvante con quimio y radioterapia. Por este motivo, es de suma importancia la exactitud de dicha estadificación de la que dependerá el manejo y pronóstico de los pacientes. Si bien se ha estudiado el posible papel pronóstico de otros factores, patológicos,

socioeconómicos, moleculares..., estos no son utilizados de forma rutinaria ya sea por la falta de protocolos estandarizados o por el elevado número de pruebas que se requerirían. El marcador molecular más ampliamente estudiado ha sido la supresión de 18q (DCC) [69].

La estadificación clínico-patológica del cáncer de recto debe realizarse utilizando el actual sistema de clasificación por estadios (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) [70]. La clasificación de Dukes desarrollada en la década de 1930 por Cuthbert Dukes, patólogo escocés, así como las múltiples modificaciones que se han ido realizando de la misma por distintos investigadores, aportan menor información. De estas modificaciones la más ampliamente utilizada y aceptada es el sistema de Dukes modificado por Astler-Coller. Este sistema se basa en la profundidad de la invasión tumoral en la pared del colon, el número de ganglios linfáticos regionales con signos histológicos de metástasis y la presencia o ausencia de afectación a distancia [71].

CLASIFICACION DE DUKES MODIFICADA DEL CÁNCER DE COLON

A	Invasión de la mucosa hasta la muscular de la mucosa
B1	Invasión de la submucosa y hasta la muscular propia
B2	Invasión de la serosa o grasa perirrectal o colónica, sin afectación ganglionar
B3	Invasión de estructuras adyacentes pero sin afectación ganglionar
C1	Invasión de la muscular propia con afectación ganglionar
C2	Invasión de la serosa con afectación ganglionar
C3	Invasión de estructuras adyacentes con afectación ganglionar, sin metástasis
D	Enfermedad metastásica

Tabla INT.II Clasificación de Dukes modificado por Astler-Coller [71]

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

TUMOR PRIMARIO (T)

Tx: El tumor primario no puede ser valorado.

T0: No hay signos de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ: Incluye las células cancerosas limitadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) o lámina propia (intramucosa) sin extensión a la muscular de la mucosa hasta la submucosa.

T1: El tumor invade la submucosa.

T2: El tumor invade la muscular propia.

T3: El tumor invade a través de la muscular propia hasta la subserosa, o hasta tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneales.

T4: El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral. La invasión directa en T4 incluye otros segmentos colorrectales a través de serosa; por ejemplo, invasión del colon sigmoide desde un carcinoma de ciego.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Nx: Los ganglios regionales no pueden ser valorados.

N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.

N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

Mx: las metástasis no pueden ser valoradas.

M0: No existen metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

El Estadio I de la enfermedad se define como T1 ó 2 sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia.

El Estadio II de la enfermedad se define como T3 ó T4 sin afectación metastásica ganglionar ni a distancia. En este estadio el “T” es factor pronóstico por lo que subdivide en IIa (T3N0) y IIb (T4N0).

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

El Estadio IV de la enfermedad se define por la existencia de metástasis a distancia.

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS (AJCC/UICC)			
ESTADIO	T	N	M
0	TIS	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-2	N1	M0
IIIB	T3-4	N1	M0
IIIC	Cualquier T	N2	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla INT.III TNM (AJCC/UICC)[70].

ESTADIO	TNM		MAC	DUKES	
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2			B1	
II	T3	N0	M0	B2	B
	T4			B3	
III	T1	N1-2		C1	
	T3	N1-3	M0	C2	C
	T4	N1-3		C3	
IV	T1-4	N1-2	M1	D	D

Tabla INT .IV Correspondencia Estadificación/TNM/Astler-Coller/Dukes [70,71]

La supervivencia a los cinco años tras una resección quirúrgica aislada sufre notables modificaciones en función del estadio, siendo del 85-95% para el Estadio I,

del 60-80% para el Estadio II, del 30-60% para el Estadio III y menor del 5% para el Estadio IV [72].

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

Las pruebas de imagen más utilizadas para la estadificación preoperatoria de la **enfermedad localizada** son la ecografía endorrectal y la resonancia magnética. La ecografía endorrectal es superior a la resonancia magnética siempre que la realice un operador con experiencia en cuyo caso muestra una precisión en la valoración de la profundidad de la invasión de la pared del 89 al 92%, sensibilidad del 96%, especificidad del 90% y valor predictivo negativo del 96% [73] y una sensibilidad del 79%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 84% [74] en la detección de adenopatías. Esta información será de vital importancia a la hora de plantearse el tratamiento local de la enfermedad, la posibilidad de neoadyuvancia en enfermedad localmente avanzada y a la hora de elegir entre una resección abdominoperineal ó una resección anterior baja.

Tanto la ecografía endorrectal como la resonancia magnética con asa endorrectal mostraron una precisión similar, siendo ambas superiores a la tomografía computarizada convencional en la evaluación preoperatoria de la invasión en profundidad y la de órganos adyacentes [75]. Sin embargo, la resonancia magnética con asa endorrectal es una técnica poco disponible.

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

una técnica útil y económica para la detección selectiva de metástasis pulmonares [65].

La determinación de las concentraciones de antígeno embrionario (CEA) puede ser útil junto con pruebas de imagen para afinar la precisión de la evaluación preoperatoria. Hasta un 95% de los pacientes que presentan metástasis hepáticas tienen niveles de CEA por encima de 20ng/ml [76]. Además es útil si se plantea un control postoperatorio del CEA, no beneficiándose de esta posibilidad aquellos pacientes con niveles de CEA preoperatorios normales. En los varones debe determinarse la concentración de antígeno prostático específico (PSA), especialmente cuando la glándula se encuentre aumentada de tamaño [65].

4.3 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

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

Pólipos

Los pólipos colónicos pueden ser hiperplásicos o adenomatosos. Los tipos histológicos de los pólipos adenomatosos son tubular, veloso (> 50% de componente veloso) y tubuloveloso (20-25% al 50% de componente veloso). Los niveles de invasión de Haggitt [77] se utilizan para determinar el nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma. Se basan en la morfología macroscópica del adenoma (pediculado, sesil, plano o deprimido) y en el nivel de invasión profunda del carcinoma.

En un adenoma pediculado se distinguen niveles "0, 1, 2, 3, 4". En un adenoma sesil, plano o deprimido, sólo son posibles los niveles "0" y "4".

Niveles de invasión profunda del carcinoma: *Niveles de Haggitt*

a) Carcinoma no invasor

Nivel 0: carcinoma confinado en la mucosa del citopólipo (displasia de alto grado, "carcinoma in situ", carcinoma intramucoso).

b) Carcinoma invasor precoz

Nivel 1: invasión de la cabeza del pólipo (submucosa de la cabeza del pólipo invadida).

Nivel 2: invasión del cuello del pólipo (submucosa del cuello del pólipo invadida).

Nivel 3: invasión del tallo del pólipo (submucosa del tallo del pólipo invadida).

c) Carcinoma invasor

Nivel 4: invasión de la submucosa de la pared colónica.

Nivel desconocido: en algunos pólipos no resulta posible aislar la base de resección quirúrgica. Puede establecerse el diagnóstico histopatológico de invasión de la submucosa pero no es posible valorar la profundidad de la invasión, es decir, se desconoce si está o no infiltrada la pared colónica.

Carcinoma

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

a) Adenocarcinoma (convencional)

Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.

b) Adenocarcinoma mucinoso (= coloide)

Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular, que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.

c) Adenocarcinoma de células en anillo de sello

Más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células “en anillo de sello”) independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.

d) Carcinoma adenoescamoso

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

e) Carcinoma medular

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

f) Carcinoma indiferenciado

Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son bien diferenciado (G1; > 95% del tumor forma glándulas), moderadamente diferenciado (G2; 50-95% del tumor forma glándulas), pobremente diferenciado (G3; < 50% del tumor forma glándulas) [78].

5. FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER COLORRECTAL

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

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

a) Extensión local del tumor (Categoría pT) según la clasificación de la AJCC/UICC.

La profundidad de la invasión del tumor en el interior de la pared intestinal, además de la presencia o ausencia de la afectación de los

ganglios linfáticos son, con mucho, los indicadores pronóstico más exactos. La tasa de supervivencia a los cinco años en los pacientes con carcinoma *in situ* es de aproximadamente, el 100%, mientras que la invasión de la muscular propia (pT2) disminuye la supervivencia al 85%. El grado de invasión tumoral se correlaciona positivamente con la incidencia de recidiva local después del tratamiento.

b) Metástasis ganglionares (Categoría pN) :

El Colegio Americano de Patólogos recomienda examinar al menos 15 ganglios linfáticos para afirmar la ausencia de metástasis ganglionares.

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

c) Invasión Vascular o Linfática.

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

d) Tumor residual (Clasificación R).

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

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

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

e) Elevación preoperatoria de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA).

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

La Categoría IIA incluye aquellos factores ampliamente estudiados desde el punto de vista biológico y/o clínico y que de manera repetida han demostrado tener un

papel pronóstico ya sea en términos de resultado ó de respuesta a la terapia, pero que deben ser confirmados con estudios clínicos de mayor potencia metodológica.

a) Grado Histológico.

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

b) Margen Radial Circunferencial (MRC).

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

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

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

a) Tipo histológico.

Se ha demostrado que los tipos histológicos que tienen una significación pronóstica adversa con independencia del estadio son el carcinoma de células en anillo de sello y los carcinomas microcíticos [84,85]. Paradójicamente, el carcinoma de células en anillo puede darse en el marco de una inestabilidad de los microsatélites de alta frecuencia (MSI-H ó

IMS-alto) y, en estos casos, el pronóstico puede estar determinado por el estado de los microsatélites y ser, por consiguiente, favorable.

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

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

d) Configuración del borde del tumor

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

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

a) Contenido ADN.

La supervivencia es mejor en los individuos con tumores diploides y peor en los pacientes con tumores no diploides o aneuploides. Queda por determinar el valor de las determinaciones del contenido de ADN en la valoración del pronóstico individual.

b) Otros marcadores moleculares.

Se ha sugerido un gran número de marcadores moleculares como factores pronóstico potenciales: genes supresores (LOH 1p/p53, LOH 8p, LOH 1p, LOH 5q), oncogenes (K-ras, c-myc), genes de apoptosis (bcl-2, BAX), genes relacionados con la síntesis de DNA (timidina fosfatasa, timidilato sintetasa), factores de crecimiento (TGF), factores de crecimiento epidérmicos (EGF-R), genes TGF alfa, TGF beta, c-erb-b/her2/neu, EGF-R, genes inhibidores de la kinasa dependiente de ciclina p27,p21), genes relacionados con la angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular), genes de adhesión moleculares y glicoproteínas (CD44, E-cadherin, sialo-Tn antígeno), genes supresores de metástasis (nm23-H1).

c) Invasión perineural.

d) Densidad microvascular.

e) Proteínas y carbohidratos asociados a las células tumorales.

- f) Fibrosis peritumoral (desmoplasia).
- g) Reacción inflamatoria purulenta peritumoral.
- h) Diferenciación neuroendocrina focal.
- i) Regiones de organización nucleolar.
- j) Índices de Proliferación.

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

- a) Tamaño del tumor.
- b) Configuración del tumor.

La configuración del tumor puede ser exofítica, endofítica (ulcerosa), difusa infiltrante (linitis plástica) ó anulares. La mayoría de los estudios realizados no han demostrado que estas configuraciones tengan una significación pronóstica independiente. La linitis plástica se ha relacionado con un mal pronóstico, pero esto puede ser debido a que los tumores que típicamente se asocian a este tipo de configuración son los de alto grado y el de células en anillo de sello.

6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

6.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER RECTAL

La cirugía es la base fundamental para el tratamiento curativo del carcinoma colorrectal. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y cualquier diseminación loco-regional que haya podido producirse, sin provocar diseminación tumoral y con la mejor calidad de vida para el paciente. Se debe distinguir entre cáncer de colon y recto, ya que esto va a condicionar su patrón de diseminación. El colon es predominantemente intraperitoneal, móvil, lo que facilita su resección con márgenes amplios, siendo su diseminación a distancia, con preferencia en hígado, luego retroperitoneo y en último lugar la recurrencia local. Por el contrario, el recto y el recto-sigma, ambos extraperitoneales y situados en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para reseccionar el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es a la recidiva local en pelvis menor.

ESTADIO I

En fases iniciales del cáncer rectal, T1-T2 sin evidencia de afectación ganglionar, un abordaje local puede ser suficiente para el control del tumor primario, evitando la morbilidad asociada a resecciones más amplias.

Los beneficios potenciales de la resección local para el cáncer rectal comprenden una reducción de las complicaciones perioperatorias y la conservación de la función anorrectal, vesical y sexual.

La **resección transanal** es en la actualidad, mediante técnicas endoscópicas de microcirugía [86], el abordaje idóneo para tumores precoces sin evidencia de enfermedad ganglionar. Sin embargo, este tipo de resección no permite conocer la posible afectación ganglionar local, variando el mismo entre el 12% en tumores T1 y el 12-28% en tumores T2 [87]. Por este motivo, es crítica una adecuada estadificación preoperatoria para la selección de los pacientes. Para reducir el riesgo de recidiva loco-regional, la excisión local sólo debe llevarse a cabo cuando se cumplan los siguientes criterios:

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

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

Muchos investigadores creen útil la administración de radioterapia pélvica concomitante con quimioterapia (5-FU) de manera adyuvante en pacientes con tumores T2 sometidos a excisión local y en pacientes con tumores T1 que llevan asociados factores de mal pronóstico como invasión linfovascular, histología pobremente diferenciado...para disminuir el riesgo de recurrencia locoregional .Sin embargo en otras series publicadas, estos enfermos solo pueden y deben tratarse mediante rescate abdominal por su alta incidencia de recurrencia local [89].

La proctectomía posterior supraesfinteriana (técnica de Kraske) y los abordajes posteriores transesfinterianos (técnica de Bevan o York-Mason) se han utilizado, de forma histórica, para las lesiones que no son susceptibles de un abordaje transanal estándar, como pacientes corpulentos. Además, la resección ganglionar puede facilitarse con estas técnicas.

ESTADIOS II – III

Los carcinomas que asientan en el tercio superior del recto se intervendrán practicando una resección anterior, restableciendo el tránsito mediante anastomosis colorrectal manual o mecánica. Cuando se realizan resecciones y anastomosis muy próximas al esfínter (resecciones y anastomosis ultrabajas), es conveniente practicar ileostomías de protección, pues estas técnicas se acompañan con frecuencia de dehiscencias anastomóticas por problemas isquémicos, más aún si los pacientes han recibido radioterapia de forma preoperatoria. Además se pueden producir secuelas como la urgencia y frecuencia defecatoria (Síndrome de resección anterior), por lo que cada vez hay más partidarios de asociar reservorios cólicos. Los del tercio medio rectal se beneficiarán, en su mayoría, de la resección anterior baja (RAB), y sólo los cánceres en los que no se pueda mantener los 2 cm de margen de tejido sano distal al tumor, entre éste y el esfínter anal, serán candidatos a la resección del recto y el ano por vía combinada abdomino-perineal (resección o amputación abdomino-perineal, AAP).

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

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

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de la excisión mesorectal completa y determinan que debería de ser un procedimiento de elección en el manejo de tumores rectales localizados en recto medio e inferior [92,93]. Si bien algunos estudios hablan de que una adecuada excisión mesorectal es suficiente para el manejo de tumores rectales que no sobrepasen la fascia del mesorrecto (margen circunferencial), la mayoría de la literatura, desde los impactantes resultados del

Grupo Alemán para el estudio del Cáncer de Recto [94], sigue apostando por la necesidad de quimiorradioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados o con afectación ganglionar.

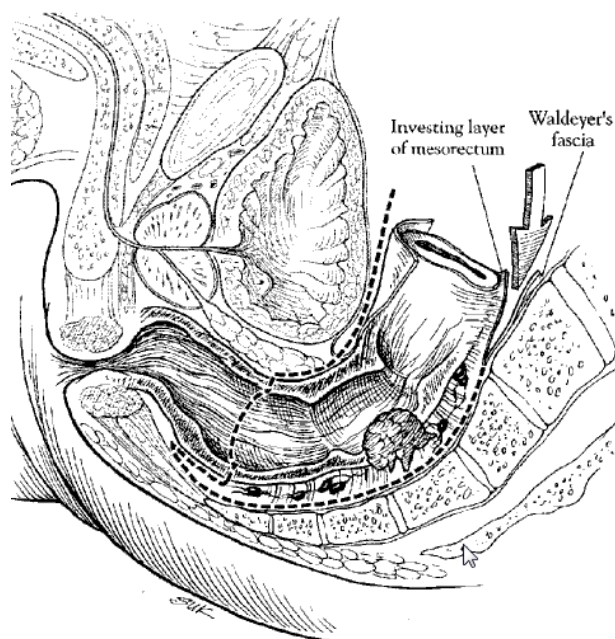


Figura INT.1 Resección Mesorrectal Total (RMT)

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

Realizar cirugía de conservación esfinteriana depende de los requerimientos de un margen distal de 2cm en lugar del margen tradicional de 5cm [97-99]. Sólo el 2,5% de los pacientes tenía diseminación de la enfermedad con margen superior a 2cm [100]. No existe correlación entre el riesgo de recidiva local y la extensión del margen anal por encima de 2cm [101,102].

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

6.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE

Uno de los objetivos más importantes del tratamiento del cáncer rectal es la disminución de la recidiva locoregional. Este hecho constituye una ayuda racional como base para considerar la quimiorradioterapia complementaria en el tratamiento

del cáncer rectal y, en especial, como base para la enfermedad en estadio II del AJCC (estadio MAC B2/B3) y en estadio III del AJCC (estadio MAC C).

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

6.2.1 RADIOTERAPIA

Tratamiento neoadyuvante radioterápico

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

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

No se sabe si el tratamiento preoperatorio combinado como se utiliza actualmente en este país con quimioterapia basada en 5-FU es más eficaz que la radioterapia sola. Esta cuestión está siendo valorada actualmente en un estudio aleatorizado de la EORTC. Por otra parte, distintas series han sugerido el empleo de la respuesta anatomopatológica (grado de regresión tumoral) como medida predictiva “sustitutiva” del resultado a largo plazo en pacientes con cáncer rectal [109-112].

Este marcador sustitutivo de la supervivencia o el resultado, podría acelerar la evaluación de las nuevas combinaciones de quimiorradioterapia/modalidades combinadas de tratamiento preoperatorio en rápido desarrollo. Sin embargo, el uso sistemático de la respuesta anatomopatológica tras el tratamiento neoadyuvante como marcador sustitutivo de resultado espera una confirmación y evaluación a largo plazo [113].

En cuanto a las consideraciones técnicas de la radioterapia aplicada de forma preoperatoria, decir que son similares a cuando se administra de forma postoperatoria con una única salvedad, la capacidad de incrementar la dosis por encima de 50Gy

especialmente en casos localmente avanzados. Esta escalada de dosis es más factible en el ámbito preoperatorio sin un incremento de las complicaciones asociadas, como sería probable al intentarlo de manera postoperatoria [114-116].

Las principales ventajas del tratamiento preoperatorio son la reducción del estadio del tumor con aumento de su resecabilidad y la probabilidad de conservación esfinteriana, así como una menor incidencia de toxicidad aguda. Estas ventajas a su vez se asocian a la posibilidad de una reducción significativa de la siembra tumoral asociada a recurrencia locoregional de la enfermedad, así como a una disminución de la diseminación de células tumorales viables durante la cirugía, que aumenta el riesgo de desarrollar focos metastásicos a distancia.

El tratamiento preoperatorio también tiene la ventaja potencial de reducir el riesgo de morbilidad por el tratamiento relacionada tanto con la quimioterapia como con la radioterapia en comparación con la observada con el tratamiento postoperatorio [117,118]. Se ha demostrado que la radioterapia administrada de forma preoperatoria conlleva una menor morbilidad que la administrada de manera postoperatoria cuando se realiza una anastomosis coloanal [119].

No se ha conseguido demostrar un mayor potencial de desarrollo de enfermedad diseminada durante el tratamiento preoperatorio y el consiguiente periodo de espera previo a cirugía.

La evaluación de las ventajas o inconvenientes del tratamiento adyuvante preoperatorio frente al postoperatorio en el contexto de un estudio aleatorizado es limitada. En un estudio multicéntrico sueco [120] que comparaba la irradiación preoperatoria frente a la postoperatoria en el carcinoma rectal y de rectosigma, la recidiva local fue estadísticamente más baja después de la irradiación preoperatoria (12%) que tras la postoperatoria (21%). Esta mejoría se observó a pesar de que la dosis de irradiación preoperatoria era baja (25,5 Gy) en comparación con los 60Gy administrados de forma postoperatoria. No existieron diferencias en la supervivencia entre los dos grupos.

Lee y cols [121] comunicaron los resultados de un estudio en fase III del tratamiento adyuvante en el cáncer rectal en estadios II y III diseñado para definir la secuencia óptima de la quimioterapia y radioterapia. En este estudio se aleatorizó a los pacientes para recibir RT precoz (concomitante con QT) y RT tardía (al tercer ciclo de QT). Este hallazgo se asoció a un incremento de la recidiva de la enfermedad tanto locoregional como a distancia en aquellos pacientes que recibieron RT tardía y una

recidiva global del 17% en el grupo de RT precoz frente el 27% en el de RT tardía ($P=0,047$). Aunque la supervivencia global no fue significativamente diferente entre los grupos, estos resultados indican que el momento de comenzar la RT adyuvante puede tener un efecto significativo en los pacientes con cáncer rectal.

Otra cuestión relacionada con la secuencia de tratamiento es determinar en qué momento hay que realizar cirugía tras el tratamiento preoperatorio. Hasta la reciente publicación del estudio Lyon R90-01 [122] el momento óptimo para la cirugía tras el tratamiento preoperatorio se basaba en hipótesis y estudios retrospectivos. En este estudio se aleatorizaron los pacientes en dos grupos, un grupo fue sometido a cirugía a las dos semanas de la RT preoperatoria y el otro a las 6-8 semanas. No se observaron diferencias en la morbilidad, recidiva local ni la supervivencia a corto plazo entre los dos grupos. Estos hallazgos, junto a los demostrados previamente de que los cánceres rectales sufren una lenta disminución de volumen durante varios meses tras la irradiación [123], aportaron un apoyo adicional al argumento de que podría ser deseable una mayor demora antes de la cirugía, especialmente en los tumores localmente avanzados, para permitir una máxima regresión tumoral previa a la cirugía

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

*Generalmente quimiorradioterapia

Tabla INT . V Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio vs postoperatorio

Tratamiento adyuvante radioterápico

La principal ventaja de administrar el tratamiento de manera postoperatoria consiste en basar el tratamiento en la estadificación quirúrgica/anatomopatológica. Los estudios iniciales de interés para definir la función del tratamiento adyuvante postoperatorio en el cáncer incluyen el GITSG y el NCCTG [124,125]. En el primero se

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

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

En la **Tabla INT.VI** se muestran los resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal.

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

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

Tabla INT.VI Resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal.

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

6.2.2 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ha tenido una función sólo de apoyo en el tratamiento del cáncer rectal. Los resultados de estudios recientes pondrán un mayor énfasis en el empleo de la quimioterapia. Uno de los estudios que demostró la importancia de la quimioterapia fue el de O'Connell y cols [128], en el que se mostró que la perfusión continua de 5-Fluoro-Uracilo (5-FU) en el contexto del tratamiento adyuvante aumentaba significativamente el tiempo hasta la recidiva con un descenso del 27% ($P=0,01$) y disminuía la muerte en cerca de un 31% ($P=0,005$) cuando se comparaba con 5-FU en embolada.

El resultado del NSABP R-02 sembró dudas sobre la necesidad de irradiación postoperatoria y el efecto de la quimioterapia basada en 5-FU [127]. En este estudio 348 pacientes recibieron de manera postoperatoria 5-FU y 345 recibieron quimiorradioterapia. La irradiación no dio lugar a efectos beneficiosos sobre la supervivencia sin enfermedad ni sobre la supervivencia global. Si mostró efecto beneficioso sobre la tasa de recidiva local que se redujo del 13% al 8% en un periodo de seguimiento de 5 años.

La comunicación final (Intergroup 0114) sobre el uso del tratamiento adyuvante en el cáncer rectal y el análisis del estadio, el sexo y el control local fue realizada por Tepper [129]. En esta comunicación se incluyeron a 1695 pacientes en tres grupos que evaluaba las emboladas de 5-FU por sí mismas, 5-FU más ácido folínico y 5-FU/ácido folínico más levamisol. Las conclusiones fueron que no existían diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia sin enfermedad entre los distintos grupos del estudio.

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

6.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO METASTÁSICO

Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan afectación metastásica sincrónica. Los pacientes con cáncer de recto metastásico a menudo presentan una enfermedad primaria sintomática [131] siendo la clínica más frecuente la anemia secundaria a pérdidas sanguíneas en la localización primaria, los síntomas obstructivos y el dolor pélvico. Puesto que el dolor pélvico es continuo y progresivo, el control de la afectación pélvica es lo más importante si se pretende

alcanzar algún objetivo en los pacientes curables, así como con medidas paliativas en pacientes incurables.

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

El uso de la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer de recto que debutan con metástasis es controvertido. La quimioterapia constituye un tratamiento paliativo y puede ser considerado como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con cáncer de recto metastásico [132]. La colocación de prótesis de metal expansibles puede considerarse para evitar la obstrucción. El control de la enfermedad pélvica tiene importantes implicaciones pronósticas, por lo que el uso de una terapia combinada a base de radioterapia, quimioterapia, y en algunos casos, cirugía paliativa, puede ser una buena alternativa en pacientes con cáncer de recto metastásico, fundamentalmente en aquellos casos donde la afectación metastásica no es muy extensa.

Hay dos estudios que han aportado una información de gran utilidad en el manejo de estos pacientes con cáncer de recto incurable. *Mahteme y cols* [133] comunicaron que la resección paliativa del tumor rectal primario con enfermedad incurable no aumenta la supervivencia ni afecta a la calidad de vida. Se establecieron como factores pronósticos desfavorables la afectación ganglionar, metástasis peritoneales y afectación hepática extensa evidenciada por alteración de los estudios de función hepática.

Assersohn [134] demostró factores pronósticos similares relacionados con la localización metastásica cuando se utilizaba un tratamiento quimioterápico a base de 5-FU. Los pacientes con afectación metastásica peritoneal, ganglionar y pulmonar tuvieron menos probabilidades de respuesta.

II. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

1. INTRODUCCIÓN

La primera cámara de positrones se desarrolla en 1961, pero éste método diagnóstico no comienza a tener utilidad práctica hasta que Ter- Pogossian describe los algoritmos de reconstrucción de imágenes en los años setenta.

Louis Sokoloff, un bioquímico estadounidense, está considerado como el «padre» de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) porque fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con ^{14}C desoxiglucosa. La primera exploración en el hombre data de 1978. Sin embargo, la aceptación de la PET por su seguridad, eficacia, y coste-efectividad en el campo de la oncología, tanto por la comunidad científica como por las agencias de evaluación de las tecnologías sanitarias, es relativamente reciente. Su aplicación en la práctica clínica a finales de la década de los 80, y en España en el año 95, ha supuesto un gran avance dentro del campo del diagnóstico por la imagen, en especial en el ámbito oncológico.

La PET es un procedimiento no invasivo que detecta y cuantifica la actividad metabólica de los diferentes fenómenos fisiológicos o patológicos, dando una información funcional in vivo de dichos procesos, unas veces complementaria y otras adicional, a las técnicas de imagen estructurales.

2. APECTOS FÍSICOS Y TECNOLÓGICOS: PRODUCCIÓN, MARCAJE Y DETECCIÓN.

Los tres pasos fundamentales para la realización de un estudio PET son [135]:

- Producción del radionúclido emisor de positrones, generalmente en un ciclotrón.
- Marcaje del radionúclido en un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia próximo al ciclotrón.
- Detección la distribución espacial del radionúclido marcado, lo que se conseguirá mediante el tomógrafo de emisión de positrones.

2.1 CICLOTRÓN

El ciclotrón es un acelerador de partículas cargadas, bien de signo positivo (protones o deuterones) o negativo. Estas partículas son aceleradas por un campo

magnético oscilatorio, hasta que alcanzan suficiente energía cinética, para producir reacciones nucleares al chocar contra un material llamado “blanco ó diana”. Estas reacciones nucleares dan lugar a la formación de isótopos radioactivos ó radionúclidos.



Figura INT.II Ciclotrón

El ciclotrón (**Fig INT.III**) debe de localizarse en un búnker, con muros de suficiente espesor, para impedir la salida de la radiación. Existen sistemas de autoblindaje que permiten reducir el espesor de dichos muros y por tanto simplificar la construcción de la instalación.

El material blanco ó diana puede variar en función del radionúclido que se quiera obtener, siendo intercambiables. Su estado físico puede ser sólido, líquido ó gaseoso.

Los ciclotrones pueden ser de alta o baja energía. Los de baja energía (10-18MeV) permiten la producción de los cuatro radionúclidos más utilizados en PET: oxígeno-15 (^{15}O), carbono-11 (^{11}C), nitrógeno-13 (^{13}N) y el flúor-18 (^{18}F).

Estos radionúclidos son emisores de positrones y tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O) o ser fácilmente intercambiados (átomos de hidrógeno por ^{18}F) sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas.

La capacidad potencialmente ilimitada de producir un radiofármaco a partir de cualquier substrato metabólico, proporciona a la PET inmensas posibilidades en el campo del diagnóstico.

En la **Tabla INT.VII** se muestran las principales características físicas de los radionúclidos más utilizados en la tomografía por emisión de positrones.

ISOTOPO	T _{1/2} (MIN)	POSITRONES			FOTONES			
		Nº	%	E _{β+} (KeV)	Nº	%	E _{β+} (KeV)	Alcance (mm)
¹¹ C	20.4	1	99.7	960	2	193.46	511	4.1
¹³ N	9.9	1	99.8	1198	2	199.61	511	5.4
¹⁵ O	2.0	1	99.9	1732	2	199.80	511	8.2
¹⁸ F	109.6	1	96.73	634	2	193.46	511	2.4

Tabla INT .VII Características de los radionúclidos emisores de positrones de uso clínico.

2.2 MARCAJE Y CONTROL DE CALIDAD: RADIOFARMACIA

En el laboratorio de radioquímica es donde se lleva a cabo el proceso de síntesis y marcaje de las diversas moléculas orgánicas e inorgánicas, por lo que su proximidad al ciclotrón es crucial dado el corto semiperíodo físico de los elementos.

El proceso de síntesis y marcaje ha de ser lo más rápido y automatizado, existiendo módulos de síntesis totalmente automáticos que reducen la exposición del personal a la radiación.

Además de este proceso, en el laboratorio se realiza un exhaustivo control de la pureza radionucleídica y radioquímica (esterilidad, ausencia de pirógenos, etc.) de estas moléculas antes de ser administradas.

2.3 DETECCIÓN: CÁMARA DE POSITRONES

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se ocasiona dentro del paciente. Tras la inyección por vía intravenosa del radiotrazador los positrones emitidos por los radionúclidos son atraídos, después de un corto recorrido no mayor de 3mm, por su antipartícula, el electrón, y ambos se destruyen. En cada aniquilación de estos positrones con los electrones se generan dos fotones gamma de alta energía (511 Kev) de la misma dirección pero de sentidos opuestos que impresionan con los cristales detectores de la cámara PET generando la

imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado a ese paciente.

El hecho de que los fotones de aniquilación se emitan simultáneamente, en la misma dirección, pero en sentidos opuestos, es la base fundamental para la detección y localización del emisor de positrones. Es lo que se denomina, detección por coincidencia.

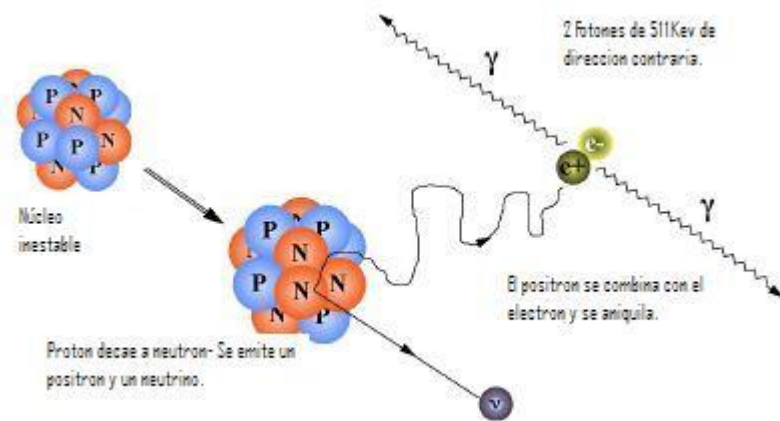


Figura INT. III Reacción de Aniquilación

Las cámaras PET más utilizadas actualmente constan de varios anillos adyacentes con numerosos detectores de centelleo. Los cristales más utilizados son el germanato de bismuto (BGO), ortosilicato de gadolinio activado con cerio (GSO), yoduro de sodio (INa) enriquecido con talio (TI), ortosilicato de lutecio (LSO), fluoruro de bario (F_2Ba) y fluoruro de cesio (FCs). En un determinado anillo la colimación es electrónica, admitiendo mediante un sistema de coincidencia solo aquellos eventos que lleguen simultáneamente a dos cristales opuestos. Estos cristales llevan acoplados fotomultiplicadores para la conversión del estímulo luminoso en impulso eléctrico y su amplificación.

Existen dos tipos de cámaras PET, las cámaras "PET Dedicadas" diseñadas específicamente para la detección de positrones, y las cámaras PET "De Coincidencia" que son gammacámaras convencionales que han sido adaptadas para obtener imágenes de estos radionúclidos.

La tecnología PET/TAC (Tomografía por emisión de positrones - Tomografía axial computarizada) consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo. El primer prototipo PET/TAC se desarrolló en la Universidad de Pittsburgh, en mayo de 1998, y durante los primeros tres años se utilizó con fines de investigación en pacientes con diferentes tipos de tumores. El primer PET/TAC se comercializó a principios del 2001. La principal motivación para el desarrollo de estos equipos, fue la de obtener una imagen clínica tanto de PET como de TAC, alineadas con precisión, en un mismo tomógrafo. Pero, además, en un estudio PET/TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica, la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET. De esta manera se consiguió, además, una reducción del tiempo dedicado al estudio de transmisión, desde 20-30 minutos con una fuente de ^{68}Ge a menos de un minuto en un equipo TAC.

Entre las ventajas de disponer de un equipo híbrido PET/TAC y no realizar la fusión de imágenes a partir de programas de corrección específico, es que con este último pueden surgir diversos problemas:

- Recuperación de las imágenes de los archivos.
- Diferentes equipos con perfiles de camilla distintos, por lo que la posición de los órganos puede variar.
- Intervalo de tiempo transcurrido entre ambas exploraciones.
- Algoritmos de corrección.
- Incomodidad para el paciente.

Una limitación de la imagen PET es su pobre resolución espacial (en el rango de 9mm, y con la limitación física de 2mm). Por otro lado, la poca diferencia relativa de captación de la ^{18}F -FDG entre los distintos tejidos hace que éstos se diferencien poco entre sí en las imágenes, que se caracterizan por una escasa información anatómica. Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial, que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular.

Por otra parte, las imágenes TAC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos recibidos previamente, en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas. El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que corregrista de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra.

Las características de los equipos PET/TAC comercializados en la actualidad, son múltiples, y sus prestaciones dependerán de las aplicaciones a las que se quiera dedicar, siendo los estudios de cuerpo entero en oncología su principal aplicación clínica. En la **Tabla INT.VIII** se resumen algunas de las características de estos equipos comerciales.

CARACTERÍSTICAS DE DISEÑO Y FUNCIONAMIENTO GENERALES DE LOS TOMÓGRAFOS PET/TAC					
	GE Healthcare Technologies		Siemens Medical Solutions		Philips Medical Systems
	Discovery LS	Discovery ST	Biograph 16	Biograph 2	Gemini 16 y 2
Dimensiones Alto x ancho x profundo (cm)	208 x 235 x 205	195 x 233 x109	200 x 228 x 168	188 x 228 x 170	205,7 x 210 x 602
Apertura para paciente (cm)	59 PET 70 TAC	70	70	70	63 PET 70 TAC
Longitud de adquisición (cm)	160	160	190	145	190
Fuente de transmisión	TAC o Ge-68	TAC	TAC	TAC	TAC o Cs-137
Diferencia máxima inclinación de la camilla PET/TAC (mm)	0,25	0,25	No	No	2

Tabla INT. VIII Características de diseño y funcionamiento generales de los tomógrafos PET/TAC

Los datos disponibles en la actualidad indican que la PET/TAC es más sensible y específica que cada uno de sus componentes por separado, incluso cuando las imágenes son evaluadas conjuntamente, además la tecnología existente asegura que no se compromete la eficacia clínica de las dos modalidades de imagen [136] En los últimos 10 años muchos grupos de trabajo han demostrado la mayor sensibilidad de la PET frente a la TAC, datos que se recogen en una exhaustiva revisión realizada por Gambhir [137]. En cuanto a la PET/TAC, probablemente el efecto adicional más importante sea el aumento de la especificidad, considerando que el aumento es mutuo ya que la PET también contribuye a la definición de lesiones inespecíficas desde el

punto de vista radiológico como pueden ser los ganglios linfáticos de tamaño no claramente patológico (1-2 cm). En un reciente estudio se afirma que en aproximadamente dos tercios de los pacientes con lesiones en la PET los datos de la TAC son necesarios para mejorar la especificidad de los hallazgos [138].

En términos económicos parece que es una tecnología costo-efectiva, pues disminuye el número de pruebas diagnósticas complementarias, reduce el número de biopsias a ciegas y, además, la corrección de atenuación de la PET se lleva a cabo de forma más breve acortando el tiempo de cada estudio en aproximadamente 25 minutos de exploración (un 25-30% menos que con la corrección por transmisión) lo que permite aumentar el número de exploraciones diarias. Es decir, con un tomógrafo híbrido PET/TAC en una jornada de 8 horas se podrían examinar de 16 a 20 pacientes, casi el doble que con la PET sola [139].



Figura 1.IV Tomógrafo PET/TAC

En la actualidad, la técnica PET está disponible prácticamente en todas las comunidades autónomas, y se espera que en dos años se duplique el número de centros que dispongan de esta tecnología. Del total de los 45 equipos PET operativos distribuidos por España, actualmente, 24 son equipos híbridos PET/TAC (53,3%).

3 FUNDAMENTOS MOLECULARES DE LA APLICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS PET.

La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permitan visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos [140,141]. El número de radiofármacos PET empleados hasta la fecha es muy elevado; no obstante, la mayor parte de ellos se han utilizado en estudios de investigación y a excepción de unos pocos (^{18}F FDG, la ^{18}F DOPA, la ^{11}C -metionina, el ^{15}O -agua, y el ^{13}N -amoníaco), no han logrado introducirse en la práctica clínica habitual, si bien muchos de ellos presentan unas características inmejorables para el estudio de múltiples patologías.

Los radiofármacos PET pueden clasificarse en tres grandes grupos (**Tabla INT.IX**):

- Sustratos de vías metabólicas.
- Ligandos que interactúan selectivamente en un proceso de neurotransmisión.
- Radiofármacos para la medida del flujo sanguíneo regional.

Para su aplicación *in vivo*, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son:

- Fácil penetración en el tejido diana.
- Baja absorción inespecífica.
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para poderlo detectar durante el tiempo que dura la exploración.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

1. Sustratos de vías metabólicas
1.1 Glicolisis
1.1.1 ¹⁸ F-FDG
1.2 β-oxidación
1.2.1 ¹¹ C-Palmitato
1.2.2 ¹¹ C-acetato
1.2.3 ¹⁸ FTHA(ácido fluoro-6-tio-heptadecanoico)
1.3 Síntesis de DNA
1.3.1 ¹¹ C-Tminida
1.3.2 ¹⁸ F-Timidina
1.4 Síntesis de Proteínas
1.4.1 ¹¹ C-metionina
1.4.2 ¹⁸ F-tirosina
2. Ligandos que interactúan selectivamente en procesos de neurotransmisión
2.1 Sobre receptores dopaminérgicos D2
2.1.1 ¹¹ C-raclopride
2.1.2 ¹¹ C-N-metil-epiperona
2.2 Sobre receptores muscarínicos
2.2.1 ¹¹ C-metilquinuclidinil benzilato (MQNB)
2.3 Sobre receptores alfa y beta adrenérgicos
2.3.1 ¹⁸ F-Fluorometaraminol
2.3.2 ¹¹ C-hidroxi-fedrina
2.3.3 ¹⁸ F-fluorodopamina
3. Radiofármacos para la medida del flujosanguíneo regional
3.1. Difusibles
3.1.1 H ₂ ¹⁵ O
3.2 Extraíbles
3.2.1 ⁸² Rubidio
3.2.2 ¹³ N-amoníaco

Tabla INT.IX Clasificación de radiofármacos utilizados en tomografía de positrones

3.1 ¹⁸F-FDG

El radiofármaco más utilizado en PET para las aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de ¹⁸F, denominado 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) [133]. El enorme incremento en la utilización clínica de la ¹⁸F-FDG se debe, en parte, a su elevada aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su mayor disponibilidad, ya que su período de semidesintegración (110 minutos) permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de su producción (ciclotrón), mientras que esto no es posible con otros radiofármacos de uso clínico.

Tras su administración por vía intravenosa, la ^{18}F -FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada, mediante los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y por los transportadores específicos de membrana o GLUT, que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada.

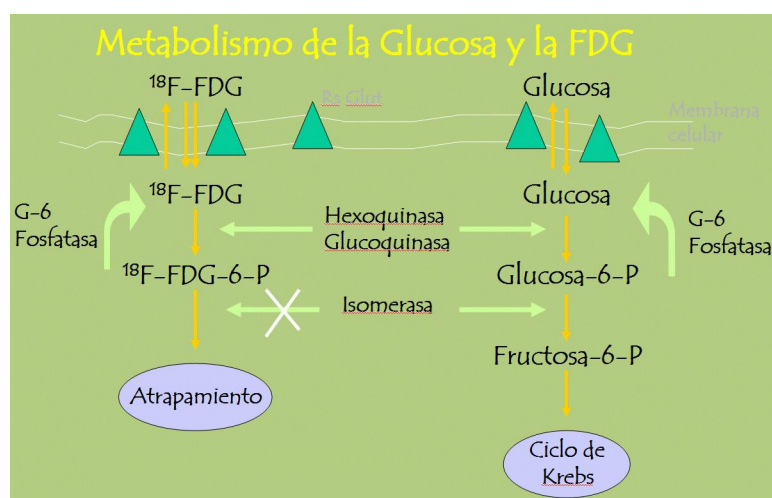


Figura INT.V Metabolismo de la ^{18}F -FDG

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la ^{18}F -FDG se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos [142].

Por estas razones, se puede afirmar que la ^{18}F -FDG sufre un «atrapamiento metabólico en la célula» y éste es el fundamento que posibilita su detección.

Por tanto, la ^{18}F -FDG es un marcador del metabolismo glicídico celular y no de proliferación celular. La concentración de ^{18}F -FDG en la célula tumoral es un reflejo del aumento de su metabolismo glicídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación [143].

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales, una elevada tasa de glicólisis debido a tres factores:

1. Un incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa [144,145], los denominados GLUT-1 a GLUT-9, originado por un incremento de la expresión de sus genes.

2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica [146], entre ellas, la hexokinasa, fosfofructokinasa y la piruvato deshidrogenasa, tanto por modificaciones alostéricas como por un incremento de la expresión de sus genes.

3. La degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de únicamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a CO₂ y H₂O se obtienen 38 ATP. El motivo de que la célula tumoral utilice preferentemente el metabolismo anaeróbico (a pesar de su menor rendimiento energético) se debe fundamentalmente a la velocidad con que se obtiene la energía en uno y otro caso, siendo ésta casi 100 veces mayor en la fermentación que en el catabolismo oxidativo. De este modo, y siempre que el aporte del sustrato energético sea suficiente, una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico con su mayor velocidad, de tal modo que el consumo de glucosa es muy elevado.

4. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA IMAGEN FDG-PET/TAC

El protocolo de un estudio en un tomógrafo PET/TAC es parecido al protocolo PET estándar. Siendo la mayor diferencia la sustitución del estudio de transmisión con fuentes radiactivas (⁶⁸Ge o ¹³⁷Cs) por otro, empleando los rayos X del tomógrafo TAC.

4.1 PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La preparación del paciente tiene por objetivo la obtención de un estudio de calidad óptima, maximizando la captación del radiofármaco en los órganos o tejidos de interés y reduciendo al mínimo la actividad en el resto del organismo, mejorando así la relación señal/fondo y la calidad de la imagen. Al igual que en el estudio PET, el paciente deberá mantener un ayuno de al menos 6 horas, una adecuada hidratación, controlar sus cifras de glucemia y se recomienda dar relajantes musculares.

Se administra una actividad alrededor de 370 MBq de 18F-FDG, dependiendo del peso del paciente, de las características del tomógrafo PET y del tiempo de adquisición; permitiéndose la incorporación del radiotrazador durante un periodo de 45 a 60 minutos antes de la realización del estudio [147].

Un aspecto importante y diferenciador en la preparación del paciente para un estudio en un equipo PET/TAC es la instrucción del paciente sobre el protocolo de respiración que deberá seguir durante la realización del estudio TAC. No se recomienda la apnea en la adquisición de la TAC, sino mantener una respiración superficial durante todo el estudio.

4.2 POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE EN EL TOMÓGRAFO

La sustitución de las fuentes de transmisión por un equipo de rayos X hace necesario que el paciente quite cualquier objeto metálico que porte, así como que coloque los brazos extendidos por encima de la cabeza a fin de evitar artefactos que dificulten la interpretación de las imágenes.

La posición debe ser lo más cómoda posible para evitar movimientos involuntarios durante la realización del estudio, lo que llevaría a errores en el corregistro de imágenes PET y TAC.

4.3 REALIZACIÓN DE UN TOPOGRAMA

El primer paso de una adquisición en un equipo PET/TAC es la realización de un topograma. Esta imagen se obtiene con el tubo de rayos X fijo en una posición, que suele ser anterior, aunque también puede ser posterior, lateral o intermedia. Esta adquisición se realiza con un movimiento continuo de la camilla en un rango predeterminado, con el fin de obtener una imagen anatómica similar a una proyección de rayos X, en la que se aprecian las distintas estructuras, sobre la que el operador definirá la extensión axial del estudio PET/TAC en base a la patología del sujeto. El equipo deberá ajustar y mostrar los límites del estudio PET/TAC de modo que la adquisición del estudio TAC (con movimiento continuo de la camilla) coincida en extensión con la adquisición del PET (con movimiento discreto de la camilla).

Dependiendo del modelo del tomógrafo PET/TAC, los campos de visión y, en consecuencia, de formación de imágenes TAC y PET pueden ser distintos (50cm para el TAC y 60 para el PET). En esta situación es importante verificar que todas las partes del cuerpo queden dentro de la imagen con menor campo de visión, normalmente el TAC. Es importante corregir esta situación mediante

reposicionamiento del paciente para evitar artefactos de “truncación” en las imágenes reconstruidas.

4.4 REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO TAC

Una vez definido el campo axial del estudio PET/TAC, la camilla del paciente se mueve automáticamente para iniciar el estudio TAC. Este se realiza de manera estándar con la introducción del protocolo específico de respiración, normalmente respiración superficial, durante la adquisición del TAC para hacer coincidir de la mejor manera la imagen del TAC con la del PET.

La duración de la adquisición del TAC depende de varios parámetros:

- Extensión de la zona explorada.
- Número de coronas del equipo.
- Velocidad de rotación del tubo.
- Velocidad de traslación de la camilla.

Así, para un estudio de cuerpo completo la duración total del estudio TAC suele ser inferior al minuto; reduciéndose considerablemente el tiempo dedicado al estudio de transmisión respecto a fuentes de ^{68}Ge , que suele ser alrededor de 20-30min.

4.5 REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EMISIÓN DEL PET

Una vez finalizado el estudio TAC, la camilla se desplaza para posicionar al paciente en el campo de visión del tomógrafo PET. El operador determina el momento del inicio de la exploración así como la dirección de la camilla durante la exploración, que será caudocraneal cuando se quiera disminuir el artefacto producido por la acumulación del radiofármaco en la vejiga. El estudio de emisión de “cuerpo completo” se realiza adquiriendo los sinogramas o proyecciones en las diversas posiciones de la camilla que cubren el rango explorado por el TAC.

El tiempo de adquisición por posición de camilla y el rango explorado determinan el tiempo total de adquisición del estudio de emisión del PET, que dependiendo del equipo utilizado oscila entre los 10 y 30 min. Aunque la calidad de las imágenes mejora con las adquisiciones largas, la información diagnóstica no se compromete con tiempos de adquisición cortos.

4.6 RECONSTRUCCIÓN DEL ESTUDIO PET

Las imágenes se reconstruirán utilizando los algoritmos de reconstrucción disponibles en los tomógrafos PET, (reconstrucción iterativa; OSEM: 2 iteraciones, 8 subsets) pero con las correcciones de dispersión y atenuación determinadas a partir de las imágenes del TAC. La reconstrucción de las imágenes del TAC se realiza simultáneamente (en paralelo) a la adquisición del estudio PET. Como el tiempo de reconstrucción de cada corte de TAC es inferior a un segundo, las imágenes TAC están disponibles para determinar la corrección de los fotones dispersos y de los factores de corrección de la atenuación durante la adquisición PET de la primera posición de la camilla; de modo que cuando ésta termina, ya están disponibles los FCA (factor de corrección de atenuación). Así, a los pocos minutos de terminar la adquisición de la última posición de la camilla, las imágenes PET ya están reconstruidas y disponibles para su análisis.

5. INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES

La evaluación del metabolismo de la ^{18}F -FDG en las imágenes PET se realiza, habitualmente, de forma visual y semicuantitativa.

El análisis visual de las imágenes estáticas adquiridas después de alcanzarse el *plateau* (45–60 minutos), es la más usada en la práctica clínica, identificándose los tumores normalmente como áreas de acumulación aumentada de ^{18}F -FDG. La interpretación de estudios ^{18}F -FDG-PET debe realizarse siempre de forma visual. La obtención de algún índice semicuantitativo (SUV o standardized uptake value, DUR o differential uptake rate, DAR o differential absorption rate...) permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos.

Entre los índices que relacionan la actividad lesional con la dosis inyectada y el peso corporal, el más usado es el SUV (*Standardized Uptake Value*). El SUV fue descrito por Haberkorn [143], y se define por el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor en mCi/g y la dosis inyectada en mCi dividida por el peso corporal en gramos (**Fig INT.VII**). Es simple, pero dependiente del peso corporal [148], y puede estar sobreestimado en obesos [149]. No toma en cuenta el dinamismo de la captación, ni el tiempo postinyección, ni la proporción entre formas libres y fosforiladas de ^{18}F -FDG. A pesar de ello, la variabilidad del método es pequeña, ya que se han observado variaciones menores del 15% en estudios repetidos [148]. Kim y colaboradores [150] proponen calcular el SUV a partir de la superficie corporal en vez de a partir del peso.

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

Figura INT.VI Cálculo del SUV

El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores. Así, la distribución de la ^{18}F -FDG a lo largo del organismo no es homogénea, encontrándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Debido a ello, se han realizado modificaciones para el cálculo del SUV que tengan en cuenta estas variaciones, corrigiendo los valores por la superficie corporal o la masa muscular [151]. Otros factores a considerar son: el momento en el que se adquiere el estudio, los niveles de glucosa endógenos, el tamaño de la lesión y el tamaño y la ubicación de la región de interés (ROI) sobre el foco.

Este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores. Sin embargo, la distinción entre benignidad y malignidad mediante la utilización del SUV (valor de corte de 2,5) u otros índices que relacionan la captación tumoral con la de áreas indemnes, para algunos autores no es satisfactoria [152] ni aporta información adicional a la obtenida mediante el análisis visual [153], por lo que, para realizar con más precisión este diagnóstico diferencial, pueden ser necesarias la cuantificación absoluta o la utilización de otros radiofármacos.

La captación de ^{18}F -FDG varía mucho según la histología de cada tumor, sin embargo, una captación elevada se asocia, generalmente, a una mayor expresión de GLUT-1, a una mayor actividad de las hexoquinasas y a la existencia de un gran número de células viables, factores propios de un alto grado histológico.

No todos los focos que muestran hipercaptación ^{18}F -FDG son de origen canceroso ya que dicha hipercaptación no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado, probablemente con relación al acumulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación [154], como por ejemplo la sarcoidosis [155] o los abscesos [156].

Por otro lado, podemos encontrar lesiones tumorales que no captan ^{18}F -FDG. Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas, se ha descrito la

existencia de niveles elevados de glucosa endógena, que compite con la ^{18}F -FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño (inferior a límite de resolución de los sistemas detectores), la composición (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares de tumor (muy diferenciados, bajo grado, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal). En la **Tabla INT.X** se muestran los principales factores que determinan la captación celular de ^{18}F -FDG.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN CELULAR DE ^{18}F-FDG
FACTORES HISTOLÓGICOS
Tejido de granulación peritumoral
Masa de células viables
Grado de diferenciación
Origen histológico
Forma de crecimiento
Grado de hipoxia
FACTORES EXTRÍNSECOS
Hiper glucemia
Tamaño de la lesión
Localización
Efecto parcial de volumen
Tratamientos oncológicos

Tabla INT. X Factores que influyen en la captación celular de ^{18}F -FDG

6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

Las principales aplicaciones clínicas de la PET con ^{18}F -FDG se encuentran dentro del campo de la cardiología, neurología y, sobre todo, de la oncología, que es donde la PET con ^{18}F -FDG ha demostrado su mayor utilidad hasta el momento. Dentro de la oncología la ^{18}F -FDG-PET ha demostrado su utilidad en una serie de situaciones generales que exponemos a continuación [157].

Diagnóstico Diferencial Benignidad–Malignidad

La determinación de la benignidad o malignidad de una lesión tumoral es muy importante, ya que condiciona la actitud diagnóstica y terapéutica. Las técnicas de imagen convencional (radiología convencional, TAC, RM, ultrasonidos) aportan información estructural y morfológica que limita la capacidad para diferenciar lesiones benignas de malignas. La información metabólica y funcional de la ^{18}F -FDG-PET permite diferenciar lesiones benignas de malignas con una sensibilidad y especificidad muy altas.

Estadificación

La capacidad de la ^{18}F -FDG-PET para detectar lesiones malignas en cualquier tejido, órgano, o localización, unido a que es un estudio de cuerpo completo, hace que esta técnica sea de gran utilidad, obteniendo una estadificación precisa en un solo estudio de cuerpo completo de forma no invasiva y en un tiempo reducido.

Localización del Lugar Óptimo para Biopsia

Las lesiones tumorales, tanto primarias como secundarias, no son biológicamente homogéneas, ya que puede haber zonas de mayor densidad y vitalidad celular, y otras zonas de necrosis, quísticas, o de crecimiento limitado. La ^{18}F -FDG-PET podría ayudar a definir el lugar idóneo para la toma de biopsia.

Predicción del Grado de Malignidad y Pronóstico

El grado de malignidad de los tumores en ocasiones es un dato que determina el tratamiento a aplicar y aporta información pronóstica. Se ha observado que la captación de ^{18}F -FDG está en relación con el grado de malignidad, por lo que la información suministrada por la ^{18}F -FDG-PET podría permitir modular el tratamiento y conocer el pronóstico.

Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

Los tratamientos habitualmente empleados en oncología son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Las técnicas de imagen morfológicas (TAC, RM), pueden tardar meses en demostrar variaciones en el tamaño de los tumores. En cambio, la información funcional y metabólica suministrada por la ^{18}F -FDG-PET puede indicar la respuesta metabólica del tumor a la terapia precozmente, prediciendo la eficacia o ineficacia del mismo y la necesidad o no de optar por otra alternativa terapéutica.

Estudio de la Naturaleza de una Masa Residual

La ^{18}F -FDG-PET puede detectar tumor viable, metabólicamente activo, y ser de gran utilidad clínica frente a las técnicas de imagen morfológicas que en ocasiones no pueden diferenciar la fibrosis de la existencia de tumor residual.

Diferenciación de Recurrencia y Necrosis

Al igual que en el apartado anterior de valoración de masa residual, la ^{18}F -FDG-PET aporta información funcional y metabólica que es muy útil en la diferenciación de tumor

recurrente de tejido fibrótico, situación que las técnicas morfológicas encuentran insalvable.

Detección de recurrencia

La sospecha de recurrencia se fundamenta habitualmente en hallazgos clínicos, bioquímicos, o en una elevación de marcadores tumorales; ante esta situación, es esencial confirmar la recurrencia y detectar dónde se localiza. Esto no es fácil y puede requerir numerosas exploraciones; la ^{18}F -FDG-PET puede aportar esta información de forma rápida y precisa.

Planificación y delimitación de los volúmenes de irradiación

La nueva incorporación de los equipos híbridos ^{18}F -FDG-PET/TAC pueden delimitar de manera más exacta los campos de irradiación al área metabólicamente activa, disminuyendo el volumen a irradiar y los efectos nocivos sobre áreas sanas.

Localización de un tumor primario desconocido y la detección de un segundo primario [158]

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud aprobó en Mayo del 2002 la prestación de las exploraciones ^{18}F -FDG-PET en una serie de situaciones oncológicas bien definidas y dentro del denominado "Uso Tutelado". Estas indicaciones están recogidas en la **Tabla INT.XI**.

Las indicaciones aprobadas en España coinciden en parte con las que reembolsa Medicare (programa de seguro de salud del gobierno de los Estados Unidos) en USA, pero son más restrictivas. Estas indicaciones están recogidas en la **Tabla INT.XI**

INDICACIONES ONCOLÓGICAS		
INDICACIONES	APROBADAS POR MEDICARE	APROBADAS EN ESPAÑA
Nódulo pulmonar solitario	Caracterización	< 4 cm, radiológicamente indeterminados
Cáncer de esófago	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	No incluida
Cáncer de pulmón no microcítico	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	Estadificación inicial sólo si son operables por TAC
Cáncer colorrectal	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	Sospecha clínica, radiológica o analítica de recurrencia
Linfoma	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	Estadificación inicial y reestadificación
Melanoma	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	Sospecha de recurrencia operable estadificación Breslow > 4 mm
Cáncer de mama	Estadificación (no axilar), reestadificación y respuesta al tratamiento	No incluida
Cáncer de cabeza y cuello (excepto SNC y tiroides)	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	Sospecha de recurrencia operable
Cáncer diferenciado de Tiroides (CDT)	Reestadificación en Cáncer folicular de tiroides con elevación de Tg (>10 ng/ml) y RCT con 131I negativo	Elevación de Tg y RCT con 131I negativo
Carcinoma medular de tiroides	No incluida	Elevación de calcitonina y pruebas de imagen negativa
Tumores cerebrales	No incluida	Gliomas I y II tratados, con síntomas y RM indeterminada
Tumores de origen desconocido(TOD)	No incluida	Susceptibles de tratamiento radical y sin evidencia de tumor primario
Cáncer de cérvix	Diagnóstico, estadificación y reestadificación	No incluida

Tabla INT.XI Indicaciones oncológicas de la ^{18}F -FDG-PET aprobadas en España y por Medicare.

En el mes de Julio de este año se ha publicado un Real Decreto (1015/2009, de 19 de junio) en el Boletín Oficial del Estado (BOE) por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, en el cual se permite la utilización de aquellos radiofármacos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, a juicio del médico y con la única limitación de tener que pedir en consentimiento informado.

7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN CÁNCER COLORRECTAL

El primer estudio publicado de PET en cáncer de colon fue realizado por [159] y en él se valoraba la utilidad de esta prueba en la detección de metástasis hepáticas.

Desde entonces se han llevado a cabo otros muchos estudios para determinar la capacidad diagnóstica de la PET en las distintas situaciones del cáncer colorrectal en que pueda ser de utilidad:

- Despistaje de la enfermedad tumoral primaria.
- Diagnóstico y estadificación prequirúrgica de la enfermedad primaria.
- Detección de recidiva tumoral en pacientes tratados previamente del tumor primario, tanto para el diagnóstico diferencial entre recidiva y secuelas post-tratamiento, como para detección y localización de la recurrencia, cuando el único hallazgo patológico es la elevación del CEA o de otros marcadores tumorales.
- Re-estadificación: detección de metástasis hepáticas y extrahepáticas.
- Monitorización del tratamiento.

A raíz de los numerosos estudios de medicina basada en la evidencia (MBE) realizados sobre el *papel de la ¹⁸F-FDG-PET* en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal, podemos hablar de un papel *claramente establecido* de esta prueba en las siguientes indicaciones:

- Caracterización de recurrencias detectadas por elevación sérica de marcadores tumorales en pacientes con imágenes convencionales sin hallazgos.

A pesar de los continuos avances terapéuticos, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, se estima que tras el tratamiento inicial, entre el 30-40% de los pacientes presenta recurrencia tumoral. El diagnóstico temprano de la recurrencia es de vital importancia a la hora de permitir la realización de una reintervención potencialmente curativa o plantear otras alternativas terapéuticas [160]. Las técnicas de imagen convencional presentan limitaciones a la hora de diferenciar entre cambios postquirúrgicos y recurrencia, y tanto la TAC como la RM han demostrado que su utilización como métodos de reestadificación no es justificable.

El meta-análisis realizado por Huebner y cols. [161] muestra que la ¹⁸F-FDG-PET presenta una alta sensibilidad y especificidad en la detección de recurrencia del cáncer colorrectal. Además, se establece un fuerte impacto de la técnica sobre el manejo clínico de estos pacientes. El estudio de Aurampalam [162] concluye que la realización de la ¹⁸F-FDG-PET supuso un cambio del estadio en el 27% de los pacientes, con el consiguiente cambio de la actitud terapéutica a seguir en 14 de ellos.

- **Caracterización de lesiones equívocas detectadas por imágenes convencionales.**
- **Re-estadificación de pacientes que han sido considerados para una resección curativa de una recurrencia local aparentemente aislada.**

Las técnicas convencionales no han permitido, hasta el momento, realizar con suficiente sensibilidad el diagnóstico entre enfermedad resecable y diseminada. La ^{18}F -FDG-PET puede mejorar la actitud preoperatoria, proporcionando una estadificación más correcta, tanto en la valoración de metástasis hepáticas como extrahepáticas, en relación con las imágenes convencionales y alterando el manejo de los pacientes. Este hecho lleva aparejado una reducción de los costos terapéuticos globales, ya que, la detección de tumores no resecables supone evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias [163].

Por otra parte, podemos hablar de un posible papel potencial de la ^{18}F -FDG-PET en las siguientes indicaciones:

-Estadificación inicial.

Antes de la cirugía es preciso identificar la infiltración tumoral local, la existencia de afectación ganglionar y la extensión a otros órganos. Una estadificación correcta permite planificar de forma adecuada la cirugía, así como, plantear las posibilidades reales de otras alternativas terapéuticas como la QT y/o RT neoadyuvante [164, 165]. La ^{18}F -FDG-PET ha demostrado ser más sensible que la TAC en la detección de afectación metastásica [166], por tanto, mejora la estadificación inicial repercutiendo de manera considerable en la actitud terapéutica a seguir.

Al igual que en otros cánceres, una de las limitaciones de la ^{18}F -FDG-PET en el cáncer colorrectal es la detección de lesiones de pequeño tamaño, subcentimétricas, o de lesiones necróticas con sólo un anillo delgado de tejido viable [167]. También ha demostrado una baja sensibilidad en la detección de carcinoma mucinoso (58%), en comparación con las lesiones no mucinosas (92%), probablemente debido a una relativa hipocelularidad. Otra causa de falsos negativos es la actividad fisiológica del trazador a nivel colorrectal, que en ocasiones puede enmascarar lesiones subyacentes.

Los resultados falsos positivos ocurren hasta en un 4% de los casos y pueden deberse a la dificultad en diferenciar la captación normal en tracto gastrointestinal con una lesión maligna y al incremento de captación de ^{18}F -FDG en los adenomas

colónicos, considerados como lesiones premalignas. Se ha descrito que alrededor del 90% de los adenomas con tamaño superior a 1,3 cm captan ^{18}F -FDG [168].

El uso combinado de ^{18}F -FDG-PET/TAC mejora la localización y caracterización de la lesiones; en un estudio de Cohade y cols. [169] aumenta la exactitud en la estadificación de 78 a 89%.

-Seguimiento sistemático del paciente intervenido quirúrgicamente.

-Valoración de respuesta a tratamiento.

Una adecuada información sobre el efecto de las terapias antitumorales (RT y QT) en este tumor ayudaría a la planificación de otros tratamientos complementarios. Algunos estudios [170,171] concluyen que la PET es capaz de discriminar respuesta de no respuesta, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90%. En otro estudio [172] realizado por 31 centros PET a nivel europeo para valorar la respuesta al tratamiento de QT en 12 grupos y RT en tres grupos, se concluyó, que a pesar de la diferente metodología utilizada en la realización de los estudios PET, esta técnica es un método satisfactorio para aportar información sobre la respuesta al tratamiento. Los pacientes con mayor reducción de captación de ^{18}F -FDG una mejor respuesta clínica.

La ^{18}F -FDG-PET es también más exacta que la TAC en distinguir los cambios post-tratamiento de los tumores residuales en pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia [173].

III. VALORACION DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA

Como se expuso anteriormente, el grado de respuesta inducido por el tratamiento neoadyuvante en pacientes con carcinoma rectal, es en sí misma factor pronóstico [79], y para algunos autores, con mayor impacto aún que el estadio clínico [112]. Este hecho subraya la necesidad de la estimación de dicha respuesta de un modo sistemático y a ser posible estandarizado entre los diferentes grupos de investigación. Dado que la determinación prequirúrgica de dicha respuesta, empleando métodos no invasivos, en base a la imagen funcional con ^{18}F -FDG-PET/TAC es el objetivo principal del presente trabajo de investigación nos permitimos su exposición con cierto detenimiento.

III.1 VALORACIÓN POST-QUIRÚRGICA

- Respuesta Patológica al tratamiento neoadyuvante (ypTNM): Modificación de la estadificación.

La radioterapia y quimioterapia aplicada de manera pre-operatoria, puede alterar el T y el N patológico, llegando incluso a producir la desaparición completa de células tumorales en la pared rectal y en nódulos perirrectales. Estos efectos de reducción sobre el estadio “downstaging”, definido como cualquier modificación del TN patológico (ypTNM) vs el TN clínico (cTNM), han sido utilizados por muchos autores como instrumento de medida de la respuesta al tratamiento [174, 175,111].

De modo general, puede considerarse que el objetivo final de la terapia neoadyuvante es la obtención de una respuesta completa desde el punto de vista patológico (ypRC), entendiéndola ésta como la ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica, y en este contexto parece existir cierto consenso en su uso por los diferentes grupos de trabajo [176-180].

Sin embargo, el empleo de este criterio como variable respuesta, adolece de ciertas limitaciones. En primer lugar existe un obvio consenso en qué considerar respuesta completa, sin embargo no está tan claro la estandarización de la ausencia de la misma, es decir, la presencia de actividad tumoral. A este menester, se han considerado diferentes grados de respuesta no completa, principalmente en base a la disminución de tamaño de la lesión tumoral (del inglés “downsizing”) o en la disminución del estadio en la clasificación TNM (ypTNM), en función de la disminución en uno, dos o más estadios respecto a la estadificación clínica (cTNM) [178].

Otra limitación reside en la falta de capacidad para determinar los diferentes estratos histológicos afectos, no discriminando entre la respuesta de tumores que se encuentran en el mismo estrato, al no especificar si la afectación residual es mínima o masiva con respecto a la fibrosis observada [181].

- Índice de Regresión Tumoral: TRG.

En un intento de complementar las limitaciones antes expuestas se ha propuesto el empleo de un índice de regresión tumoral (conocido habitualmente por sus siglas en inglés TRG: Tumoral Regression Grade). Este criterio parte de que el grado de regresión o respuesta tumoral se caracteriza por una serie de cambios citológicos y a nivel del estroma. Desde el punto de vista citológico, las células neoplásicas muestran vacuolización y/o eosinofilia, picnosis nuclear y necrosis. A nivel del estroma, los cambios propios de la regresión son la fibrosis con o sin infiltrado inflamatorio, incluyendo el granuloma gigantocelular alrededor de células fantasma y queratina. Estos hallazgos han llevado a diferentes autores a exponer los signos histopatológicos que permitirían la clasificación de dichos grados de respuesta, que de modo genérico se establece en una clasificación (Tumor Regression Grade), en cinco grupos dependiendo del porcentaje microscópico de fibrosis y de restos tumorales hallados en la pieza [182,183]

Mandard y colaboradores [182] describen cinco grados de regresión en pacientes con cáncer de esófago tratados con neoadyuvancia:

- Grado I: Ausencia de células neoplásicas.
- Grado II: Alguna célula neoplásica con claro predominio de fibrosis.
- Grado III: Células neoplásicas en la pieza, si bien la fibrosis sigue siendo predominante.
- Grado IV: Predominio de células neoplásicas sobre el componente fibrótico.
- Grado V: Ausencia de regresión.

Según el grado de regresión tumoral los pacientes son clasificados en dos grupos, respondedores (aquellos que muestran grados de regresión I y II) y no respondedores (grados del III al V).

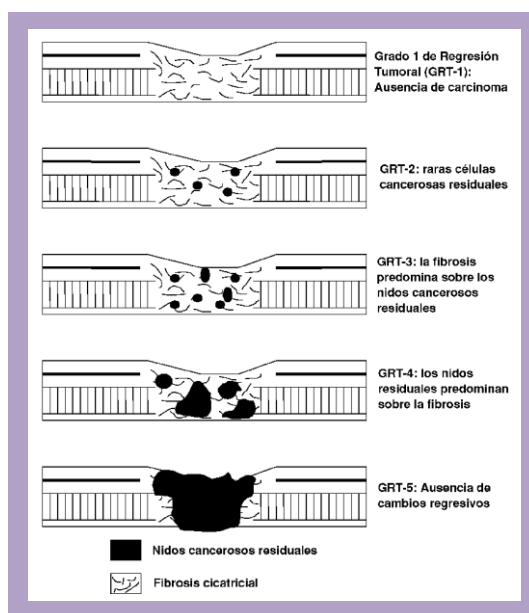


Figura INT.VII Grados de Regresión Tumoral de Mandard

En base al mismo concepto teórico, el grupo de Dworak [183] define cuatro grados de regresión en pacientes con cáncer de recto tratados con tratamiento neoadyuvante:

- Grado 0: Ausencia de regresión.
- Grado 1: Predomina la masa tumoral sobre la fibrosis.
- Grado 2: Predomina la fibrosis con algunos grupos celulares tumorales.
- Grado 3: Predomina la fibrosis con pocas células tumorales (difíciles de identificar microscópicamente)
- Grado 4: Sólo fibrosis. Respuesta total o total regresión.

Pese a que inicialmente los criterios de Dworak pudieran parecer más “específicos” para su aplicación en el Carcinoma Colorrectal, la mayoría de los grupos utilizan como criterio estandarizado los criterios de Mandard. Nuestro grupo, en aras de maximizar la comparabilidad de nuestros resultados.

III.2 VALORACIÓN PRE-QUIRÚRGICA:

De modo teórico la valoración pre-quirúrgica del efecto del tratamiento neoadyuvante pudiera realizarse en base a la modificación de cualquiera de los procedimientos diagnósticos empleados en la estadificación inicial del paciente, sin

embargo, su uso en la práctica clínica habitual no ha mostrado la utilidad de los mismos.

- Marcadores tumorales

Es conocido el valor de los niveles de CEA (antígeno carcinoembrionario) pre-tratamiento como factor de mal pronóstico en pacientes cáncer de recto [79]. Del mismo modo también es reconocida su validez para el control evolutivo de dichos pacientes y su capacidad de descartar/ diagnosticar la presencia de recidivas en base a sus modificaciones. Sin embargo no está claro (y realmente ha sido poco estudiado) su papel como herramienta para la valoración del efecto terapéutico.

- Métodos de imagen

- Técnicas de imagen convencional

Las técnicas de imagen convencional, ECO-endorrectal, TAC y RM, se han confirmado como pruebas indispensables en la estadificación de estos pacientes, sin embargo, no han demostrado ser predictores positivos fiables de la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto [184,113,185,186]. Esto se debe a las limitaciones inherentes a los estudios estructurales, que se ven influidos por factores de confusión como puede ser la persistencia de una masa debida a cambios fibróticos o edema. Por tanto, en muchos casos tienden a sobreestimar la extensión local del tumor después de haber recibido tratamiento. Una sensibilidad del TAC del 51% y del 54% para la RM [187] hace que estas técnicas pierdan utilidad en la re-estadificación del cáncer rectal localmente avanzado.

- ^{18}F -FDG- PET

Es bien conocido, que la ^{18}F -FDG-PET tiene una sensibilidad próxima al 100% en la detección de cáncer de recto diagnosticados de novo [188,189], y que un alto valor del SUV refleja una mayor agresividad tumoral y un mal pronóstico a largo plazo [177]. Además, ha demostrado ser superior a las técnicas de imagen convencional en la re-estadificación de pacientes que han recibido tratamiento, mostrando una mayor seguridad en la detección de tumor residual [190-192].

La capacidad de la ^{18}F -FDG-PET para determinar de manera fiable la respuesta a tratamiento neoadyuvante se ha sugerido en gran número de tumores [193-198]. En este sentido, se ha propuesto al grado de reducción en la captación de ^{18}F -FDG tras tratamiento neoadyuvante respecto a su valor basal en el estudio pre-tratamiento

como un índice para predecir de manera precoz la regresión tumoral de multitud de tumores sólidos tratados con radioquimioterapia [199].

En el contexto clínico del cáncer de recto localmente avanzado tratado con neoadyuvancia son también numerosos los estudios que abordan esta hipótesis, si bien los resultados publicados por los distintos grupos de trabajo son discordantes, en tanto de si los cambios en el metabolismo local inducidos por el tratamiento con radio y quimioterapia neoadyuvante pueden mermar el rendimiento diagnóstico de la ^{18}F -FDG-PET [190], o si por lo contrario, existe una clara capacidad predictiva de respuesta al tratamiento con el consiguiente impacto sobre el pronóstico.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El uso concomitante de radioterapia y quimioterapia en el tratamiento preoperatorio de pacientes afectados de cáncer de recto localmente avanzado, resulta, en muchos de los casos, en una reducción significativa del tamaño (*downsizing*) y estadio tumoral (*downstaging*) [200,201]. Además, permite el empleo de nuevas técnicas quirúrgicas más depuradas (EMT), lo que finalmente conlleva a aumentar las tasas de resecabilidad quirúrgica y contribuye a la disminución del porcentaje de recidivas locales [107, 124, 202, 203]. De hecho, mediante este planteamiento terapéutico se consigue la erradicación de la enfermedad en 20-27% de los pacientes [109, 204-206], por lo que el uso de esta modalidad de tratamiento neoadyuvante se ha convertido en la mejor estrategia terapéutica en pacientes con carcinoma de recto localmente avanzado.

Por otra parte, la respuesta del tumor al tratamiento neoadyuvante tiene un fuerte impacto sobre el pronóstico [112], en tanto que se relaciona con un menor riesgo de recidiva. Así, pacientes con una respuesta completa podrían ser candidatos a cirugía más conservadoras, con especial interés en la preservación del aparato esfinteriano, sin un incremento asociado de la recurrencia local.

Por estas razones, en el manejo multidisciplinar de los pacientes con cáncer de recto se hace imperioso tanto establecer qué pacientes son candidatos a quimio-radioterapia preoperatoria, como determinar la respuesta tumoral al mismo. Para ello las técnicas de imagen convencional, ECO-endorrectal, TAC y RM, se han confirmado como pruebas indispensables en la estadificación de estos pacientes. Sin embargo, no han demostrado ser predictores fiables de la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante [184, 187].

Por su parte, la respuesta anatómo-patológica, basada en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, se presenta como el único método para conocer la respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante, con independencia de que dicha respuesta se concrete en términos de TRG (Grado de Regresión Tumoral) o de modificación TNM. No obstante, exige el acto operatorio en sí mismo para la obtención del tejido.

La ¹⁸F-FDG-PET es capaz de predecir la respuesta al tratamiento de manera preoperatoria, lo que permite ofrecer a los pacientes con remisiones completas la opción de cirugías más conservadoras, o incluso, únicamente seguimiento clínico

[207]. Además ayuda a identificar la no existencia de respuesta a la neoadyuvancia, lo que permite cambiar los protocolos de radio- y quimioterapia por alternativas más agresivas. La ^{18}F -FDG-PET tiene una sensibilidad próxima al 100% en la detección de cáncer de recto diagnosticados de novo [188,189], y un alto valor del SUV refleja una mayor agresividad tumoral y un mal pronóstico a largo plazo [177]. Además, ha demostrado ser superior a las técnicas de imagen convencional en la re-estadificación de pacientes que han recibido tratamiento, mostrando una mayor seguridad en la detección de tumor residual [191, 192, 199]. Sin embargo, los cambios en el metabolismo local inducidos por el tratamiento con radio y quimioterapia neoadyuvante puede mermar el rendimiento diagnóstico de la ^{18}F -FDG-PET en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado [190]. En este sentido, se ha propuesto al grado de reducción en la captación de ^{18}F -FDG tras tratamiento neoadyuvante respecto a su valor basal en el estudio pre-tratamiento como un índice para predecir de manera precoz la regresión tumoral de multitud de tumores sólidos tratados con radioquimioterapia [199].

Objetivos

PRINCIPAL

Definir la utilidad de la exploración ^{18}F -FDG-PET/TAC en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Para ello, se procederá a dar respuesta a las cuestiones que plantean cada uno de los objetivos secundarios

1. Analizar el comportamiento del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC pre- y post-tratamiento neo-adyuvante en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.
2. Correlacionar los grados de respuesta en los análisis visual y semicuantitativo del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC.
3. Estudiar la validez diagnóstica y la capacidad predictiva de la exploración con ^{18}F -FDG-PET/TAC tras el tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 DISEÑO

Estudio observacional longitudinal prospectivo.

1.2 ÁMBITO

1.2.1 GEOGRÁFICO

Los pacientes de nuestro estudio proceden del área sanitaria de la que es referencia el Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” (HUVN).

Desde el punto de vista clínico el estudio se desarrolla en el marco del PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO “CÁNCER COLORRECTAL” propuesto por el Sistema Sanitario Público de Andalucía [208] y con aplicación/desarrollo en el Hospital Universitario Virgen de la Nieves de Granada.

1.2.2 TEMPORAL

Los pacientes han sido recogidos desde Mayo del 2007 hasta Enero de 2009.

1.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se incluyen todos los pacientes diagnosticados de carcinoma de recto localmente avanzado, es decir, aquellos pacientes en los que el tumor invade serosa (T3) u otros órganos de forma directa (T4), y/o presentan afectación ganglionar (N1-N2). Por tanto, son pacientes en estadios II y III de la enfermedad (clasificación según AJCC/UICC) [70] subsidiarios de tratamiento neoadyuvante con radio y quimioterapia independientemente del sexo y edad.

1.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Carcinoma Rectal en Estadios II-III
- Se incluyen también aquellos pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables.

1.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Carcinomas localizados a una distancia superior a 13 cm del borde anocutáneo en la rectoscopia rígida.
- Mujeres embarazadas.

- Comorbilidad que contraindique la terapia neoadyuvante.
- Existencia de metástasis a distancia y hepáticas potencialmente no resecables.
- Existencia de tumor sincrónico.
- Sospecha de carga hereditaria (poliposis, Síndrome de Lynch).

1.3.3 POBLACIÓN DIANA

La población diana la constituyen aquellos pacientes con alta sospecha o diagnóstico de neoplasia rectal que a priori serían candidatos a terapia neoadyuvante.

1.3.4 POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes con alta sospecha o diagnóstico de neoplasia rectal de nuestra área sanitaria, de la cual es referencia el servicio de Cirugía General del Hospital “Virgen de las Nieves”.

1.4 MUESTREO

La cohorte prospectiva se ha seleccionado mediante reclutamiento secuencial siguiendo el orden de llegada al Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

No se ha realizado aleatorización, de modo que han sido incluidos todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Estimación del tamaño muestral.

A efectos de la consecución de los objetivos planteados en el presente trabajo, se propone con un carácter de pilotaje secuencial en el que los resultados parciales obtenidos induzcan las modificaciones tanto de trabajo como análisis pertinentes. A este menester el análisis más exigente desde el punto de vista muestral es la realización de una regresión logística multivariante que valore la posible capacidad predictiva entre el índice de repuesta estimado mediante el SUV y la respuesta histológica al tratamiento. De modo “a priorístico” se conciben dos posibilidades: el empleo del SUV máximo y el empleo del SUV medio. Siguiendo las recomendaciones genéricas se acepta un número mínimo óptimo de 10 pacientes para cada variable introducida en el modelo [209] es decir, serían pertinentes no menos de 20 pacientes para disponer de cierta confianza en los resultados obtenidos por este procedimiento. Del mismo modo y dada la naturaleza de las variables estudiadas se pretende su aproximación desde una distribución binomial a una normal que permita el uso de los

tests estadísticos habituales en este tipo de análisis, razón por la cual se han incluido la totalidad de 30 pacientes en la población de estudio.

1.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

1.5.1 FLUJO DE PACIENTES

El flujo asistencial de los pacientes incluidos en el estudio se ha realizado en el marco de un proceso asistencial integrado denominado “Cáncer Colorrectal” en el que participan los siguientes servicios de nuestro hospital:

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

Generalmente los pacientes son derivados desde su Centro de Salud por la sospecha o certeza de neoplasia rectal al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”.

1.5.2 PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO-ESTADIFICACIÓN CONVENCIONAL

- El procedimiento de diagnóstico-estadificación convencional incluye:
- Historia clínica y exploración física (tacto rectal).
- Endoscopia.
- Biopsia.
- Determinación de niveles séricos de Antígeno Embrionario (CEA).
- Ecografía endorrectal.
- Resonancia Magnética.
- Tomografía por Emisión de Positrones.

1.5.3 ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD LOCAL (TxNx)

Para la estadificación de la enfermedad local (TxNx) se emplearon la Ecografía Endorrectal y la Resonancia Magnética Pélvica (RM), salvo contraindicación de las

mismas como masa estenosante que impide el paso de la sonda o pacientes portadores de marcapasos en el caso de la RM.

Cuando los resultados de ambas pruebas obtenidos para un mismo paciente fueron discordantes, a efectos prácticos se consideró el estadio que implicaba un peor pronóstico para el paciente.

Ecografía endorrectal

La ecografía endorrectal se realizó con una Back Medical sonda 360°.

Los datos obtenidos mediante la realización de la prueba fueron:

- Localización del tumor.
- Capas del recto afectadas.
- Número de ganglios afectados.

Resonancia Magnética (RM)

La RM se realizó en un escáner Signa 1,5T (General Electrical Medical Systems, Milwaukee,WI), utilizando una antena phased array (Torsopa, General Electrical Medical Systems) de cuatro elementos.

El protocolo utilizado para el estudio de neoplasia rectal incluye secuencias axiales centradas en pelvis potenciadas en T1 y T2 y secuencias sagital, axial y coronal de alta resolución siguiendo el eje del tumor.

Se determinaron de esta forma los siguientes aspectos de la lesión rectal:

- Localización del tumor.
- Tamaño tumoral.
- Distancia al aparato esfinteriano, considerando como tal el borde superior del músculo puborrectal.
- Extensión local de tumor, especificando que capas del recto se encuentran afectas.
- Margen de Resección Circunferencial (MRC).
- Relación con órganos vecinos y su posible infiltración.
- La existencia o no de tumor fuera de la fascia del mesorrecto.
- La posible ulceración de la reflexión peritoneal.

- La existencia de adenopatías en mesorrecto, especificando en caso de que las haya si se encuentran en número mayor o menor de tres y la distancia de los ganglios a la fascia.

1.5.4 ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD LOCAL Y A DISTANCIA (TXNXMX)

Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada (¹⁸F-FDG-PET/TAC)

A todos los pacientes se les realizó dos exploraciones mediante estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC, una tras el diagnóstico de neoplasia rectal para completar la estadificación de la enfermedad local y determinar la posibilidad de afectación metastásica a distancia y otra, a las seis semanas tras la finalización del tratamiento neoadyuvante para determinar la respuesta funcional del tumor a dicho tratamiento.

El intervalo transcurrido entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la realización del segundo estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC se fijó en seis semanas con la finalidad de minimizar los posibles efectos del tratamiento sobre la interpretación de los resultados obtenidos en el estudio.

La preparación para la exploración consistió en ayuno de seis horas y no realizar ejercicio físico en las horas previas a la realización de la misma. El estudio se realizó previa determinación de la glucemia, siendo recomendable la normalización de la misma, mediante insulina de acción rápida por vía intravenosa, cuando los niveles de glucosa son superiores a 150mg/ml.

El estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC se realizó en un equipo híbrido PET/TAC (Siemens Biograph 16, Knoxville, Tennessee). La dosis de ¹⁸F-FDG se estimó en función del peso corporal (oscilando entre 370 y 444MBq) y se administró por vía intravenosa, tras canalización de una vía periférica, para evitar la extravasación de la dosis y permitir la hidratación del paciente mediante infusión de unos 250cc de suero salino.

La adquisición de imágenes se realizó a los 50-60 minutos después de la inyección, tiempo necesario para una correcta metabolización de la 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 el estudio a tres minutos por paso de camilla. La reconstrucción de los datos obtenidos se realizó siguiendo algoritmos de reconstrucción iterativa, concretamente la técnica *Ordered*

Subset Expectation Maximization (OSEM) utilizando para ello 2 iteraciones y 8 subsets.

Para una adecuada interpretación de los estudios cada exploración fue evaluada de forma visual, incluyendo la imágenes de emisión sin corrección de atenuación, y semicuantitativa.

A) Análisis Cualitativo o Visual

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

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

Cualquier lesión hipermetabólica detectada en el resto del organismo fue considerada a priori como probable lesión tumoral maligna, prestando especial atención a aquellos órganos donde son más habituales las metástasis de cáncer de recto como el hígado o el pulmón.

B) Análisis Semicuantitativo

El grado de captación de la zona problema, se determinó mediante el cálculo del índice SUV (*Standard Uptake Value* ó valor de captación estandarizado) de la región de interés (ROI) en relación a la dosis inyectada y al peso del paciente. Se calcularon tanto el SUV máximo de la lesión como el SUV medio, que resulta del cociente entre la actividad metabólica total y el volumen tumoral.

Este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual ya que podemos asumir que el error cometido (antes y después), si mantenemos constantes los parámetros de la exploración, está afectado por los mismos factores.

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

1.5.5 TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Radioterapia

La radioterapia administrada con intención radical son 50,4 Gy a 1,8 Gy por fracción sobre la lesión tumoral y mesorrecto incluyendo las adenopatías locorregionales. El tratamiento tiene una duración de 28 días.

En pacientes que presentan edad avanzada, bajo performans estatus y sintomatología importante derivada de la tumoración rectal es posible realizar un tratamiento radioterápico de ciclo corto, administrando 25 Gy en cinco días.

Quimioterapia

El protocolo de quimioterapia administrado de forma preoperatoria y concomitante con la radioterapia varía en función del estadio clínico prequirúrgico. Los esquemas terapéuticos utilizados en nuestro centro en función del estadio clínico prequirúrgico quedan resumidos en la **Tabla 3. I**

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE CANCER DE RECTO	
cT3 No	<ul style="list-style-type: none"> - 5FU 225 mg/m2/día en IC de 24 horas durante la radioterapia ó - Capecitabina 825 mg/m2 /12 horas diaria durante radioterapia
cT4 o N positivo	<ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatino (50 mg/m2 día 1 / de administración semanal durante la radioterapia) + Capecitabina (825 mg/m2 cada 12 horas diaria durante la radioterapia). - Otros regímenes alternativos (en pacientes con bajo Performan Status , no candidatos a poli-quimioterapia) <ul style="list-style-type: none"> o 5FU 225 mg/m2/día en IC de 24 horas durante la radioterapia. o Capecitabina 825 mg/m2 /12 horas diaria durante radioterapia.

Tabla M.M.I Regímenes terapéuticos de quimioterapia.

En pacientes con cáncer de recto con metástasis hepáticas potencialmente resecables se modifica el tratamiento neoadyuvante. Primeramente reciben quimioterapia, esquema Folfiri (Leucovorin-Irinotecan-5 FU en infusión intravenosa) + Avastin® (bevacizumab, rhuMAb-VEGF) ó Triplete, cuatro ciclos cada quince días. Al finalizar la quimioterapia se realiza una reevaluación de la enfermedad local y de las metástasis hepáticas mediante RM. Si los resultados apoyan el criterio de resecabilidad el paciente recibe un ciclo corto de RT y se interviene quirúrgicamente a la semana.

Si son resecables las metástasis hepáticas pero existen dudas sobre la resecabilidad del tumor rectal ó el margen circunferencial está afecto, el paciente recibirá RT en ciclo largo, quimioterapia (Capecitabina mas Oxaliplatino) concomitante y cirugía de ambas lesiones a las ocho semanas.

En caso de no ser resecables ni las metástasis ni el tumor rectal el paciente recibirá únicamente quimioterapia.

1.5.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El esquema terapéutico incluye una ventana de espera, entre la finalización de la radio-quimioterapia y la intervención quirúrgica, de al menos 8 semanas. La intervención quirúrgica incluye el concepto técnico de escisión total del mesorrecto tanto para las resecciones anteriores como para las amputaciones de recto.

1.5.7 ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA POST-QUIRÚRGICA

La pieza quirúrgica es remitida al servicio de anatomía patológica donde se realiza un examen exhaustivo de la misma para determinar el estadio anatomopatológico post-quirúrgico (ypTxNx) y el Grado de Regresión Tumoral (TRG).

En el informe histológico quedan detallados los siguientes aspectos:

- Existencia o no de células tumorales en la pieza.
- Capas de recto afectadas.
- Afectación ganglionar.
- Afectación o no del margen circunferencial.
- Afectación o no de los márgenes quirúrgicos.
- Escisión de mesorrecto satisfactoria o no.
- Grado de Regresión Tumoral (TRG).

1.5.8 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Para valorar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante se han considerado los resultados obtenidos en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC preoperatorio (comparado con el estudio realizado al diagnóstico) y los resultados del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, por lo que podemos hablar de respuesta funcional y respuesta histológica.

Respuesta Histológica:

- Grado de Regresión Tumoral (TRG)

El grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia se analiza según el método semicuantitativo estándar del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” utilizando los grados de regresión tumoral de Mandard [182].

La regresión tumoral se caracteriza por una serie de cambios citológicos y a nivel del estroma. Desde el punto de vista citológico, las células neoplásicas muestran vacuolización y/o eosinofilia, picnosis nuclear y necrosis. A nivel del estroma, los cambios propios de la regresión son la fibrosis con o sin infiltrado inflamatorio, incluyendo el granuloma gigantocelular alrededor de células fantasma y queratina.

En base a la existencia de estos cambios, la regresión del tumor primario se clasifica en cinco grados histológicos de regresión.

- Grado I: Ausencia de células neoplásicas.
- Grado II: Alguna célula neoplásica con claro predominio de fibrosis.
- Grado III: Células neoplásicas en la pieza, si bien la fibrosis sigue siendo predominante.
- Grado IV: Predominio de células neoplásicas sobre el componente fibrótico.
- Grado V: Ausencia de regresión.

Según el grado de regresión tumoral los pacientes son clasificados en dos grupos, respondedores (aquellos que muestren grados de regresión I y II) y no respondedores (grados III al V).

- Estadio Anatomopatológico (ypTNM)

Atendiendo al estadio anatomopatológico (ypTNM) se considera respuesta patológica completa (ypRC) a la ausencia de células neoplásicas en la pieza, y como “Downstaging” cualquier reducción del ypTNM frente al estadio clínico pre-neoadyuvancia (cTNM).

Los pacientes que redujeron en 2-3 niveles su ypTNM frente al cTNM pre-neoadyuvancia se consideraron respondedores, y aquellos que no lo redujeron o lo hicieron únicamente en un nivel no respondedores [178].

Respuesta funcional:

El análisis de la respuesta funcional del tumor al tratamiento neoadyuvante se realizó mediante estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC. Este segundo estudio se realizó a las seis semanas de haber finalizado el tratamiento neoadyuvante.

Del mismo modo que en el estudio realizado al diagnóstico, se realizaron análisis visual y semicuantitativo.

- Análisis Visual

El grado de respuesta funcional evidenciado en el análisis visual se clasificó como [179]:

- Respuesta Metabólica Completa (RC): en aquellos casos en los que no se identifica aumento de captación de ^{18}F -FDG en el área problema visualizada en el estudio de estadificación o bien, cuando esta captación es indistinguible de la captación fisiológica de cualquier asa intestinal adyacente.
- Respuesta Parcial (RP): en aquellos casos en los cuales existe captación residual, mayor a la de cualquier asa intestinal adyacente, en el área problema que mostraba incremento de captación en el estudio inicial.
- Enfermedad Estable (EE): cuando la captación de ^{18}F -FDG no sufre modificaciones después del tratamiento.
- Progresión (P): en aquellos casos en los que han aparecido nuevas lesiones o se ha incrementado la intensidad de captación de ^{18}F -FDG en la lesión visualizada previamente.

A efectos de análisis se contempla la posibilidad de considerar la categoría de Respuesta Parcial como paciente no respondedor.

- Análisis Semicuantitativo

Al igual que en el estudio realizado al diagnóstico se calcularon los valores del SUV (máximo y medio), pero en este caso de la lesión residual.

En el análisis semicuantitativo en este segundo estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC se dieron dos situaciones distintas:

- Pacientes en los que el estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC fue positivo desde el punto de vista del análisis visual (RP-EE-P).

Se utilizaron dos regiones de interés (ROIs) distintas para el cálculo del SUV. Una región de interés en forma de elipsoide de similares características en cuanto a tamaño y localización, a la utilizada en el estudio al diagnóstico (ROI1), y otra de igual localización pero distinto tamaño, el cual se redujo al área donde existía incremento de la actividad metabólica (ROI2a).

- Pacientes en los que el estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC fue negativo desde el punto de vista del análisis visual (RC).

En este caso, al igual que en el anterior, dos ROIs diferentes en el cálculo del SUV. Una de similares características en cuanto a tamaño y localización a la utilizada en el estudio al diagnóstico (ROI1), y otra de igual localización pero en este caso ajustada a los cambios estructurales evidenciados en las imágenes de la TAC (ROI2b).

Para conocer el grado de respuesta funcional se calculó el porcentaje de reducción en la tasa de actividad metabólica ó **Índice de Respuesta (IR)**.

$$IR = \frac{SUV1 - SUV2}{SUV1} \times 100$$

Se calcularon los Índices de Respuesta para los valores de SUV máximo (IRmax) y medio (IRmed) obtenidos para cada una de las ROIs utilizadas (IRmaxROI1, IRmedROI1, IRmaxROI2a, IRmedROI2a, IRmaxROI2b e IRmedROI2b). El valor SUV1 representa los valores del SUV máximo y medio en la exploración PET/TAC realizada en el momento del diagnóstico y el SUV2, los valores de SUV máximo y medio en el estudio post-quimioradioterapia prequirúrgico.

2. FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente primaria de información ha sido la propia Historia Clínica de los pacientes y los distintos informes realizados por los especialistas.

2.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

2.1.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Datos sociodemográficos: Edad y Sexo.
- Datos de la enfermedad primaria:
 - Manifestación clínica motivo de la consulta. Fecha de aparición.
 - Fecha de diagnóstico.
 - Tipo y grado histológico.
 - Niveles de Antígeno Carcino-Embrionario.
 - Pruebas de imagen convencional utilizadas en la estadificación prequirúrgica.
 - Tratamiento radioterápico recibido y duración del mismo.
 - Tratamiento quimioterápico recibido y duración del mismo.
 - Tratamiento quirúrgico aplicado. Fecha de la intervención quirúrgica.

2.1.2 VARIABLES DEPENDIENTES

- Resultados del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC realizado en el momento del diagnóstico y tras finalización del tratamiento neoadyuvante.
 - Análisis cualitativo: mediante análisis visual.
 - Análisis semicuantitativo: mediante el cálculo del SUV (máximo y medio) e Índice de respuesta.

2.1.3 VARIABLE RESULTADO: CRITERIOS DE CERTEZA

- Estudio anatomopatológico mediante la determinación de:
 - Estadificación TNM (pTNM).
 - Grado de Regresión Tumoral (TRG).

- Se contempla la posibilidad de analizar cada una de las categorías descritas así como la de realizar agrupaciones de las mismas.

3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos se ha realizado en el total de la población en estudio, y cuando los resultados lo han requerido, se ha realizado un análisis por subgrupos en función de las distintas variables de estudio.

Para este análisis se ha utilizado un ordenador personal convencional dotado de un programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para la exposición descriptiva del comportamiento y distribución de las diferentes variables se ha procedido acorde a la naturaleza de las mismas. De este modo para la descripción de variables cuantitativas se ha empleado el formato convencional de media \pm desviación típica y para la descripción de variables de naturaleza cualitativa, las proporciones de población.

3.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Como se expone anteriormente (Epígrafe 2.1.3. de este apartado) para el análisis de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y las diferentes variables analizadas se han considerado como variables resultado tanto el grado de regresión tumoral según los criterios TRG, como la modificación en la estadificación pre- y post-neoadyuvancia.

El análisis de la posible asociación o relación entre estas variables resultado y las estudiadas se ha realizado en primer lugar mediante un análisis bivalente que incluye tanto las comparaciones pertinentes entre subgrupos (tests de comparación entre proporciones y tests para comparación de medias). Para el análisis de la validez diagnóstica de la ^{18}F -FDG-PET/TAC en la correcta clasificación de los pacientes acorde a su tipo de respuesta al tratamiento se ha empleado el procedimiento habitual tipo Tabla 2x2 y la elaboración de Curvas ROC para las variables cuantitativas (SUV).

La posible capacidad predictiva de los resultados del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC sobre la respuesta al tratamiento se ha analizado empleando un modelo de regresión inicialmente bivalente y posteriormente multivalente, dado el carácter dicotómico de las variables respuesta se ha utilizado un modelo de regresión logística.

RESULTADOS

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

1.1 SEXO Y EDAD

Nuestra población está constituida por 23 varones (77%) y 7 mujeres (23%).

La edad media de la población de estudio fue de 63 años (media: 62,67 con una desviación típica de 11,09), con un mínimo de 40 años y un máximo de 80 años. En la **Figura RES.I** se muestra la distribución de la población en decenios.

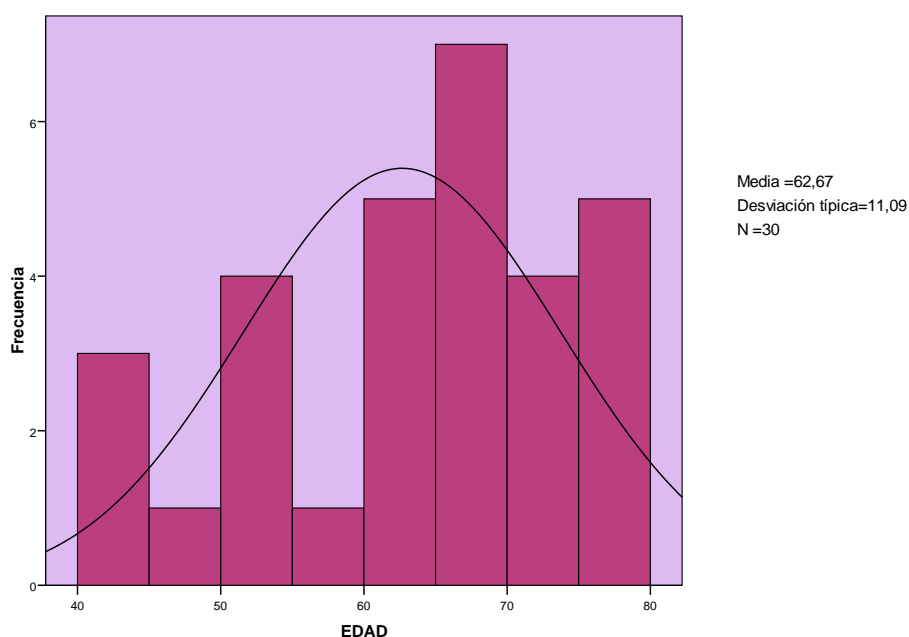


Figura RES.I. Distribución de la población por edades.

1.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El síntoma más frecuente, y motivo de consulta, en nuestra población de estudio fue la rectorragia que se presentó en el 70% de los casos seguido de las alteraciones en el hábito intestinal (diarrea, estreñimiento...) que se presentó en el 56,7% de los casos.

En la **Tabla RES.I** se muestran los principales síntomas referidos por los pacientes como motivo de consulta y la frecuencia de cada uno de ellos en nuestra población en estudio. El síntoma que más alertó a los pacientes para acudir a su médico de familia fueron los episodios de rectorragia.

Rectorragia	70%
Alt. Hábito Intestinal	56,7%
Dolor	26,7%
Síndrome Constitucional	20%
Tenesmo rectal	16.7%
Anemia	3.3%

Tabla RES I. Distribución de los síntomas en nuestra población en estudio.

1.3 NIVELES SÉRICOS DEL CEA (ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO)

Como ya se describió en el capítulo *Material y Métodos* se ha realizado la determinación de los niveles de CEA de manera preoperatoria en todos los pacientes, ya que dicha determinación puede ser útil tanto para afinar la precisión de la evaluación preoperatoria como si se plantea un control postoperatorio del CEA, no beneficiándose de esta posibilidad aquellos pacientes con niveles de CEA preoperatorios normales.

La media de las concentraciones de Antígeno Carcinoembrionario en nuestra población de estudio fue de 8,38ng/ml con una desviación típica de 12,65.

En 9 pacientes, estos niveles estuvieron aumentados, siendo las cifras superiores a 5ng/ml.

	N	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
≤5ng/ml	21	3	1,07	1,14	4,56
>5ng/ml	9	20,92	18,01	7,38	60,59

Tabla RES II. Niveles séricos del CEA (Antígeno Carcinoembrionario)

1.4 DIAGNÓSTICO/TIPO Y GRADO HISTOLÓGICO

Todos los pacientes de nuestra población de estudio fueron sometidos a colonoscopia con toma de biopsia. La *localización* más frecuente del tumor rectal según esta exploración, fue el recto medio (56,7%), en 5 pacientes el tumor se localizó en recto inferior, en 1 paciente se encontraba afecto recto medio y superior y en otro la totalidad del trayecto rectal. En dos pacientes no se especifica la localización del tumor primario.

Todos los pacientes de nuestra población presentaron como *tipo histológico* adenocarcinoma sin especificar el subtipo.

Respecto al *grado histológico* 25 pacientes eran adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Grado II), 3 pacientes adenocarcinoma pobremente diferenciado (Grado III) y un paciente adenocarcinoma bien diferenciado (Grado I). En un paciente no se especificó el grado histológico. **Figura RES.II**

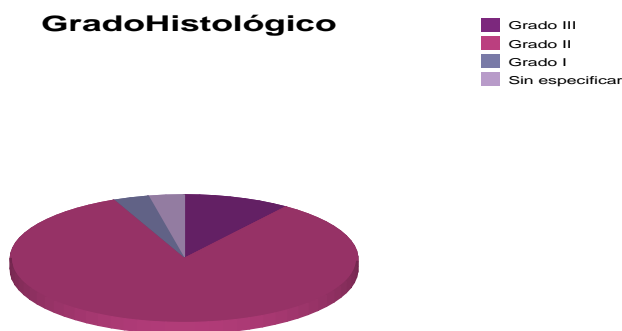


Figura RES II. Grado histológico del tumor rectal en los pacientes estudiados.

2. TIPIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA

Para la valoración preoperatoria de la enfermedad local, estadificación del T y del N, se realizaron ECO-endoanal (uTNM) y RMN pélvica (cTNM). En la **Tabla RES.III** se recogen las características de la lesión rectal determinadas por ambas pruebas.

La **Eco-endoanal** se realizó en 22 casos de los cuales 14 pacientes se clasificaron en estadio II de la enfermedad (T3N0 en 11 pacientes y T4N0 en 3 pacientes) y 7 en estadio IIIb (T3N1 en 6 pacientes y T4N1 en uno). En un paciente no se definió el estadio ya que la Eco-endoanal no fue concluyente en lo que respecta a la posible afectación ganglionar (T3Nx).

La **RMN** se realizó en 29 pacientes y clasificó a 2 pacientes en estadio I de la enfermedad (T2N0), a 9 pacientes en estadio II (T3N0 en 7 pacientes y T4N0 en 2 pacientes) y 18 pacientes en estadio III, de los cuales 12 pacientes eran estadio IIIb (T3N1 en 10 pacientes y T4N1 en 2) y 6 pacientes IIIc (T4N2 en un paciente y T3N2 en 5).

RESULTADOS

ECO- ENDOANAL	RMN			
Localización	Localización	Longitud Cráneo- Caudal	Distancia al aparato esfinteriano	MRC
-	Recto inferior	9cm	0cm	0mm
9cm	Recto medio y superior	6cm	6cm	0mm
8cm	Recto medio	3cm	6.5cm	14mm
4cm	Recto inferior	3cm	3cm	-
9cm	Recto medio	-	9cm	-
-	Recto inferior	2.6cm	0cm	<5mm
4cm	Recto inferior	3cm	2.5cm	-
3cm	Recto inferior, medio y superior	-	2cm	-
-	Recto inferior	5.7cm	0-0.5cm	11mm
6cm	Recto medio	4.5cm	5cm	15mm
-	Recto inferior y Unión anorrectal	-	Infiltración del músculo puborrectal	0mm
-	Recto medio y superior	5.2cm	9.2cm	<5mm
-	Recto medio y superior	5.2cm	6.7cm	0mm
6cm	Recto inferior	5cm	3.5cm	-
0cm	Recto inferior	5cm	0.8cm	<5mm
-	Recto medio	4.7cm	5.6cm	<5mm
-	Recto medio	0.8cm	5-6cm	-
-	Recto medio y superior	-	8.2cm	<2mm
6-7cm	Recto inferior y medio	3.5cm	4.8cm	-
4cm	Recto medio	5.4cm	4cm	18mm
4cm	Recto inferior	-	4.7cm	6.5mm
3cm	-	-	-	-
-	Recto inferior	6.5cm	4.5cm	-
7cm	Recto medio	-	-	-
2cm	-	5cm	2.5cm	-
-	Recto medio	4.8cm	5.8cm	0mm
-	Recto medio y superior	4.8cm	5.2cm	0mm
-	Recto inferior	4.5cm	2.1cm	<2mm
9-10cm	Recto medio y superior	8.7cm	4.3cm	7.5mm
5cm	Recto inferior	9cm	4cm	-

Tabla RES III. Características de la lesión rectal; localización, longitud cráneo-caudal, distancia al aparato esfinteriano y MRC (margen de resección circunferencial).

En los 21 pacientes en los que se realizaron ambas pruebas, estas fueron coincidentes en 9 pacientes, 5 pacientes con estadio II de la enfermedad y 4 en estadio III, si bien en éstos fueron coincidentes en 3 para estadio IIIB siendo clasificado el último como estadio IIIB por la ecografía y IIIC por la RMN.

Cuando estas pruebas fueron discordantes se consideró el estadio clínico que implicaba un peor pronóstico para los pacientes.

En la **Tabla RES. IV** se muestra la estadificación de los pacientes de nuestra población en estudio en base a los resultados de ambas pruebas.

ESTADIO uTNM		ESTADIO cTNM	
-	-	T4N2	IIIC
T3N0	IIA	T3N0	IIA
T3N0	IIA	T3N1	IIIB
T4N0	IIB	T2N0	I
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB
T3N1	IIIB	T3N2	IIIC
T3N0	IIA	T3N0	IIA
T3N0	IIA	T3N0	IIA
T3N0	IIA	T3N1	IIIB
-	-	T4N1	IIIB
T3N0	IIA	T3N0	IIA
-	-	T3N0	IIIB
T3N1	IIIB	T2N0	I
T4N0	IIA	T3N2	IIIC
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB
T4N0	IIB	T4N1	IIIB
-	-	T3N0	IIA
T3N0	IIA	T3N1	IIIB
T3N0	IIA	T3N1	IIIB
T3N0	IIA	T3N0	IIA
T4N1	IIIB	-	-
T3N0	IIA	T3N2	IIIC
-	-	T3N0	IIA
T3N1	IIIB	T4N0	IIB
-	-	T4N0	IIB
-	-	T3N1	IIIB
-	-	T3N2	IIIC
T3N0	IIA	T3N2	IIIC
T3Nx	-	T3N1	IIIB

Tabla RES IV. Estadios TNM pre-neoadyuvancia determinados por Eco-endoanal (uTNM) y RM (cTNM).

Para completar el proceso de estadificación se realizó un estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC con la finalidad de descartar la existencia de enfermedad metastásica a distancia.

El estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC detectó el tumor primario en todos los casos. Como ya se describió en el capítulo de *Material y Métodos*, se realizó un análisis semicuantitativo mediante el cálculo de los valores SUVmax y medio de la lesión rectal.

La media del valor SUVmax de la lesión rectal de la población de estudio fue de 13,08 con una desviación típica de 4,73, con un mínimo de 4,85 y un máximo de 26,82.

La media del valor SUVmed de la lesión rectal de la población de estudio fue de 2,49 con una desviación típica de 0,84, con un mínimo de 1,10 y un máximo de 4,68.

El estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC detectó enfermedad a distancia en 5 pacientes, 3 pacientes con metástasis hepáticas, 1 paciente con afectación ganglionar en el territorio de vasos ilíacos y 1 paciente que presentó un implante pararrectal.

3. TERAPIA NEOADYUVANTE

3.1 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Todos los pacientes de nuestra población de estudio recibieron tratamiento quimioterápico de forma preoperatoria. En nueve pacientes el tratamiento de quimioterapia se basó en la administración de Capecitabina y Oxaliplatino (Xelox), 20 pacientes recibieron únicamente Capecitabina (Xeloda) y un paciente recibió Folfiri (Leucovorin-Irinotecan-5 FU en infusión intravenosa) y Avastin® (bevacizumab, rhuMab-VEGF).

3.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Todos los pacientes de nuestra población de estudio recibieron radioterapia externa con intención radical, 50,4 Gy a 1,8 Gy por fracción (un total de 28 días de tratamiento), sobre la lesión tumoral y mesorrecto incluyendo las adenopatías locorregionales, de forma preoperatoria.

4. ESTUDIO ¹⁸F-FDG-PET/TAC POST-NEOADYUVANCIA

Como ya se describió en el capítulo *Material y Métodos*, a todos los pacientes se les realizó un estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC tras finalizar la terapia neoadyuvante, con la finalidad de valorar la respuesta metabólica del tumor a dicha terapia.

El intervalo medio entre la finalización del tratamiento neoadyuvante en nuestra población en estudio fue de 43,20 con una desviación de 6,13.

En la **Tabla RES.V** se expresan los tiempos medios entre la finalización del tratamiento y la realización del estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC en respondedores y no respondedores según el TRG y la respuesta patológica (ypTNM).

Intervalo QRT- Estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC			
	N	Media	Desviación Típica
TRG			
TRG 1-2	13	41,23	5,55
TRG 3-4-5	17	44,70	6,27
RC	9	41,33	6,69
TNM			
R	12	42,50	6,61
NR	18	43,67	5,93
ypRC	9	41,23	6,69

Tabla RES.V Intervalo QRT- Estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC (QRT-quimiorradioterapia) ypTNM R- Respondedor según ypTNM, entendida como la reducción en dos o tres niveles del ypTNM frente al cTNM. NR-No respuesta. ypRC-respuesta completa.

Se calcularon los valores SUV máximo y medio de la lesión residual mediante una región de interés en forma de elipsoide de similar tamaño a la empleada en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC basal de estadificación (ROI1).

Además se calcularon los valores SUVmax y medio con una región de interés en forma de elipsoide ajustada al área de aumento de actividad metabólica (ROI2a). En aquellos estudios en los que el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC no evidenciaba aumentos de metabolismo a nivel rectal, esta segunda región de interés se ajustó a los cambios estructurales evidenciados en las imágenes del TAC (ROI2b).

En la **Tabla RES.VI** se exponen los valores de tendencia central (media y desviación típica) del SUV (máximo y medio) de la lesión primaria y de la lesión residual post-neoadyuvancia empleando las distintas ROIs descritas.

En todos los pacientes se observó una reducción importante del SUV (máximo y medio), independientemente del tipo de ROI utilizada, en el estudio realizado tras la administración de la terapia neoadyuvante.

En la **Tabla RES.VII** se muestran los valores de tendencia central de los SUV máxima y medio de la lesión primaria (SUV1) y residual (SUV2) en pacientes respondedores y no respondedores según TRG y respuesta patológica (pTNM).

		Media	Desviación Típica
Lesión Primaria	SUVmax	13,08	4,73
	SUVmed	2,49	0,84
Lesión Residual			
ROI1	SUVmax	4,84	1,82
	SUVmed	1,26	0,38
ROI2a	SUVmax	5,40	1,96
	SUVmed	1,64	0,51
ROI2b	SUVmax	3,21	0,54
	SUVmed	1,05	0,48

Tabla RES.VI Valores de tendencia central del SUV (máximo y medio) de la lesión rectal primaria y residual.ROI1: región de interés de similares características a la utilizada en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC pre-tratamiento. ROI2a: región de interés ajustada al área de aumento de metabolismo. ROI2b: región de interés ajustada a cambios estructurales evidenciados en el estudio TAC.

	N	SUV1		ROI 1		SUV2		ROI2	
		Maximo	Medio	Maximo	Medio	Maximo	Medio	Maximo	Medio
ypTNM									
R	12	11,83±5,39	2,45±0,68	4,18±1,60	1,11±0,39	4,25±1,97	1,17±0,45		
NR	18	13,91±5,39	2,52±0,95	5,28±1,87	1,36±0,39	5,20±1,90	1,69±0,54		
ypRC	9	11,55±3,75	2,41±0,78	4,10±1,80	1,13±0,37	4,25±2,23	1,12±0,52		
TRG									
TRG1-2	13	12,42±3,97	2,49±0,70	4,30±1,86	1,19±0,36	4,36±2,16	1,30±0,54		
TRG3-5	17	13,58±5,30	2,50±0,96	5,25±1,74	1,31±0,41	5,16±1,77	1,61±0,56		
RC	9	11,54±3,75	2,41±0,78	4,10±1,80	1,13±0,37	4,25±2,23	1,12±0,52		

Tabla RES.VII Valores de tendencia central de los SUV máxima y medio de la lesión primaria (SUV1) y residual (SUV2) en pacientes respondedores y no respondedores según TRG y respuesta patológica (ypTNM). ypTNM R- Respondedor según ypTNM, entendida como la reducción en dos o tres niveles del ypTNM frente al cTNM. NR-No respuesta. ypRC-respuesta completa.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Por término medio 15 días (Media: 15,23 días; Desviación típica: 8,43) tras la realización del estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC, todos los pacientes de nuestra población fueron sometidos a tratamiento quirúrgico acorde al expuesto en el *capítulo de Material y Métodos*.

En 29 pacientes se realizó resección radical mediante escisión mesorectal completa. La escisión mesorectal completa incluyó amputación abdomino-perineal en 10 pacientes por encontrarse el tumor a menos de 2,5cm del aparato esfinteriano.

En un paciente se realizó resección transanal.

En la **Tabla RES.VIII** se muestra el tiempo medio transcurrido entre el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC y la cirugía atendiendo a la clasificación de respondedor no respondedor según TRG y pTNM.

Intervalo Estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC-Cirugía			
	N	Media	Desviación Típica
TRG			
TRG 1-2	13	19,15	10,13
TRG3-5	17	12,24	5,46
RC	9	19,22	11,46
ypTNM			
R	12	17,75	10,31
NR	18	13,55	6,70
ypRC	9	19,22	11,46

Tabla RES.VIII Intervalo Estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC-Cirugía ypTNM R- Respondedor según ypTNM, entendida como la reducción en dos o tres niveles del ypTNM frente al cTNM. NR-No respuesta. ypRC- respuesta completa.

6. ESTADIFICACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA

En 9 pacientes el análisis anatomopatológico no evidenció células neoplásicas en la pieza quirúrgica, 7 pacientes se clasificaron como estadio I, 5 pacientes en estadio II (4 en estadio IIa y uno IIb) y 9 en estadio III, de los cuales 4 eran IIIa y 5 IIIb.

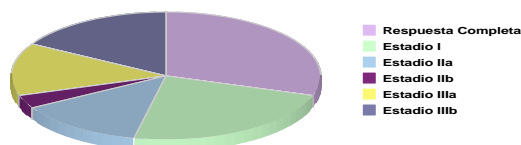


Figura RES.III Distribución por Estadios post-quirúrgica.

Estadio Clínico vs Estadio Patológico tras tratamiento neoadyuvante								
	ypRC n (%)	ypEstadiol n (%)	ypEstadiolla n (%)	ypEstadiollb n (%)	ypEstadiollIA n (%)	ypEstadiollb n (%)	ypEstadiollc n (%)	Total n (%)
cEstadio IIa	1(14)	4(58)	1(14)	-	-	1(14)	-	7(23)
cEstadio IIb	1(50)	-	1(50)	-	-	-	-	2(7)
cEstadio IIIa	-	-	-	-	-	-	-	-
cEstadio IIIb	3(20)	3(20)	2(13)	1(7)	3(20)	3(20)	-	15(50)
cEstadio IIIc	4(66)	-	-	-	1(17)	1(17)	-	6(20)
Total	9(30)	7(23)	4(14)	1(3)	4(14)	5(16)	-	30(100)

Tabla RES.IXa Estadio Clínico (cTNM) vs Estadio Patológico tras tratamiento neoadyuvante (ypTNM). ypRC: respuesta patológica completa

En la **Tablas RES.IXa y IXb** se expone el estadio clínico que presentaba cada uno de los pacientes antes de recibir tratamiento neoadyuvante y el estadio determinado por el análisis anatomopatológico. Cabe recordar que el estadio clínico se determinó mediante la realización de Ecografía endorrectal y RM, y que cuando éstas fueron discordantes se consideró el estadio que implicaba un peor pronóstico para los pacientes.

ESTADIO CLÍNICO PRE-NEOADYUVANCIA		ESTADIO ANATOMOPATOLÓGICO POST-QUIRÚRGICO	
T4N2	IIIC	T0N0	Ausencia de Tumor
T3N0	IIA	T3N0	IIA
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA
T4N0	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor
T3N1	IIIB	T2N0	I
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA
T3N2	IIIC	T0N0	Ausencia de Tumor
T3N0	IIA	T2N0	I
T3N0	IIA	T2N0	I
T3N1	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor
T4N1	IIIB	T4N0	IIIB
T3N0	IIA	T2N0	I
T3N1	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor
T3N1	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor
T3N2	IIIC	T0N1	Ausencia de Tumor
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB
T4N1	IIIB	T2N0	I
T3N0	IIA	T1N0	I
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB
T3N1	IIIB	T3N0	IIA
T3N0	IIA	T3N1	IIIB
T4N1	IIIB	T2N0	I
T3N2	IIIC	T2N1	IIIA
T3N0	IIA	T0N0	Ausencia de Tumor
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB
T4N0	IIIB	T3N0	IIA
T3N1	IIIB	T3N0	IIA
T3N2	IIIC	T3N1	IIIB
T3N2	IIIC	T0N1	Ausencia de Tumor
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA

Tabla RES.IXb Estadio clínico pre-neoadyuvancia (cTNM) y Estadio anatómo-patológico post-quirúrgico (ypTNM).

7. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA

Tal como se expuso en el apartado “*Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante*” del capítulo de *Material y Métodos*, nuestro estudio contempla dos tipos de respuesta, una respuesta histológica, basada en el análisis anatómo patológico de la pieza quirúrgica, según la modificación en la estadificación TNM (ypTNM) y según el grado de regresión tumoral (TRG) y una respuesta funcional, en base a los resultados del estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia comparados con los obtenidos en el estudio basal. Los resultados que se exponen a continuación se ordenan de modo específico acorde a cada uno de dichos criterios de respuesta.

7.1 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA SEGÚN ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

7.1.1 RESPUESTA SEGÚN GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL (TRG).

Como ya se describió en el capítulo de *Material y Métodos*, existen cinco grados de regresión tumoral en función del contenido de células neoplásicas y/o fibrosis en la pieza quirúrgica.

En nuestra población de estudio, 9 pacientes mostraron un TRG de 1 (30%), 4 pacientes un TRG de 2 (13,3%), 9 pacientes un TRG de 3 (30%), 4 pacientes un TRG de 4 (13,3%) y 4 pacientes un TRG de 5 (13,3%). En base a estos resultados se clasificaron los pacientes en respondedores, aquellos con grados de regresión 1 y 2 (13 pacientes, 43,4%) y no respondedores, aquellos con grados de regresión 3, 4 y 5 (17 pacientes, 56,6%). **Figura RES.IV**

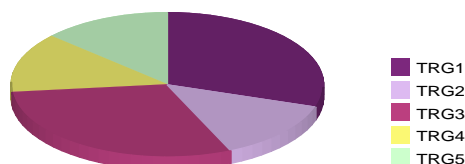


Figura RES.IV Grados de regresión tumoral (TRG) en nuestra población en estudio.

Dentro de los 13 pacientes clasificados, según el grado de regresión tumoral, como respondedores a la terapia neoadyuvante se encontraban nueve regresiones tumorales completas, un paciente que disminuyó su estadio en dos niveles de IIIb a I (T4N1---T2N0), un paciente que disminuyó su estadio en un nivel de II a I (T3N0---T1N0), y dos pacientes que mantuvieron el estadio III si bien pasaron de IIIc a IIIa (T3N2---T2N1) y de IIIc a IIIb (T3N2---T3N1).

Dentro de los pacientes clasificados como no respondedores, 8 pacientes mantuvieron el mismo estadio clínico si bien cuatro de ellos modificaron el estadio T. Disminuyeron su estadio en un nivel 6 pacientes, 2 pacientes lo disminuyeron en dos niveles y un paciente aumento su estadio en un nivel.

En la **Tabla RES.X** y **Tabla RES.XI** se muestran los estadios clínicos e histológicos de aquellos pacientes que fueron clasificados como no respondedores según el TRG.

RESULTADOS

ESTADIO CLINICO PRE-NEOADYUVANCIA		ESTADIO ANATOMO- PATOLÓGICO POST-QUIRÚRGICO		TRG
T3N0	IIA	T3N0	IIA	5
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA	3
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA	4
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB	3
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB	4
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB	3
T4N0	IIB	T3N0	IIA	3
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA	5

Tabla RES.X Pacientes no respondedores según TRG que no modificaron su estadio

ESTADIO CLINICO PRE-NEOADYUVANCIA		ESTADIO ANATOMO- PATOLÓGICO POST-QUIRÚRGICO		TRG
T3N1	IIIB	T2N0	I	3
T3N0	IIA	T2N0	I	3
T3N0	IIA	T2N0	I	3
T4N1	IIIB	T4N0	IIB	3
T3N0	IIA	T2N0	I	4
T3N1	IIIB	T3N0	IIA	4
T3N0	IIA	T3N1	IIIB	5
T4N1	IIIB	T2N0	I	3
T3N1	IIIB	T3N0	IIA	5

Tabla RES.XI Pacientes no respondedores según TRG que modificaron su estadio

En la **Tabla RES.XII** se muestran los estadios clínicos y anatómo-patológicos de los pacientes clasificados como respondedores según TRG.

ESTADIO CLINICO PRE- NEOADYUVANCIA		ESTADIO ANATOMO- PATOLÓGICO POST- QUIRÚRGICO		TRG
T4N2	IIIC	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T4N1	IIIB	T2N0	I	2
T4N0	IIB	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T3N0	IIA	T1N0	I	2
T3N2	IIIC	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T3N1	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T3N1	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T3N1	IIIB	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T3N2	IIIC	T0N1	Ausencia de Tumor	1
T3N0	IIA	T0N0	Ausencia de Tumor	1
T3N2	IIIC	T0N1	Ausencia de Tumor	1
T3N2	IIIC	T2N1	IIIA	2
T3N2	IIIC	T3N1	IIIB	2

Tabla RES.XII Estadios clínicos (cTNM) y anatómo-patológicos (ypTNM) en pacientes respondedores según TRG

7.1.2 RESPUESTA SEGÚN MODIFICACIÓN EN LA ESTADIFICACIÓN TNM

Como ya se describió en el capítulo de *Material y Método*, los pacientes también se clasificaron como respondedores y no respondedores en función de la respuesta histopatológica según la modificación del estadio TNM (ypTNM). Aquellos pacientes que mostraron una reducción del estadio anatómo-patológico post-quirúrgico frente al estadio clínico pre-neoadyuvancia en 2-3 niveles se clasificaron como respondedores, lo que en nuestra población en estudio ocurrió en 12 pacientes (40%). A aquellos pacientes que no mostraron reducción o una reducción en un nivel se les clasificó como no respondedores. En nuestra población, esto ocurrió en 18 pacientes (60%). La ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica se consideró respuesta patológica completa (ypRC).

Estadio clínico Pre-neoadyuvancia		Estadio anatómo-patológico postquirúrgico		TRG	¹⁸ F-PET/TAC Análisis Visual	Respuesta Histopatológica
T4N2	IIIC	T0N0	No tumor	1	RC	Respondedor
T3N0	IIA	T3N0	IIA	5	RP	No Respondedor
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA	3	RP	No Respondedor
T4N0	IIB	T0N0	No tumor	1	RP	Respondedor
T3N1	IIIB	T2N0	I	3	RP	Respondedor
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA	4	RP	No Respondedor
T3N2	IIIC	T0N0	No tumor	1	RC	Respondedor
T3N0	IIA	T2N0	I	3	RP	No Respondedor
T3N0	IIA	T2N0	I	3	RP	No Respondedor
T3N1	IIIB	T0N0	No tumor	1	RC	Respondedor
T4N1	IIIB	T4N0	IIB	3	RP	No Respondedor
T3N0	IIA	T2N0	I	4	RP	No Respondedor
T3N1	IIIB	T0N0	No tumor	1	RP	Respondedor
T3N1	IIIB	T0N0	No tumor	1	RP	Respondedor
T3N2	IIIC	T0N1	No tumor	1	RP	Respondedor
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB	3	RP	No Respondedor
T4N1	IIIB	T2N0	I	2	RC	Respondedor
T3N0	IIA	T1N0	I	2	RP	No Respondedor
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB	4	RP	No Respondedor
T3N1	IIIB	T3N0	IIA	4	RP	No Respondedor
T3N0	IIA	T3N1	IIIB	5	RP	No Respondedor
T4N1	IIIB	T2N0	I	3	RP	Respondedor
T3N2	IIIC	T2N1	IIIA	2	RP	No Respondedor
T3N0	IIA	T0N0	No tumor	1	RC	Respondedor
T3N1	IIIB	T3N1	IIIB	3	RP	No Respondedor
T4N0	IIB	T3N0	IIA	3	RC	No Respondedor
T3N1	IIIB	T3N0	IIA	5	RP	No Respondedor
T3N2	IIIC	T3N1	IIIB	2	RC	No Respondedor
T3N2	IIIC	T0N1	No tumor	1	RP	Respondedor
T3N1	IIIB	T2N1	IIIA	5	RC	No Respondedor

Tabla RES.XIII Comparación de los resultados de respuesta funcional e histopatológica (según TRG y TNM).

RESULTADOS

Una aproximación entre ambas valoraciones puede obtenerse de las Tablas RES.XIV.a, XIVb y XV, en las que se exponen la estadificación tumoral primaria (cTNM) y la respuesta histológica post-tratamiento acorde a los criterios TRG.

ypTNM	TRG		
	Respondedor	No respondedor	
Respondedor	10	2	12
No Respondedor	3	15	18
	13	17	30

Tabla RES XIVa: Pacientes respondedores y no respondedores acorde TRG vs TNM postquirúrgico (ypTNM)

ypTNM	TRG		
	Respuesta Completa	No respuesta Completa	
Respuesta Completa	9	0	9
No respuesta Completa	0	21	21
	9	21	30

Tabla RES XIVb: Pacientes con respuesta completa acorde TRG vs TNM postquirúrgico (ypTNM)

	cTNM vs TRG					TOTAL nº (%)
	TRG1 nº (%)	TRG2 nº (%)	TRG3 nº (%)	TRG4 nº (%)	TRG5 nº (%)	
IIA	1(14,3%)	1(14,3)	2(28,6)	1(14,3)	2(28,6)	7(23,3%)
IIB	1(50)	-	1(50)	-	-	2(2,7%)
IIIA	-	-	-	-	-	-
IIIB	3(20)	1(6,7)	6(40)	3(20)	2(13,3)	15(50%)
IIIC	4(66,7)	2(33,3)	-	-	-	6(20%)
Total	9(30)	4(13,3)	9(30)	4(13,3)	4(13,3)	30(100%)

Tabla RES.XV Clasificación TNM pre-neoadyuvancia versus TRG.

7.2 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA FUNCIONAL MEDIANTE ESTUDIO ¹⁸F-FDG-PET/TAC

7.2.1 ANÁLISIS VISUAL DEL ESTUDIO ¹⁸F-FDG-PET/TAC

Se realizó un análisis visual por el cual se establecieron cuatro tipos de respuesta metabólica: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad [179].

Ninguno de los pacientes de nuestra población en estudio presentó enfermedad estable o progresión de la enfermedad. En 22 pacientes se evidenció una respuesta parcial (73,3%) y en 8 pacientes (26,7%) una respuesta completa.

En la **Tabla RES.XVI** se muestran los estadios clínicos pre-tratamiento, los resultados del análisis anatómico-patológico y la respuesta visual en el estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC.

Respuesta Visual PET-TAC		Completa	Parcial
Nº Pacientes		8	22
TNM pre-neoadyuvancia			
	T3/T4	5/3	17/5
	N0/N1/N2	2/3/3	7/12/3
Anatomía-Patológica			
	Ausencia de Tumor	4	5
	Tumor en locus primario	4	17
	Afectación ganglionar	2	8
	Tumor en locus primario + Afectación ganglionar	2	7

Tabla RES.XVI Estadios clínicos pre-tratamiento, resultados del análisis anatómico-patológico post-quirúrgico y grado de respuesta en el análisis visual del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC.

En la **Tabla RES.XVII** se compara el grado de regresión tumoral y el grado de respuesta en el análisis visual del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC.

	Respuesta Visual ^{18}F-FDG-PET/TAC		TRG
	Completa	Parcial	
Nº Pacientes	8	22	30
TRG1	4	5	9
TRG2	2	2	4
TRG3	1	8	9
TRG4	-	4	4
TRG5	1	3	4

Tabla RES.XVII Grado de regresión tumoral y grado de respuesta funcional en el análisis visual del estudio PET-TAC.

7.2.1.1 Validez diagnóstica del análisis visual para el diagnóstico de la respuesta funcional al tratamiento neoadyuvante.

Se realizó un análisis de validez diagnóstica del análisis visual mediante estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC, tomando como pruebas de referencia el grado de regresión tumoral (TRG) y la estadificación TNM post-quirúrgica.

A continuación se exponen los resultados cuando se realiza un análisis de validez diagnóstica para la valoración visual de la respuesta al tratamiento. De modo general cabe indicar que los resultados no difieren cuando el carácter de respondedor/ no

RESULTADOS

respondedor se establece acorde al grado de respuesta tumoral (TRG) o empleando la modificación del TNM.

ANÁLISIS VISUAL ¹⁸ F-FDG-PET/TAC	TRG		
	Respondedor	No respondedor	
Respondedor	13	17	30
No Respondedor	0	0	0

$S=100\%$; $E=?$; $VPP=43,3\%$; $VPN=?$; $Exact=43,3\%$.

ANÁLISIS VISUAL ¹⁸ F-FDG-PET/TAC	ypTNM		
	Respondedor	No Respondedor	
Respondedor	12	18	30
No Respondedor	0	0	0

$S=100\%$; $E=?$; $VPP=40\%$; $VPN=?$; $Exact=40\%$.

En nuestra población todos los pacientes fueron respondedores desde el punto de vista del análisis visual en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC, pero si consideramos únicamente los pacientes que presentaron una repuesta completa, según TRG (TRG=1) o ypTNM (pRC) los resultados obtenidos son los siguientes:

ANÁLISIS VISUAL ¹⁸ F-FDG-PET/TAC	TRG		
	RC	No RC	
RC	4	4	8
No RC	5	17	22

$S=44\%$; $E=81\%$; $VPP=50\%$; $VPN=77\%$; $Exact=70\%$.

ANÁLISIS VISUAL ¹⁸ F-FDG-PET/TAC	ypTNM		
	RC	No RC	
RC	4	4	8
No RC	5	17	22

$S=44\%$; $E=81\%$; $VPP=50\%$; $VPN=77\%$; $Exact=70\%$.

Si nuestros datos se recalculan considerando a los pacientes con respuesta parcial en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC como no respondedores, los parámetros de validez diagnóstica que se obtienen son:

ANÁLISIS VISUAL ¹⁸ F-FDG-PET/TAC	TRG		
	Respondedor	No respondedor	
Respondedor	6	2	8
No Respondedor	7	15	22

S=46%; E=88%; VPP=75%; VPN=68%; Exact=70%.

ANÁLISIS VISUAL ¹⁸ F-FDG-PET/TAC	ypTNM		
	Respondedor	No Respondedor	
Respondedor	5	3	8
No Respondedor	7	15	22

S=41,7%; E=83,3%; VPP=62,5%; VPN=68,2%; Exact=66,7%.

7.2.2 ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO (SUV)

Como ya se describió en el capítulo de *Material y Métodos* la modificación en la intensidad de captación inducida por el tratamiento neoadyuvante se ha determinado en base a la estimación de un Índice de Respuesta funcional en función del SUV máximo o medio. Este índice de respuesta fue calculado considerando las distintas ROIs ya mencionadas en el apartado “*Estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia*”.

En la **Tabla RES.XVIII** se muestran los valores de tendencia central del índice de respuesta obtenido en nuestra población de estudio.

		Media	Desviación Típica
Índice de Respuesta			
ROI1	SUVmax	61%	0,13
	SUVmed	43%	0,33
ROI2a	SUVmax	60%	0,12
	SUVmed	29%	0,42
ROI2b	SUVmax	64%	0,16
	SUVmed	51%	0,21

Tabla RES.XVIII Valores de tendencia central del Índice de Respuesta. ROI1: región de interés de similares características a la utilizada en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC pre-tratamiento. ROI2a: región de interés ajustada al área de aumento de metabolismo. ROI2b: región de interés ajustada a cambios estructurales evidenciados en el estudio TAC.

		Desviación	
		Media	típica
IRmax	TRG1	62%	16
	TRG2	68%	7
	TRG3	57%	14
	TRG4	58%	14
	TRG5	63%	7
	Total	61%	13
IRmed	TRG1	50%	18
	TRG2	49%	9
	TRG3	33%	56
	TRG4	39%	5,2
	TRG5	47%	18
	Total	43%	32

Tabla RES.XIX Comparación de medias del Índice de Respuesta (máximo y medio) según TRG

En la **Tabla RES.XX** se muestran los valores medios de los Índices de Respuesta, máximo y medio, en pacientes respondedores y no respondedores según TRG y TNM.

	N	IRmax (%)	IRmed (%)
ypTNM			
R	12	62.5±14	52.5±16
NR	18	60±12	36.5±39
ypRC	9	62±16	50±18
TRG			
TRG1-2	13	63.5±14	50±15
TRG3-5	17	59±12	38±40
RC	9	62±16	50±18

Tabla RES.XX Índices de Respuesta, máximo y medio, en pacientes respondedores y no respondedores según TRG y ypTNM.

7.2.3 SECUENCIAS TEMPORALES

En las **Tablas RES.XXI** y **RES.XXII** se muestran los valores medios de los intervalos de tiempo transcurridos entre la terapia neoadyuvante, el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia y la cirugía, así como el intervalo entre el estudio ¹⁸F-

FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia y la cirugía. Estos intervalos han sido estratificados en base a la clasificación de respondedor o no respondedor según la modificación del TRG y la respuesta patológica.

INTERVALOS DE TIEMPO	TRG	Media	Desviación típ.
QRT/ PET post-neoadyuvancia	TRG (3-5)	44,70	6,27
	TRG(1-2)	41,23	5,55
QRT/Cirugía	TRG (3-5)	56,94	5,08
	TRG(1-2)	60,38	9
PET post-neoadyuvancia/Cirugía	TRG(3-5)	12,24	5,46
	TRG(1-2)	19,15	10,13

Tabla RES .XXI

INTERVALOS DE TIEMPO	TNM	Media	Desviación típ.
QRT/ PET post-neoadyuvancia	NR	43,67	5,93
	R	42,50	6,61
QRT/Cirugía	NR	43,66	5,96
	R	42,50	6,61
PET post-neoadyuvancia/Cirugía	NR	13,55	6,70
	R	17,75	10,31

Tabla RES.XXII

Se obtienen diferencias significativas para el intervalo de tiempo transcurrido desde el tratamiento neoadyuvante y la cirugía, siendo significativamente superior en los pacientes respondedores según TRG.

Por el contrario no existen diferencias significativas entre respondedores y no respondedores en base al TRG cuando el intervalo de tiempo analizado es el que transcurre desde la finalización del tratamiento neoadyuvante y la realización del estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC.

Cuando se analizan de modo similar las posibles diferencias que estos intervalos pueden inducir en el resto de las variables no se observan diferencias significativas. Al emplear un modelo de regresión lineal sí se aprecia una tendencia a la significación

entre los valores estimados del IR_{máx} y el tiempo transcurrido entre el final del tratamiento y la realización de la PET de control de respuesta. Esta tendencia no se obtiene cuando se analiza acorde al modelo de regresión lineal entre el valor del SUV₂ y el intervalo postratamiento.

8. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8.1 ANÁLISIS BIVARIANTE.

Cuando se realiza la comparación de los valores medios de los diferentes índices de respuesta estimados (test t- para comparación de medias independientes) entre los pacientes considerados respondedores frente a los no respondedores (**Tabla RES.XXIII**), de modo global puede considerarse que no se obtiene significación estadística en los diferentes análisis realizados. Esta ausencia general de significación se mantiene tanto cuando la respuesta se determina mediante el TRG como cuando se realiza empleando la respuesta histológica acorde a la modificación TNM.

Cuando el criterio de respuesta histológico utilizado es el grado de regresión tumoral (TRG) se observan que las variables que muestran diferencias significativas son las cifras de CEA pre-quirúrgico y el grado histológico de la lesión primaria. Si el criterio utilizado para la clasificación de respondedor es la modificación del estadio en función de la estadificación TNM, la variable que muestra diferencias entre el grupo de respondedores y no respondedores es el valor de SUV_{1max} (SUV_{max} obtenido en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC pre-neoadyuvancia). Sólo el análisis visual de la imágenes en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia muestra diferencias significativas entre ambos grupos con independencia del criterio de respuesta histológica.

		TRG	TNM
Edad	NR	64,76 (9,92)	62,94 (11,15)
	R	59,92 (13,31)	62,25 (11,47)
CEA prequirúrgico	NR	(*1,82 (0,53)	1,89 (0,68)
	R	2,31 (0,85)	2,25 (0,75)
Grado Histológico	NR	(*1,94 (0,24)	2 (0,34)
	R	2,08 (0,76)	2 (0,74)
Estadio AP	NR	2,352 (1,16)	2,55 (1,14)
	R	1,23 (2,16)	0,83 (1,99)
SUV1max	NR	13,58 (5,30)	(*13,91 (5,39)
	R	12,42 (3,97)	11,83 (3,36)
SUV1med	NR	2,50 (0,95)	2,52 (0,95)
	R	2,49 (0,70)	2,45 (0,69)
SUV2max(ROI1)	NR	5,25 (1,74)	5,28 (1,87)
	R	4,30 (1,86)	4,18 (1,60)
SUV2med(ROI1)	NR	1,31 (0,41)	1,36 (0,39)
	R	1,19 (0,36)	1,11 (0,32)
SUV2max(ROI2)	NR	5,17 (1,77)	5,20 (1,90)
	R	4,37 (2,16)	4,25 (1,97)
SUV2med(ROI2)	NR	1,61 (0,56)	1,69 (0,54)
	R	1,31 (0,54)	1,17 (0,45)
IRmax (ROI1)	NR	0,59 (0,12)	0,60 (0,13)
	R	0,64 (0,14)	0,63 (0,14)
IRmed(ROI1)	NR	0,38 (0,41)	0,37 (0,39)
	R	0,50 (0,15)	0,53 (0,16)
IRmax(ROI2)	NR	0,60 (0,12)	0,61 (0,12)
	R	0,63 (0,15)	0,62 (0,15)
IRmed(ROI2)	NR	0,24 (0,48)	0,22 (0,45)
	R	0,48 (0,15)	0,53 (0,15)
AV	NR	(*1,88 (0,33)	(*1,83 (0,38)
	R	1,54 (0,52)	1,58 (0,51)

Tabla RES.XXIII Comparación de medias, desviación típica entre paréntesis, de las distintas variables de respondedores o no respondedores acorde a TRG y TNM en dos categorías. (*) $p < 0.05$

8.1.1 ANÁLISIS DE LAS CURVAS ROC

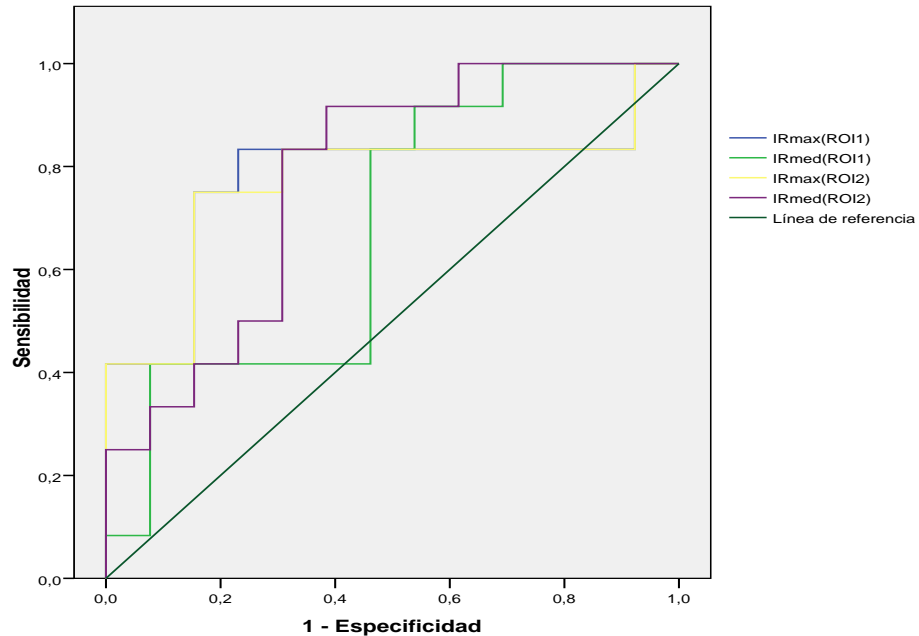
De modo genérico podemos señalar que el análisis de curvas ROC mostró unos resultados relativamente discretos, con áreas bajo la curva que oscilaban entre 0.54 y 0.93. Según la variable resultado contemplada se obtienen los resultados que se exponen a continuación.

- Grado de Regresión Tumoral (TRG)

De modo general el índice con mayor validez diagnóstica es el Índice de Respuesta estimado calculado en base a la modificación del SUV medio entre el estudio pre y –quirúrgico, y aplicando una ROI ajustada a cambios estructurales o metabólicos en función de la positividad o no del estudio, con un área bajo la curva de 0.776, y un valor de corte del 31% (S: 92% y E: 62%). No existe una clara diferencia entre este índice y los valores ofrecidos por el Índice de Respuesta estimado a partir del SUV máximo (IRmax) y aplicando una ROI de similares características en ambos

RESULTADOS

estudios (ROI1), estimando un valor de corte del 58% con una capacidad de discriminar entre respondedores y no respondedores con una S del 83% y una E del 77% y un área bajo la curva de 0.776.



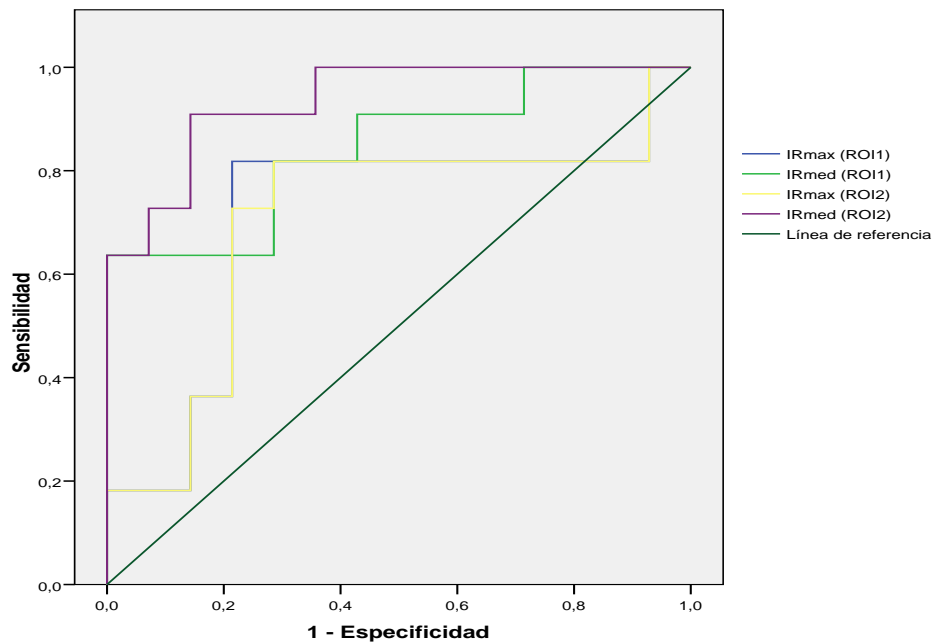
Variables resultado de contraste	Valor de Corte	S	E	Área	Sig.	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
						Límite superior	Límite inferior
IR1max	58%	83%	77%	,776	,019	,571	,981
IR1med	44%	83%	54%	,679	,128	,463	,896
IR2max	59%	83%	69%	,769	,022	,564	,975
IR2med	31%	92%	62%	,776	,019	,590	,961

Figura RES.V

- Estadificación pTNM

Empleando como variable resultado la modificación en la estadificación patológica (TNM), el análisis de las curvas ROC para los distintos Índices de Respuesta, muestra que el obtenido a partir de los valores del SUV medio y aplicando una ROI ajustada a cambios estructurales o metabólicos en función de la positividad o no del estudio (IRmedROI2) es el que mejor discrimina el carácter o no de respondedor acorde a la respuesta patológica (TNM). Este índice ofrece un área bajo la curva de 0.935, con un

valor de corte de descensos del 38%, que clasificaría correctamente a los pacientes con una S del 91% y una E del 86%.

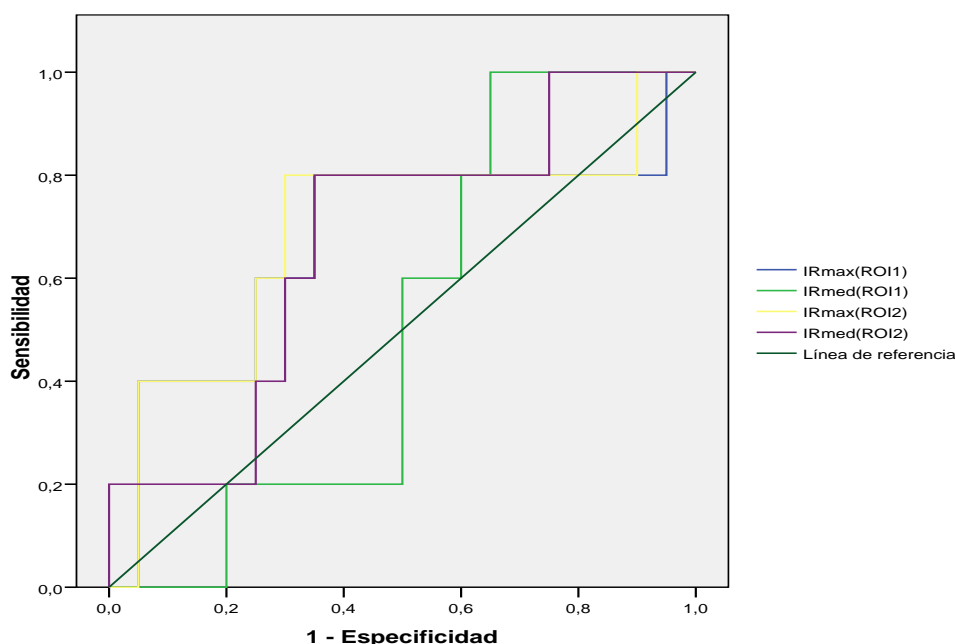


Variables resultado de contraste	Valor de Corte	S	E	Área	Sig.	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
						Límite superior	Límite inferior
IR1max	60%	82%	79%	,708	,080	,480	,936
IR1med	52%	82%	71%	,844	,004	,684	1,005
IR2max	60%	82%	71%	,701	,090	,474	,928
IR2med	38%	91%	86%	,935	,000	,844	1,026

FIGURA RES.VI

- Análisis Visual de la respuesta

De modo general, la valoración visual de la respuesta no muestra una clara asociación estadísticamente significativa con ninguno de los índices con unas áreas bajo las diferentes curvas relativamente discretas (véase Tabla RES.VII).



Variables resultado de contraste	Valor de Corte	S	E	Área	Sig.	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
						Límite superior	Límite inferior
IR1max	62%	80%	65%	,670	,248	,359	,981
IR1med	44%	80%	40%	,510	,946	,279	,741
IR2max	67%	80%	70%	,690	,197	,393	,987
IR2med	40%	80%	65%	,670	,248	,414	,926

Figura RES.VII

8.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA

Dado el carácter continuo tanto de las determinaciones de SUV en las diferentes áreas de interés y de los distintos Índices de Respuesta estimados, se ha pretendido obtener un modelo de regresión con capacidad predictiva sobre la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Para ello se ha empleado un modelo de Regresión Logística inicialmente de tipo bivalente (para la detección de tendencias) y posteriormente multivariante. Ninguno de los análisis desarrollados ha mostrado una clara significación estadística en cuanto a la capacidad predictiva de la respuesta terapéutica. La ausencia de franca significación obligó a realizar con cautela el análisis multivariante, así como la interpretación de los resultados que de él se desprenden.

Estos análisis se han realizado considerando la variable respuesta acorde a los diferentes grados de respuesta tumoral (TRG), cuando estos se agrupan en dos

categorías (respondedores: grados 1 y 2; no respondedores: grados 3-5). El análisis multivariante muestra una fuerte tendencia a la significación exclusivamente en la asociación entre la valoración visual de la respuesta y la respuesta TRG agrupada en dos categorías.

	Sig	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
AV	,047	,156	,025	,974

Cuando la característica de respondedor o no respondedor se establece acorde a la disminución en la estadificación TNM se incluyen como variables con capacidad predictiva tanto el análisis visual de la respuesta como el SUV2 medio (SUV calculado en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC post-neoadyuvancia mediante una ROI2).

	Sig	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
SUV2med (ROI2)	,025	,084	,010	,737
AV	,047	,156	,025	,974

La ausencia de significación estadística obligó al estudio pormenorizado de los datos. De dicho estudio se observó la existencia de casos que se consideraron como “discrepantes”. Cuando dichos pacientes se excluyen del modelo de regresión sólo se muestra una tendencia a la significación la valoración visual de la respuesta.

	Sig	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
AV	,051	,01	,000	,974

Valoración de la respuesta y asociación con otras variables.

El modelo de análisis antes expuesto ha sido utilizado para valorar la posible capacidad predictiva de las diferentes variables analizadas en la respuesta histológica inducida por el tratamiento. De este modo se ha observado que el grado histológico de las lesiones en el grupo de los pacientes no respondedores es significativamente menor (p=0.047), es decir, más indiferenciado respecto al grado histológico de los pacientes respondedores.

RESULTADOS

Un comportamiento similar se observa respecto a los niveles de CEA, apreciándose que los pacientes no respondedores expresan valores preoperatorios de CEA significativamente mayores que los pacientes respondedores ($p=0.047$).

	Sig	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
CEA	,047	5,007	,019	24,595

La ausencia de resultados significativos tras realizar los análisis antes mencionados nos invitó al estudio pormenorizado de cada paciente individualmente. De este modo se detectaron seis pacientes con resultados claramente discrepantes en lo concerniente a la intensidad de modificación en el SUV_{máx} inducido por el tratamiento y el grado de respuesta tisular objetivado, tanto por la modificación de la estadificación acorde TNM y el TRG. Las características tanto clínicas como los resultados de sus exploraciones funcionales se exponen en las **Tablas RES.XXIV y XXV**.

Clínicamente estos pacientes no mostraban ser diferentes al resto de la población en la mayoría de las variables recogidas (distribución por sexos, tipificación histológica, niveles de marcadores tumorales, tratamiento recibido...). Pese a ello a efectos de un segundo análisis se han considerado como pacientes “outlayers”. La exclusión de los mismos del grupo de estudio no ha modificado significativamente los resultados obtenidos, razón por la cual se desestima su exposición pormenorizada en esta sección.

	Edad	Sexo	Cea (ng/ml)	Tipificación de la Lesión			cTNM		Neoadyuvancia
				AP	LCC	DAE	TNM	Estadio	
1	66	H	60,59	Adenoca GII	6cm	6cm	T3N0	IIA	RT-QT(Capecitabina)
2	51	H	1,94	Adenoca GII	5cm	2,5cm	T4N0	IIB	RT-QT(Capecitabina-Oxaliplatino)
3	61	H	39,11	Adenoca GII	2,6cm	0cm	T3N1	IIIB	RT-QT(Capecitabina)
4	54	M	4,18	Adenoca GII	3cm	9cm	T3N1	IIIB	RT-QT(Capecitabina)
5	68	M	2,30	Adenoca GII	5cm	8cm	T3N2	IIIC	RT-QT(Capecitabina)
6	63	M	20,47	Adenoca GII	9cm	4cm	T3N1	IIIB	RT-QT(Capecitabina-Oxaliplatino)

Tabla RES XXIV

	Estudio ¹⁸ F-FDG-PET/TAC									
	Pre-neoadyuvancia		Post-neoadyuvancia							
	SUVmax	SUVmed	SUVmax (ROI1)	SUVmed (ROI1)	SUVmax (ROI2)	SUVmed (ROI2)	IRmax (ROI1)	IRmed (ROI1)	IRmax (ROI2)	IRmed (ROI2)
1	26,82	4,68	8,16	1,38	8,16	1,55	70%	71%	70%	67%
2	10,71	2,91	5,59	1,74	5,59	2,03	48%	40%	47%	30%
3	19,53	2,74	4,25	1,45	4,25	1,58	78%	47%	78%	42%
4	13,64	2,35	3,93	1,05	3,93	1,19	71%	55%	71%	49%
5	15,78	3,01	8,62	1,91	9,99	2,07	45%	37%	37%	31%
6	11,61	1,81	3,5	1,2	3,51	1,31	70%	33%	70%	28%

Tabla RES XXVa

	Histopatología	
	pTNM	TRG
1	T3N0	5
2	T3N1	3
3	T2N1	4
4	T2N0	3
5	TON1	1
6	T2N1	5

Tabla RES XXVb

DISCUSIÓN

En el manejo multidisciplinar de los pacientes con cáncer de recto se hace imperioso tanto establecer qué pacientes son candidatos a quimio-radioterapia preoperatoria, como determinar la respuesta tumoral al mismo. Para ello las técnicas de imagen convencional, eco-endorrectal, TAC y RM, se han confirmado como pruebas indispensables en la estadificación de estos pacientes, aunque no han demostrado ser predictores fiables de la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante [184, 187]. Por su parte, la exploración ^{18}F -FDG-PET parece ser de ayuda en la predicción de la respuesta al tratamiento de manera preoperatoria, lo que permite ofrecer a los pacientes con remisiones completas la opción de cirugías más conservadoras, o incluso, únicamente seguimiento clínico [207]. Además, ayuda a identificar la no existencia de respuesta a la neoadyuvancia, lo que permite cambiar los protocolos de radio- y quimioterapia por alternativas más agresivas.

En la estadificación clínica de los pacientes incluidos en nuestra serie se ha utilizado el actual sistema de clasificación por estadios (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) [70]. Estos criterios de alguna manera están consensuados por la mayoría de los grupos de trabajo, no sólo con fines de investigación sino en la práctica clínica diaria. Las técnicas para la estadificación de la enfermedad local más utilizadas son la ecografía endoanal y la RMN. Nuestra población en estudio fue sometida a ambas pruebas, salvo contraindicación de las mismas. Así, a un paciente no se le pudo realizar la RMN por ser portador de marcapasos y la eco-endoanal fue imposible de realizar en 8 pacientes por la presencia de masas grandes que impidieron el paso de la sonda. Si bien, en la mayoría de la bibliografía existente sobre validez diagnóstica de ambas pruebas, se afirma la superioridad de la eco-endoanal en manos de un operador experimentado tanto en la valoración del T como del N [73,74], llama la atención que en nuestra población la eco-endoanal no detectó afectación ganglionar en número mayor de tres (N2) en ninguno de los pacientes, mientras que la RMN lo hizo en 6 pacientes. No obstante, no podemos valorar este aspecto por dos motivos, el primero es que en el informe de la Eco no se especifica el número de ganglios afectados sino sólo si existe afectación o no (N+/N-) y el segundo porque la prueba de referencia, el estudio anatómico-patológico, pudiera resultar afectado por la existencia de cambios inducidos por el tratamiento neoadyuvante.

Para la valoración de enfermedad a distancia (M) se contemplan *a priori* tanto el empleo de la TAC, RMN como la ^{18}F -FDG, pero dada la disponibilidad de un equipo

PET/TAC en nuestro centro hospitalario, la mayoría de los pacientes no fueron sometidos a TAC o RMN complementario para el rastreo corporal total, manteniéndose la realización de la RMN pélvica para estadificación T y ganglionar.

El estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC mostró en cinco pacientes afectación a distancia, situándose a nivel hepático en tres pacientes, uno de los cuales presentaba una ecografía abdominal sin alteraciones significativas. También detectó afectación ganglionar en el territorio de los vasos ilíacos y un implante pararrectal. Los cinco pacientes en los que se demostró enfermedad a distancia mediante la exploración ^{18}F -FDG-PET/TAC fueron incluidos finalmente en nuestro estudio, a pesar de ser inicialmente un estadio IV de la enfermedad. Este hecho podría condicionar “a priori” los resultados finales si tenemos en cuenta que estadios más avanzados de la enfermedad se asocian a un peor pronóstico. Sin embargo, tras el tratamiento neoadyuvante estos pacientes presentaron muy buenos índices de respuesta, que oscilaron entre el 66% y el 78%. Además, tres fueron clasificados como respondedores según criterios TRG, y en dos casos se produjo una regresión total, razón por la cual se decidió su inclusión final en la serie de estudio. Como ya se ha comentado, carece de sentido, en base a la metodología empleada, la comparación de validez diagnóstica entre procedimientos toda vez que se ha establecido un criterio pre-operatorio de referencia.

En términos generales nuestra población ha demostrado ser semejante a las descritas en sus respectivas series por otros autores, con una mayor proporción de pacientes del sexo masculino (77%) y una media de edad de 63 años [6]. Pese a que la incidencia de neoplasias malignas colorrectales se ha descrito prácticamente igual en ambos sexos, en nuestra población, al igual que en el resto de series descritas en este contexto, existe un claro predominio masculino en probable relación con una presentación del cáncer de recto en estadio localmente avanzado.

Las manifestaciones clínicas de la lesión primaria tampoco han mostrado ser distintas a las descritas en los tratados clásicos de oncología, confirmándose la rectorragia y las alteraciones del hábito intestinal como síntomas más frecuentes y principal motivo de consulta [63].

La tipificación y estadificación tumoral primaria tampoco ha mostrado diferencias relevantes respecto a la mayoría de las series consultadas. Histológicamente, la forma más frecuente de cáncer de recto fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Del mismo modo esta semejanza se ha apreciado en lo

referente a la ubicación anatómica de la lesión, tamaño y distancia al margen anal (véanse tablas III y IV de la sección de resultados).

En definitiva, consideramos que nuestra población no difiere significativamente de la descrita en trabajos similares al nuestro, lo que facilita cualquier comparación que deseemos establecer. Este hecho no nos sorprende en base a lo estricto de los criterios de inclusión de dichos pacientes, que a su vez se desarrollan en una situación clínica muy precisa y relativamente bien consensuada por la comunidad profesional afín.

El carácter limitante de la selección de los pacientes condiciona la similitud entre las diferentes series consultadas y entre éstas y nuestro grupo de estudio y si bien existe cierta variabilidad en el protocolo terapéutico neoadyuvante, en ocasiones ligado a las particularidades de cada centro, existe un claro consenso en el empleo concomitante de radioterapia (ciclo largo, y el tipo de fraccionamiento de la dosis) y quimioterapia (con inclusión de 5-fluoro-uracilo y/o capecitabina). En el presente trabajo se emplea con fines terapéuticos el protocolo propuesto por la EORTC de aplicación consensuada en nuestro centro, basado en la administración de RT con intención radical (50,4 Gy a 1,8 Gy por fracción) durante 28 días y concomitancia con capecitabina [202, 210,211]. Pese a contemplarse la posibilidad de un protocolo corto de RT (25 Gy en cinco días) en pacientes que presentan edad avanzada, mal estado general y sintomatología importante derivada de la tumoración rectal, ninguno de los pacientes incluidos en la población de estudio ha sido candidato a esta alternativa terapéutica.

En cuanto al tratamiento quimioterápico, sí se han producido modificaciones entre pacientes, ya fuera por su estadio clínico o por bajo estado general. Así, nueve pacientes recibieron, además de capecitabina, oxaliplatino y un paciente recibió folfiri (Leucovorin-Irinotecan-5 FU en infusión intravenosa) y Avastin® (bevacizumab, rhuMAb-VEGF). Con independencia de la imposibilidad de realizar un análisis sistemático de estos pacientes, nuestra impresión general es que las ligeras variaciones producidas en el protocolo quimioterápico no han condicionado un impacto relevante sobre los resultados obtenidos.

En el momento actual, y especialmente tras la publicación del estudio realizado por el grupo sueco [107], existe cierta unanimidad en considerar que con el empleo concomitante de quimioterapia y radioterapia se obtienen mejores resultados, en términos de toxicidad, control de la enfermedad local, recurrencia local y supervivencia, que con el empleo exclusivo de radioterapia. Estos resultados han

permitido, a su vez, estandarizar un protocolo de tratamiento neoadyuvante común a distintas instituciones, aunque se asume cierta variabilidad en la aplicación local del mismo.

Un ejemplo de esta variabilidad discreta, pero existente, puede apreciarse con cierta claridad en la serie descrita por el grupo de Konski [180]. Este grupo incluye en su serie pacientes procedentes, en su reclutamiento, de dos centros hospitalarios distintos, con pautas de tratamiento similares, pero ligeramente diferentes en su aplicación individual a cada paciente. Pese a reconocer estas diferencias en la pauta terapéutica, los autores encuentran resultados similares en los pacientes procedentes de ambos centros. Nuestro parecer apoya la opinión documentada de este grupo de trabajo, en el que las diferencias en el protocolo de tratamiento proceden de la optimización individualizada del mismo para cada paciente y no de grandes discrepancias en el protocolo empleado, que generalmente ha sido consensuado por las sociedades científicas afines. A nuestro juicio, es escasa la variabilidad en los resultados atribuible a diferencias en el protocolo de tratamiento.

Actualmente, el tratamiento quirúrgico radical de elección en el cáncer de recto localmente avanzado es la resección mesorrectal total junto a resección anterior baja o la resección abdominoperineal, como se refleja en la mayoría de las series publicadas. En todos los pacientes de nuestra serie se ha realizado escisión mesorrectal, siendo necesaria la amputación abdominoperineal en 10 pacientes. En nuestra población el tratamiento neoadyuvante no supuso una ventaja en cuanto a cirugía de preservación esfinteriana ya que estos 10 pacientes constituyen todos los que necesitaban “a priori” la amputación, en base a la distancia entre la lesión primaria y el margen anal (<2.5 cm).

Tal y como se expuso en nuestra introducción (Capítulo III), existe cierta variabilidad en la bibliografía consultada en cuanto al procedimiento para la valoración histopatológica de la respuesta al tratamiento neo-adyuvante. Desde el punto de vista de la práctica clínica diaria, acaso el método más adecuado sea la modificación en la estadificación TNM inducida por el tratamiento, dado que es el lenguaje habitual con el que los clínicos se refieren al estadio clínico del paciente, con independencia de si éste es pre- o post- terapéutico. Como ya se ha comentado, la consideración exclusiva de la respuesta patológica completa, entendida como la ausencia de células tumorales, adolece de ciertas limitaciones, principalmente, la dificultad para consensuar las respuestas parciales y la falta de discriminación entre estratos titulares afectos.

El empleo de la clasificación TRG supone un esfuerzo adicional para la expresión consensuada de estos cambios en cada paciente individual. Pese a que la clasificación propuesta por Dworak [183] pudiera considerarse más adecuada para la valoración de carcinoma rectal localmente avanzado -está definida específicamente para esta entidad oncológica-, la mayoría de los grupos de trabajo emplean la propuesta de Mandard [182], si bien, descrita en el contexto de la neoadyuvancia en cáncer de esófago.

Con la intención de maximizar la comparabilidad de nuestros resultados, nuestro trabajo contempla ambos modos de valorar la respuesta histopatológica a la neoadyuvancia, tanto la respuesta patológica en base a la modificación en el TNM como el Grado de Respuesta Tumoral (TRG). En términos generales, podemos decir que nuestra población ha mostrado una proporción de pacientes respondedores similar a otras series descritas, con independencia del sistema de clasificación empleado (ypTNM o TRG). Similitud de proporciones que se mantienen cuando se realizan las diferentes estratificaciones de respuesta -respondedores TRG1-2, no respondedores TRG 3-5; ypTNM-RC, o disminución en dos estadios del cTNM-. Globalmente, la tasa de respuestas patológicas completas en nuestro grupo de estudio, entendida como la ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica: pRC o TRG1, es del 30%, análoga a las respuestas descritas previamente [180, 181, 211, 212].

Aunque en nuestra serie pudiera considerarse que el comportamiento de ambos procedimientos de clasificación es similar, nos permitimos señalar ciertas diferencias entre ambos -véanse tablas XIVA y XIVb de la sección de resultados-, por ejemplo, existen tres pacientes en los que el TRG clasificó como respondedor en los que no se evidenció una disminución de dos estadios su ypTNM respecto al cTNM. Del mismo modo, en dos pacientes en los que el TRG determinó la ausencia de respuesta en la pieza quirúrgica, sí se constató dicha respuesta en la modificación final de su ypTNM. Es decir, las diferencias entre ambos procedimientos de clasificación pueden producirse en ambas direcciones. Evidentemente, esta “discrepancia” no se observa cuando se contemplan exclusivamente los pacientes con una remisión completa patológica. Si bien los diferentes autores consultados no hacen mención explícita a estas diferencias, la revisión de la literatura a este respecto y la reelaboración de los datos existentes en sus trabajos, muestra que una situación similar se aprecia en las diferentes series, en las que existen diferencias discretas entre ambos métodos de clasificación que pueden afectar desde un 10% de los pacientes [212] hasta un 19% [181]. Desde el punto de vista clínico, el impacto de esta

información sobre el control del paciente es nulo, sin embargo esta consideración sí es importante desde el punto de vista metodológico, esto es, en nuestra serie un 17% de los pacientes (5/30) pudieron considerarse como “mal clasificados” en base exclusivamente a la prueba de referencia empleada. En nuestra opinión, este hecho puede condicionar considerablemente los resultados globales de las diferentes series, así como la comparabilidad entre las mismas.

Una consideración metodológica de similar índole puede ponerse de manifiesto si además de emplear dos pruebas de referencia discretamente diferentes, cualquiera de las dos pudiera considerarse como “imperfecta” dado que existe la posibilidad de que las células tumorales residuales no estén presentes en el corte observado por el patólogo y que algunos pacientes considerados como TRG 1 sean finalmente clasificados como TRG 2 en una segunda lectura [183]. Es decir, de alguna manera, difícilmente controlable pero posible, existe un condicionante metodológico inducido por el propio criterio de referencia, en principio doble y en segundo lugar potencialmente imperfecto.

Utilidad de la exploración ^{18}F -FDG-PET/TAC en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

De modo general, nuestros resultados coinciden con lo descrito por otros grupos de trabajo que, a pesar de reconocer la validez de la ^{18}F -FDG-PET/TAC para monitorizar los efectos del tratamiento neoadyuvante, no ponen de manifiesto una capacidad predictiva clara para la variación en la intensidad de captación pre- y post-tratamiento y el grado de regresión tumoral histológico. Estos resultados, de alguna manera, discrepan de lo descrito en otras series, en las que sí se atribuye dicha capacidad predictiva a la exploración ^{18}F -FDG-PET/TAC. Dado que este es uno de los objetivos principales del presente trabajo nos detendremos en este aspecto con mayor profundidad.

De entrada se pueden enunciar algunas razones que pudieran justificar la diferencia entre nuestros resultados y los expuestos en series similares. Así por ejemplo, podría justificarse en que: I) la población de estudio es heterogénea en lo que respecta a la clasificación T3, T4); II) existen diferencias en el protocolo de estudio, de tipo tecnológico, fundamentalmente; III) el protocolo elegido para el análisis pudiera ser visual o semicuantitativo; IV) la metodología del análisis de los datos es distinto, habiéndose optado por la validez diagnóstica, la regresión multivariante o curvas ROC); y, por último v) las variables resultado contempladas son distintas.

Población de estudio

Como las particularidades de nuestra población de estudio se han descrito en la Sección de Material y Métodos y discutido en los epígrafes iniciales de la presente discusión, cabe insistir aquí en la consideración general de que nuestra población no difiere significativamente de las estudiadas en otras series. Esta adecuación viene determinada por la propia restricción del empleo de la terapia neoadyuvante que a su vez condiciona tanto los criterios de inclusión como la homogeneidad de la muestra. Este es el denominador común de aplicación para nuestro trabajo y la mayoría de las series consultadas. Si bien desde el punto de vista teórico pudiera considerarse como una argumentación para las diferencias entre resultados, como se enunciaba al principio, a nuestro juicio, no supone en sí misma el origen de las discrepancias.

Intervalo entre procedimientos

Desafortunadamente la homogeneidad de las diferentes poblaciones no se mantiene cuando se analizan los aspectos de protocolo de exploración de estos pacientes. Al igual que para la mayoría de los autores, muy especialmente el grupo de Capirci [212], a nuestro juicio, un aspecto que puede tener influencia sobre los resultados finales es el intervalo de tiempo transcurrido desde el final de la pauta de neoadyuvancia y la realización tanto de la exploración PET como del abordaje quirúrgico. Nuestro grupo adoptó para el establecimiento de estos intervalos las recomendaciones realizadas por la OMS [178], siendo el paciente estudiado mediante ^{18}F -FDG-PET/TAC a los $43,20 \pm 6,13$ días tras la finalización del tratamiento neoadyuvante y siendo intervenido a los $15,23 \pm 8,4$ del estudio PET/TAC.

Establecer “a priori” cual es el mejor momento para realizar el estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC tras el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, es algo complicado teniendo en cuenta los efectos secundarios que la radioterapia pueden tener sobre los resultados de la exploración. A este menester nos sumamos a las consideraciones que realizan Kanski y colaboradores en sus trabajos del año 2005 y 2009 [180,214]. Se ha sugerido que en la fase inmediatamente precoz (primera semana) tras la realización de un tratamiento neoadyuvante, en la zona problema cabe contemplar la posibilidad de existencia de una población mixta en la que coexisten restos celulares, actividad inflamatoria reparativa y si existen, células tumorales en aturdimiento post-tratamiento o células en replicación [180]. De estos subgrupos celulares, la actividad inflamatoria puede inducir una captación en la zona problema que sea valorada falsamente como tumoral, especialmente cuando se realiza exclusivamente valoración visual de las imágenes, situación que se observa con relativa frecuencia en algunas series en las

que un refuerzo de captación de moderada intensidad puede ofrecer resultados falsamente positivos [179]. Es oportuno mencionar el estudio publicado por Cascini [181] en el que la exploración PET se realiza a los 12 días de la finalización del tratamiento neoadyuvante, y que concluye que los resultados del PET no se vieron interferidos por los posibles cambios inducidos por la radioterapia. En nuestro trabajo no se ha contemplado la realización de una exploración “ultraprecoz” como la desarrollada por este grupo, por lo que carecemos de la experiencia necesaria, si bien nos resulta llamativa la similitud general con nuestros resultados.

Por el contrario, tras un intervalo relativamente largo post-tratamiento, superior a las 6 semanas, el efecto terapéutico debería estar consolidado y el componente inflamatorio debería haber disminuido, lo que permitiría interpretar con mayor especificidad la existencia de captación. De hecho, el estudio publicado por Kalf [215] destaca que los efectos de la RT neoadyuvante no interfiere en la interpretación del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC si éste se realiza a la seis semanas de finalizar dicho tratamiento. Es decir, este intervalo condiciona de algún modo el balance sensibilidad/especificidad, con cifras mayores de sensibilidad en las etapas tempranas post-tratamiento y de especificidad para las tardías [180, 181, 122, 216]

Sin embargo, si se analiza con cierto detenimiento lo expuesto en los principales trabajos publicados que consideran estos extremos, se observa que los valores de validez diagnóstica descritos por los diferentes grupos no difieren sustancialmente en base a este hallazgo. De este modo, los trabajos que refieren un intervalo mayor (≥ 6 semanas) [213, 217] muestran una S y E similar a las encontradas por los grupos que consideran un intervalo más corto (≤ 5 semanas) [176, 177, 179-181, 214, 215]. De modo general, la mayoría de los grupos realizan la exploración post-neoadyuvancia entre las 4 y 7 semanas, de modo que nuestro trabajo podría considerarse en un “punto intermedio” respecto a las series revisadas. Si se comparan las estimaciones de validez diagnóstica, puede observarse que nuestros valores son similares a los publicados con anterioridad.

A este respecto, nos parece de interés el análisis de los resultados que lleva a cabo el grupo de Capirci [212]. Si bien, reconocen que el modelo de diseño no es el idóneo para alcanzar ninguna conclusión definitiva, este grupo describe una relación no lineal inversa entre el momento de la realización del estudio post-neoadyuvancia y los valores del SUV en esta exploración. De este modo, los valores de SUV postratamiento son mayores en las fases iniciales y disminuyen progresivamente en los días siguientes, alcanzando una estabilización a los 40 días del final del

tratamiento. Este autor sugiere que si el estudio se realiza antes de este periodo “meseta” de los 40 días, podría realizarse una infraestimación de la respuesta [212]. Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran ser algo más homogéneos que otros publicados, y con un tamaño muestral inferior ($n= 30$ vs 78), con un intervalo más estrecho y menor dispersión, lo cual no nos ha permitido corroborar lo descrito por este grupo. Desafortunadamente, el intento de replicar los resultados de su análisis no se ha conducido a una asociación significativa entre el intervalo postratamiento y el valor del SUV en la exploración de monitorización.

Siguiendo esta secuencia entre los distintos tratamientos y exploraciones, otro hecho que pudiera influir en los resultados es el intervalo de tiempo transcurrido entre la exploración ^{18}F -FDG-PET/TAC y la intervención quirúrgica. Tiempos relativamente largos entre ambos procedimientos podría permitir una progresión de la enfermedad, de tal modo que la exploración funcional realizada no se ajustaría a la temporalidad de la pieza quirúrgica obtenida. En nuestra serie, el intervalo de tiempo medio transcurrido entre el estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC y la cirugía en fue de $15,23\pm 8,43$. Si atendemos a la clasificación de respondedor según TRG, se observa que el intervalo fue mayor en respondedores ($19,15$ días) frente a los no respondedores ($12,24$ días), por lo que esta demora no parece haber influido en el sentido de aumentar el número de falsos positivos.

Nuestros resultados son similares a los resultados de otros autores [122, 214, 216,] que muestran una relación significativa entre un mayor intervalo de tiempo entre tratamiento neoadyuvante/cirugía y un mayor número de remisiones completas. En nuestra serie se ha apreciado que el intervalo entre el final del tratamiento y la intervención quirúrgica de los pacientes respondedores ($60,38$ días) fue discretamente superior al intervalo de los pacientes considerados no respondedores acorde al TRG ($56,94$ días).

Por otra parte, cuando se realiza un análisis similar en lo referente a la posible influencia entre el intervalo postratamiento y el índice de respuesta estimado, si bien no se obtiene una diferencia con significación estadística, sí se observa una tendencia próxima a la misma en el modelo de regresión lineal, con una relación lineal directa, es decir mayores índices de respuesta a mayor intervalo de tiempo entre el final del tratamiento y la realización del estudio PET/TAC.

Coincidimos con la opinión de otros autores [181, 213 ,214] en la incapacidad de predecir la respuesta terapéutica de cada paciente individual (quimiosensibilidad, radiosensibilidad y tolerancia), para adecuar el tiempo óptimo de monitorización para

cada paciente de modo personalizado. Nuestra impresión, compartida con otros [181], es que este intervalo de monitorización es importante desde el punto de vista teórico, y sin duda alguna, de relevancia en cuanto a la comparabilidad de las diferentes series entre sí y a la necesidad de su estandarización futura. Pese a ello, repercute relativamente poco en la variabilidad de los resultados descritos por los distintos grupos de investigación dentro de los intervalos habituales.

Tecnología PET/TAC

Otro aspecto de interés reside en la tecnología de adquisición de imágenes empleada ya sean equipos PET o equipos híbridos PET/TAC. En principio, nuestra serie debería ser comparable con los estudios en los que se emplea tecnología híbrida PET/TAC [178,180,210,213,214]. En este sentido, cabe recordar que nuestro grupo ha empleado la TAC como instrumento tanto de corrección de atenuación de las imágenes funcionales como de mapa topográfico anatómico de las alteraciones estructurales observadas. Es decir, en nuestra serie la TAC ha supuesto una herramienta diagnóstica complementaria, sin la intención de emitir un diagnóstico radiológico exhaustivo, a diferencia por ejemplo de lo que desarrolla el grupo de Kristiansen [213] que realizan una TAC con contraste, exploración que es valorada junto a un radiólogo especializado.

En nuestra propia experiencia, disponer de las imágenes estructurales ha sido de relevancia en el análisis semicuantitativo para la determinación precisa de las áreas de interés, especialmente importante en los casos que se muestran con ausencia de cambios funcionales detectables en el estudio post-neoadyuvancia, permitiendo la colocación de dichas áreas en una ubicación topográficamente idéntica [212].

Tanto de modo teórico como práctico, se acepta la mayor fiabilidad en la estadificación pre-tratamiento de la PET/TAC, tanto respecto a la PET exclusivamente como a la TAC, sin fusión de imagen de ambos procedimientos [166,169,215,218], principalmente en términos de sensibilidad. Este incremento de sensibilidad puede asumirse también para la detección de actividad tumoral en el contexto de la valoración de la respuesta a la neoadyuvancia. Sin embargo, coincidimos con la consideración realizada por Kristiansen [213] según la cual los resultados globales de sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad residual no difieren significativamente entre las series que emplean equipos PET respecto a los equipos híbridos PE/TAC [191,192].

Método de análisis en el estudio ¹⁸F-FDG-PET/TAC

Cuando se comparan las diferentes series consultadas en la literatura científica se aprecia también cierta variabilidad en lo referente a la metodología de análisis de las imágenes funcionales y a los criterios de valoración de la respuesta al tratamiento. De modo genérico, aunque todos los grupos parten de la metodología habitual de uso de esta tecnología en su entorno, se establecen claramente dos abordajes diferentes: la valoración visual de la exploración y la valoración semicuantitativa.

La valoración visual ha sido empleada por diferentes autores, si bien, el criterio de exploración positiva es discretamente diferente entre ellos. Por ejemplo, el grupo de Guillén [176] realiza el informe sobre un “score” expresado en términos porcentuales de reducción de la captación valorados visualmente por tres exploradores y consensuado posteriormente. Las propuestas de Kalf y Kristiansen se fundamentan ya sea en la determinación de una actividad superior a la actividad intestinal inespecífica [179,215], o en el parénquima hepático [213] y si bien cada una de estas aproximaciones metodológicas facilitan la reproducibilidad del procedimiento, la existencia de criterios tan variables va en detrimento de la comparabilidad de las diferentes series.

Esta variabilidad en la valoración visual de la exploración se ve dificultada, además, por la existencia de una modificación en la incorporación de la glucosa, fruto del propio tratamiento quimioterápico [190,219], que se concreta en una disminución en la intensidad de captación y su apariencia en forma de refuerzos de captación. Este hecho condiciona en la práctica, que pese a existir unos criterios de consenso relativamente estrictos para la evaluación de la exploración post-tratamiento, la valoración de estos refuerzos de captación adquieran un valor semiológico diferente en las exploraciones pre- y postratamiento.

Tal y como se expone en la sección de *Material y Métodos*, nuestro grupo adoptó en su momento la metodología propuesta por Kalf [179], toda vez que no difería sustancialmente del quehacer habitual en la valoración de estudios PET/TAC, considerando como positiva para la presencia de actividad tumoral la existencia de una captación de intensidad similar/superior a la actividad intestinal adyacente. Respecto a otros criterios de los ya mencionados, nuestro grupo asumió que nuestra elección ofrecería una mayor sensibilidad para la detección de actividad tumoral, si bien induciría una proporción mayor de exploraciones falsamente positivas asumiendo como tumorales cambios inflamatorios secundarios a la radioterapia. En el desarrollo del proyecto de investigación este criterio ha mostrado ser relativamente poco

relevante, toda vez que, a juicio del experto de nuestro centro, todos los pacientes mostraron una disminución en la captación postratamiento respecto a la pretratamiento, es decir, se consideraron respondedores bien de modo completo (8/30) o incompleto (22/30). Esta proporción tan elevada de pacientes respondedores bajo el criterio de la respuesta valorada visualmente ha sido descrita por la mayoría de los autores [176,179], con independencia de la metodología de su codificación a efectos de investigación.

Junto a la valoración visual de las imágenes, la mayor parte de los grupos realizan el análisis semicuantitativo en base a las modificaciones del SUV pre- y postratamiento, considerando el valor SUV tanto de modo absoluto como en porcentaje de modificación.

Si bien, la mayoría de autores apuestan por el parámetro SUV en términos absolutos por ser el más conocido y más ampliamente utilizado, algunos otros, alegando una gran variabilidad en los valores del mismo dependientes de cada paciente, utilizan un SUV relativo [220], estableciendo un área de referencia a nivel hepático o en parénquima cerebral. Del mismo modo, la mayor parte de los autores emplean el SUV máximo en el área problema como parámetro de estudio, sin embargo, algunos autores proponen también el empleo del SUV medio del volumen analizado [181,221] Coincidimos con estos autores en que el SUV medio podría reflejar más fielmente la masa residual tras tratamiento, una masa caracterizada por su heterogeneidad, es decir la existencia de células viables, fibrosis y necrosis, entre otras situaciones.

En lo referente a la valoración semicuantitativa de la respuesta, cabe llamar la atención sobre cierta variabilidad en el método de elección para la determinación de la región de interés (ROI). Algunos autores parten del empleo de una ROI única fija y constante para todos los estudios, este es el caso por ejemplo el grupo de Capirci que en todas sus series utilizan una ROI esférica fija de 15mm de diámetro, otros la describen como variable ajustada a la existencia de tumor viable y sus márgenes [181], aun en la mayoría de los casos no se especifica con suficiente detalle la metodología para la determinación de dicha ROI.

En su momento, nuestro grupo planteó un abordaje metodológicamente complejo pero que intentara minimizar la variabilidad en el análisis, determinando las zonas de interés de dos modos diferentes en función de si en el estudio postratamiento existían o no hallazgos significativos (*véase apartado 1.5.8 del capítulo de Material y Métodos*). Este cálculo a su vez se duplicó para los valores de SUV

máximo y de SUV medio. *A priori* se consideró que el valor de SUV máximo correspondería a la población celular con mayor probabilidad de ser tumoral e incrementaría la sensibilidad, mientras que el SUV medio representaría con mayor fidelidad al colectivo celular de la lesión, esto es, células tumorales y componente inflamatorio-fibrótico, lo que supone un teórico incremento de la especificidad. Sin embargo, estos supuestos preliminares no han sido corroborados con los resultados obtenidos como se deduce del análisis de las curvas ROC.

Análisis de datos

La revisión sistemática de la literatura afín ha puesto de manifiesto una considerable variabilidad en el modelo de análisis de los datos empleado. De este modo la comparabilidad absoluta de los resultados de las diferentes series resulta sesgada. Un ejemplo de ello pudiera apreciarse en los valores de sensibilidad y especificidad de la PET en la correcta clasificación de pacientes respondedores o no respondedores ofrecidos por el grupo de Kristiansen [213], (en base a la valoración visual de la exploración, analizando los datos mediante un test de comparación de medias y empleando como variable resultado la modificación en la estadificación TRG) y los de la serie de Capirci [212] (en base a la cuantificación mediante SUV, en un modelo analítico de curvas ROC y usando la clasificación TNM como variable resultado. Sin menoscabo de la calidad de la información procedente de uno y otro grupo, es evidente que la comparación de los resultados está limitada.

En un intento de minimizar esta variabilidad nuestro grupo ha desarrollado el análisis de los datos acorde a los diferentes modelos propuestos, en el intento de maximizar su comparabilidad. Por esta razón, el problema de investigación que aquí se expone ha sido abordado metodológicamente desde varios aspectos diferentes:

a. Análisis bivalente orientado a la estimación de la validez diagnóstica del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC en la correcta clasificación de individuos respondedores histológicamente. Este análisis incluye según las diferentes series, modelos de tablas tetracóricas, comparación de proporciones y medias de las distintas variables y curvas ROC.

b. Análisis multivalente para la valoración de la capacidad predictiva de la imagen funcional en la determinación de respuesta a la terapia neoadyuvante.

Esta doble aproximación nos obliga a realizar el comentario de nuestros resultados de manera acorde a estos aspectos de diseño y análisis. Pero antes de entrar en profundidad en la discusión de los mismos, nos parece relevante realizar una

aclaración previa. En el momento del diseño del presente trabajo existían consideraciones de tipo teórico que nos invitaron a realizar un abordaje exhaustivo de las exploraciones funcionales. Así, se realizó la estimación del SUV máximo de la lesión primaria, hipotéticamente con mayor sensibilidad, y del SUV medio, con pretendida mayor especificidad, y se determinó la región de interés en el estudio postratamiento de dos modos diferentes para minimizar la variabilidad introducida por el empleo de dos criterios diferentes: I) uno para la exploración inicial en la que es fácil determinar la zona problema y II) otro para la exploración post-tratamiento en la que cabría esperar la ausencia de captación y por tanto una dificultad adicional para delimitar con precisión dicha área de interés.

Tras la realización del análisis estadístico de los datos, ninguno de los índices estimados, en base a las diferencias entre las regiones de interés empleadas, o en base al uso del SUV_{máx} o el SUV_{medio}, ha mostrado ser significativamente “mejor” y de modo global han mostrado una alta colinealidad entre sí, comportándose de un modo similar en todos los contrastes realizados. Dicha colinealidad no es de sorprender dado que los diferentes índices no suponen más que puntos de vista algebraica y discretamente diferentes del mismo evento.

Los resultados específicos para cada uno de estos abordajes metodológicos se exponen en los apartados correspondientes de la sección de resultados, aunque en la presente discusión nos referiremos a ellos en forma conjunta, con especial mención por defecto a los índices procedentes del SUV máximo, toda vez que es el de uso más difundido en la literatura consultada.

Análisis bivariante.

Con independencia del procedimiento empleado para ello, ya sea el análisis visual o el análisis semicuantitativo, la totalidad de los grupos de trabajo consultados reportan valores significativamente más bajos en las variables que codifican el control de la respuesta al tratamiento entre la exploración basal y la realizada post-neoadyuvancia. Una consideración de índole similar puede realizarse respecto a los valores de los Índices de Respuesta. Nuestra serie también se adhiere a estos resultados, con valores significativamente más bajos en el SUV₂ respecto al SUV₁ ($4,84 \pm 1,82$ vs $13,08 \pm 4,73$) y unos valores de IR similares a los descritos por otros autores [212,217].

Esta similitud en los resultados obtenidos no se mantiene cuando se comparan los valores de validez diagnóstica expuestos por los distintos grupos.

Mediante el empleo de la valoración visual de las imágenes todos nuestros pacientes han sido considerados respondedores completos: 8 e incompletos: 22. Este hecho ha condicionado unas cifras relativamente artefactuadas de sensibilidad y especificidad (Sensibilidad del 100%, un VPP del 40% y una especificidad y VPN inestimables). Evidentemente estos resultados no pueden ser comparados con los propuestos por otros autores, por ejemplo con el grupo de Kristiansen, que basan su valoración de la respuesta exclusivamente en el análisis visual, y que estiman una sensibilidad el 45%, una especificidad del 75%. Cifras similares se derivan de nuestro trabajo cuando a los pacientes considerados “respondedores incompletos” se recodifican como “no respondedores”, es decir, la falta de una respuesta completa se asume como no respuesta. De este modo se obtienen valores similares a las descritos por otros grupos [181,212] (clasificando al respondedor acorde el TRG: S=60%; E=90%). Ese decir, pudiera concluirse que el empleo de la ^{18}F FDG-PET/TAC en este contexto clínico es de utilidad para confirmar la característica de respondedor/no respondedor de un paciente que ha recibido tratamiento neoadyuvante.

Cuando la estimación de validez diagnóstica se realiza en base a los datos procedentes del análisis semicuantitativo, coincidimos con la opinión de Capirci [192] acerca de la pertinencia de emplear el modelo de curvas ROC. En nuestra serie el valor de corte del Índice de Respuesta en base al SUVmáx, con mayor capacidad de discriminación entre respondedores y no respondedores ha sido de 58% (acorde TRG), similar a los que proponen otros autores [176,222], y en base al SUV medio, el punto de corte se establece en un descenso de la captación inicial del 31%, discretamente inferior al descrito por el grupo de Cascini [181]. El valor propuesto por estos autores (56%) nos parece llamativo toda vez que es incluso superior al que describen para su estimación en base al SUV máx (50%). De modo teórico cabría esperar que el SUV medio, que representa la totalidad de la población celular de la lesión problema, es decir células tumorales, actividad inflamatoria y fibrosis entre otras situaciones, ofrecería valores relativamente más bajos en su descenso. Este resultado nos parece del mayor interés en tanto este grupo realiza la lectura post-neoadyuvancia escasamente doce días después de finalizada la misma, es decir, cuando, al menos teóricamente, cabría esperar una mayor actividad inflamatoria, responsable de una captación inespecífica superior a la de la fibrosis, que a su vez pudiera condicionar cifras mayores de SUV2 y por ende, valores menores del índice de respuesta en base al SUV medio pre- y post-tratamiento. Los autores consultados no realizan ninguna consideración en la posible interpretación de este hallazgo, aunque una posible explicación al mismo resida no en la proporción de actividad

tumoral/inflamatoria/fibrosis existente en la exploración post-neoadyuvancia, sino que probablemente asiente en que en la exploración pretratamiento la proporción principal de captación corresponde a las células tumorales (valores elevados tanto de SUV máximo como medio). Desafortunadamente ni nuestro estudio ni otros similares permiten responder a esta pregunta.

En modo general, llama la atención la diferencia entre los valores de corte ofrecidos por las diferentes series, incluyendo la nuestra y el 36% propuesto inicialmente por el grupo EORTC [223]. Por ejemplo, si se reelaboran los datos recogidos por otros autores [212], acaso de un modo poco ortodoxo pero orientativo, podría estimarse un valor medio del $58.3 \pm 3.2\%$.

De un modo similar, nuestros resultados se asemejan a la validez diagnóstica (S: 46%; E: 88%) ofrecida por otros grupos [213] (S: 45; E: 75). Con independencia de lo referido al principio de este epígrafe, existen ligeras diferencias entre los trabajos revisados, principalmente en lo referente a la variable resultado contemplada. Es decir, si el criterio de referencia es el de respondedor o no, acorde a la valoración TRG, o a la modificación en la estadificación del TNM, y dentro de ésta si existe una disminución en dos niveles en la estadificación o si es una respuesta histológica completa. Como ya se expuso anteriormente, si bien desde el punto de vista teórico el TRG y el ycTNM no debieran mostrar diferencias sustanciales entre sí, las existentes sí que repercuten sobre los aspectos metodológicos de la investigación.

Si bien pudieran considerarse relativamente marginales al trabajo propuesto, nos permitimos realizar algunas consideraciones que han supuesto un objeto de discusión en el transcurso del mismo. Nuestra serie, junto con la totalidad de las series revisadas, no abordan de modo sistemático la posible relación entre el tamaño tumoral residual, dada la dificultad intrínseca que ello supone, y la capacidad de detección de la ^{18}F FDG-PET/TAC. Existe cierto consenso en que dicha capacidad de detección puede considerarse de modo general en torno a los 10 mm de diámetro, si bien, debe de corregirse por la intensidad de captación la población celular que componen la lesión en estudio, de este modo, poblaciones con un tamaño inferior a 10 mm altamente captantes pueden ser detectadas y lesiones discretamente mayores pero con baja tasa metabólica pueden ser valoradas erróneamente como no tumorales [147] Este hecho, a su vez, se acentúa frente a la posibilidad de un análisis histológico incompleto en el que la sección tisular evaluada no sea la más adecuada [ref, 17 de kristiansen.08], es decir, que la ^{18}F FDG-PET/TAC ponga de manifiesto la existencia de

una población celular con un incremento de metabolismo que no coincida con la analizada histológicamente.

Este planteamiento carece de repercusión en el caso de lesiones no respondedoras desde el punto de vista histológico (TRG=3, 4, 5), en el que la pieza evidencia la existencia de celularidad tumoral. Evidentemente, la no detección de dichas poblaciones celulares puede interpretarse con la argumentación antes expuesta, esto es, pequeño tamaño y/o baja tasa metabólica. Sin embargo, sí adquiere importancia en el contexto de exploraciones consideradas como respondedoras desde el punto de vista histológico (TRG=1, 2) con una actividad metabólica relevante, que pudieran considerarse como exploraciones de PET falsamente positivas. Probablemente el origen de dicha captación radique en la presencia de actividad inflamatoria significativa.

Si analizamos nuestros resultados a la luz de estos argumentos llama la atención la existencia de ciertas discrepancias. Si partimos de la recomendación de consenso de la EORTC de emplear el valor del 36% [223] como un índice de respuesta significativo, y sin entrar en la bondad o no del empleo de dicha cifra, observamos que en nuestra serie ningún paciente con TRG=1-2 mostró un índice de respuesta inferior al 36% (Valor medio: 64%, rango desde 38.1% al 79%), si bien tres de ellos se encontraban por debajo del 45%. Ninguno de estos pacientes mostró diferencias en el intervalo entre final de tratamiento y estudio funcional o la intervención quirúrgica. Realizando una aproximación al extremo pudiéramos considerar que existen al menos tres pacientes en el subgrupo de respondedores con una discreta disminución en su actividad metabólica inducida por el tratamiento, probablemente debido a la presencia de actividad inflamatoria local. Evidentemente también cabe la posibilidad, ya sugerida, de una “discrepancia” topográfica entre el corte histológico analizado y la exploración PET.

Si realizamos el análisis de los pacientes no respondedores (TRG \geq 3) de este mismo modo, observamos que una elevada proporción de ellos presenta valores altos de Índice de Respuesta funcional (38%), con cuatro pacientes (4/16) con IR superiores al 70%, y existe incluso un paciente con un TRG=5 y un IR: 69%. Al igual que lo dicho anteriormente, ninguno de estos pacientes mostró intervalos entre final del tratamiento y la realización de la PET o el tratamiento quirúrgico diferentes al resto del grupo. Con el riesgo de ser excesivamente simples por lo obvio del comentario, es evidente que existen poblaciones tumorales por debajo de la sensibilidad de detección, razón por la cual el procedimiento infraestima la actividad metabólica de dichos grupos celulares.

Por último, cabe hacer la consideración de lo mencionado por otros grupos de trabajo en lo referente a la posibilidad del aturdimiento celular inducido por el tratamiento, lo que significaría la presencia de células tumorales, evidenciadas en el análisis histológico, en condiciones de “hipofuncionalidad”, es decir con una baja tasa metabólica, por tanto no evidenciadas en la PET[181].

Análisis multivariante

Según nuestra propia observación, las modificaciones en la tasa metabólica inducidas por el tratamiento no muestran de modo concluyente una capacidad predictiva sobre la posible respuesta histopatológica a dicho tratamiento. De algún modo, los resultados de nuestra serie apoyan las opiniones de otros grupos al respecto en lo referente a la falta de capacidad predictiva [179,188,189, 213,224], y se sitúan en contra de lo propuesto por otros autores [212,176,181]. Hecha esta consideración general, nos permitimos analizar con cierto detalle los resultados que este análisis ha ofrecido en nuestra serie.

De los diferentes abordajes metodológicos empleados, la valoración visual de las exploraciones se ha mostrado como el procedimiento con mayor capacidad predictiva sobre la respuesta al tratamiento, tendente a la significación si dicha respuesta es clasificada acorde al grado de regresión tumoral (TRG) y con significación estadística al incluirse en el modelo multivariante cuando la respuesta se establece según la ypTNM. Del mismo modo, de los diferentes parámetros de actividad metabólica, sólo el SUV medio de la exploración postratamiento tiene cabida en el modelo cuando la respuesta la determina la modificación del TNM. Llamativamente un resultado similar describe el grupo de Kalf en su trabajo del 2006 [179] en los que atribuyen capacidad predictiva para la valoración visual y no para los índices de regresión estimados mediante el SUV.

De estos resultados podría concluirse que la valoración visual de las exploraciones en manos de un explorador experto “es suficiente” para predecir la respuesta histopatológica al tratamiento, y si existe “duda”, el especialista en Medicina Nuclear puede apoyarse en el análisis semicuantitativo en base al SUV medio. Sin embargo a nuestro juicio este planteamiento posee un sustrato estadístico pero debe ser interpretado con cautela en la práctica diaria, principalmente en base a las razones que se exponen a continuación.

En primer lugar, es necesario insistir en que en nuestra serie los diferentes índices de regresión de actividad metabólica han mostrado una fuerte colinealidad

entre sí, es decir, todos se comportan de forma similar en su capacidad predicativa, sobresaliendo de entre ellos los ya mencionados. Esta alta colinealidad invita a plantearse dichos índices con cierta cautela en el sentido de que existe una posibilidad no despreciable de su selección espúrea, toda vez que los incluidos en el modelo analítico no muestran una elevada significación.

Por otro lado, cabe plantearse tanto la relativa similitud, ya mencionada, de nuestros resultados respecto a otros grupos como la discrepancia con otros. En general los autores que sí describen esta capacidad predictiva no suelen abordar el problema de estudio en términos de regresión multivariante, y excepcionalmente analizan la valoración visual de la exploración junto al análisis semicuantitativo, y dentro de éste, no suelen incluir la determinación del SUV máximo y el SUV medio. Es decir, la comparación de nuestros resultados con los descritos previamente en otros trabajos vuelve a estar limitada por diferencias metodológicas.

De cualquier modo nos permitimos realizar algunas consideraciones de índole metodológica. Siempre es legítimo plantearse la pregunta de si nuestra tendencia a la significación pudiera convertirse en significación aumentando el tamaño muestral, o si de la colinealidad mencionada el SUV máximo sería o no incluido en el modelo de regresión junto al SUV medio. Si bien no podemos responder de modo categórico a ninguna de las dos preguntas, sí que nos permitimos señalar que los resultados se han mantenido en una tendencia similar cuando el análisis se ha realizado incluyendo y excluyendo a los pacientes discrepantes (valores extremos, "outlayers", n=6) que de alguna manera han supuesto un 20% de nuestra población y pudieran haber modificado los resultados significativamente. Estos datos sobre considerable reducción en el tamaño muestral y mantenimiento en la tendencia de los resultados, apoyan la coherencia de los resultados obtenidos y a su vez invitan a la cautela en la interpretación de los mismos.

A nuestro juicio los resultados procedentes del modelo de regresión múltiple deben de ser interpretados desde un punto de vista eminentemente clínico, es decir, existe un apoyo metodológico y estadístico que fundamenta en términos de confianza la información procedente del análisis visual de las imágenes de una exploración ¹⁸F-FDG-PET/TAC. En las situaciones en las que el especialista puede tener dudas, o en casos de difícil valoración, el empleo del análisis semicuantitativo en base al SUV puede ser de utilidad para obtener una información complementaria que ayude a la toma de decisiones definitiva en la elaboración de su informe y, además, nuestros

DISCUSIÓN

resultado sugieren la pertinencia de emplear índices derivados del SUV medio mejor que los basados en el SUV máximo.

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. En los pacientes afectos de cáncer rectal localmente avanzado sometidos a tratamiento neoadyuvante, la exploración pre y post-tratamiento mediante estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC ha mostrado en todos los casos estudiados una reducción en la tasa metabólica de la lesión primaria, atribuible al propio tratamiento. Esta disminución de la actividad metabólica es de mayor magnitud en el subgrupo de pacientes que tras la intervención quirúrgica fueron considerados desde el punto de vista histológico como respondedores, lo cual hace de gran interés la utilización de esta técnica en la evaluación de la respuesta al tratamiento.
2. El empleo del estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC mostró validez diagnóstica en la clasificación de los pacientes como respondedores o no respondedores, dependiendo del modo de evaluación del mismo:
 - Cuando se empleó el análisis visual en el estudio ^{18}F -FDG-PET/TAC y la respuesta se establece en función de los criterios del índice de regresión tumoral la sensibilidad fue del 46%, la especificidad del 88%, el valor predictivo positivo del 75%, el valor predictivo negativo del 68% y la exactitud del 70%
 - Cuando se empleó el análisis visual pero la respuesta al tratamiento se establece como modificación de la estadificación inicial, la sensibilidad fue del 41,7%, la especificidad del 83,3%, el valor predictivo positivo del 62,5%, el valor predictivo negativo del 68% y la exactitud del 67%
 - Cuando se empleó el análisis visual y se determinó la respuesta anatomopatológica completa la sensibilidad fue del 44.4%, la especificidad del 81%, el valor predictivo positivo del 50%, el valor predictivo negativo del 77% y la exactitud del 70%
 - Cuando el índice de respuesta se calculó según la modificación del SUV medio y se aplicó el valor de una ROI ajustada, establecido un valor de corte del 31%, la sensibilidad alcanzó el 92% y la especificidad el 61%, lo que coloca este criterio en una buena posición de validez diagnóstica para distinguir entre respondedores y no respondedores según el grado de regresión tumoral.

CONCLUSIONES

- Por último, cuando se empleó el SUV medio y se aplicó el valor de una ROI ajustada, manteniendo el valor de corte al 38%, se alcanzó la mayor validez diagnóstica con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 86%, lo que coloca a este criterio metodológico en la situación más favorable para su elección rutinaria para distinguir entre respondedores y no respondedores acorde a la respuesta patológica (ypTNM).

- 3. El estudio de la capacidad predictiva de la exploración ^{18}F -FDG-PET/TAC tras el sometimiento de los pacientes al tratamiento neoadyuvante sugiere que cuando en la interpretación de la prueba se emplea el análisis visual simple el resultado obtenido se comporta como una variable con capacidad predictiva independiente, no sometida al criterio de respuesta histológico. Los parámetros obtenidos en el análisis semicuantitativo (SUV), no han mostrado esta capacidad predictiva, por lo cual es recomendable su empleo en este proceso de evaluación como criterio complementario al análisis visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://surveillance.cancer.gov/statistics>)and(http://seer.cancer.gov/fatstats/hm/inc_colorect.html).
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33.
3. Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:741.
4. Staszewski J, Haenszel W. Cancer mortality among the Polish-born in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1965; 35:291.
5. Kune S, Kune GA, Watson L. The Melbourne colorectal cancer study: incidence findings by age, sex, site, migrants and religion. *Int J Epidemiol* 1986; 15:483.
6. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48:6.
7. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80:193.
8. Obrand DI, Gordon PH. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85:246.
9. Fleshner P, Slater G, Aufses AH Jr. Age and sex distribution of patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:107.
10. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1669.
11. Burt RW, Bishop DT, Cannon LA, et al. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985; 312:1540.
12. Martínez ME, Giovannucci E, Spiegleman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA: Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:948-955.
13. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegleman DL, Giovannucci EL: Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-age US men. *Causes Control* 2000; 11:579-88.
14. McKeown-Eyssen GE, Toronto Polyp Prevention Group: Insulin resistance and the risk of colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:235.
15. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al: Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1147-1154.
16. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:483.

17. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998; 148:761.
18. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664.
19. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:516S.
20. Caderni G, Palli D, Lancioni L, et al. Dietary determinants of colorectal proliferation in the normal mucosa of subjects with previous colon adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:219.
21. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916.
22. Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993; 73:13.
23. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8:215.
24. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340:169.
25. Planck M, Anderson H, Bladstrom A, Moller T, Wenngren E, Olsson H: Increased cancer risk in offspring of women with colorectal carcinoma: A Swedish register-based cohort study. *Cancer* 2000; 89:741-749.
26. Potter JD: Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:127.
27. Willett WC: Diet and cancer. One view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:3-8.
28. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: A randomized double blinded placebo controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1307.
29. Bergsma-Kadijk JA, Van't Veer P, Kampman E, Burema J: Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology* 1996; 7: 590-597.
30. Martínez ME, Willett WC: Calcium, vitamin D, and colorectal cancer. A review of epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:163-168.
31. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:915.

32. Seitz HK, Simanowski UA, Garzon FT, et al. Possible role of acetaldehyde in ethanol-related rectal cocarcinogenesis in the rat. *Gastroenterology* 1990; 98:406.
33. Kikendall JW, Bowen PE, Burgess MB, et al. Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology* 1989; 97:660.
34. Rosenberg L, Werler MM, Palmer JR, et al. The risks of cancers of the colon and rectum in relation to coffee consumption. *Am J Epidemiol* 1989; 130:895.
35. Hartman TJ, Tangrea JA, Pietinen P, et al. Tea and coffee consumption and risk of colon and rectal cancer in middle-aged Finnish men. *Nutr Cancer* 1998; 31:41.
36. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121:241.
37. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333:609.
38. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1593.
39. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998; 82:2326.
40. Volgestein B, Feron E, Hamilton S, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525-532.
41. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancer. *Science* 1990; 247:49-56.
42. Fearon E, Volgestein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-767.
43. Lengauer C, Kinzler KW, Volgestein B: Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997; 386:623-627.
44. Bodmer WR, Bailey DJ, Bodmer J, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328:614-616.
45. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17:79.
46. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75:951.
47. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331:1694.
48. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839.

49. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colorectal cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-92.
50. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991 May;34(5):424-5.
51. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1453
52. Burt RW. Colon Cancer Screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-53.
53. Brown SR, Finan PJ, Hall NR, Bishop DT: Incidence of DNA replication errors in patients with multiple primary cancers. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:765.
54. Haigies KM, Caya JG, Reichelderfer M, Dove WF: Intestinal adenomas can develop with a stable karyotype and stable microsatellites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8927-31.
55. Mann B, Gelos M, Siedow A, et al: Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1603-1608.
56. Keino-Masu K, Masu M, Itinck L, et al. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a natriin receptor. *Cell* 1996; 87:175-185.
57. Miyaki M, Iijima T, Komishi M, et al: Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastases. *Oncogene* 1999; 18:3098-3103.
58. Hamamoto T, Beppa H, Okada H, et al. Compound disruption of Smad2 accelerated malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62:5955-61.
59. Dietrich WF, Lander ES, Smith JS, et al. Genetic identification of Mom-1, a major modifier locus affecting Min-induced intestinal neoplasia in the mouse. *Cell* 1993; 75:631-639.
60. Hawkins NJ, Bariol C, Ward RL: The serrated neoplasia pathway. *Pathology* 2002; 34:548-555.
61. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Deggett BA: Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123:862-876.
62. Chan TL, Zhao W, Cancer Genome Project, Leung SY, Yuen ST: BRAF&KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenoma. *Cancer Res* 2003; 63:4878-4881.
63. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993; 13:355.

64. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.
65. William F.R, Nader H, Philip D, Alfred M.C. "Cáncer de Recto". En: *Oncología Clínica*. 3ªed. Elsevier España, 2005.1943-1965.
66. Bailey HR, et al: Local excision of carcinoma of the rectum for cure. *Surgery* 1992; 111(5):555-561.
67. Taylor RH, Hay JH, Larsson SN: Transanal local excision of selected low rectal cancer. *Am J Surg* 1998; 175(5):360-363.
68. Compton CC. *Surgical pathology of colorectal cancer*. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247.
69. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1196.
70. American Joint Committee on Cancer. *Colon and rectum*. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2002:113.
71. Astler VB, Collier FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954:139-846.
72. Mac Donald JS: Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:202-219.
73. Glaser F, Schlag P, Herfarth C: Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77(8):883-887.
74. Solomon MJ, McLeod RS: Endoluminal transrectal ultrasonography: Accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(2):200-205.
75. Kim NK, et al: Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(6):770-775.
76. Durdey P, Williams NS: Pre-operative evaluation of patients with low rectal carcinoma. *World J Surg* 1992; 16 (3):430-436.
77. Haggit R, et al: Prognostic Factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328.
78. Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology*, 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996, pp 754-799.
79. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979.

80. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance [Discussion]. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:143; 154.
81. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2896.
82. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:55.
83. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg E.K, Van de Velde CJH, Krieken JHJM. Circumferencial margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:350-7.
84. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1189.
85. De Bruine AP, Wiggers T, Beek C, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. *Int J Cancer* 1993; 54:765.
86. Palma P, Freudenberg S, Samel S, Post S. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. *Colorectal Dis.* 2004 Sep; 6(5):350-5.
87. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 43 (8): 1064-1071; 2000.
88. Palma P, Horisberger K, Joos A, Rothenhoefer S, Willeke F, Post S. Local Escisión of Early Rectal Cancer: Is Transanal Endoscopic Microsurgery an Alternative to Radical Surgery. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 Mar; 101(3):172-8.
89. Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum.* 2006 Oct;49(10):1492-506; discussion 1500-5.
90. Head RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excisión for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479-1482.
91. Havenga K, et al. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182(6):495-502.
92. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181:335.

93. Kapiteijn E, Marijne CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638.
94. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21; 351(17):1731-40.
95. De Haas-Kock DF, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(6):781-785.
96. Ng IO, et al. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993; 71(6):1972-1976.
97. Hanna NN, et al. Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4):506-512.
98. Pikarsky AJ, et al. Laparoscopic total mesorectal excision. *Surg Endosc* 2002; 16(4):558-562.
99. Scheidbach H, et al: Laparoscopic abdominoperineal resection and anterior resection with curative intent for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2002; 16(1):7-13.
100. Williams NS: The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br JSurg* 1984;71(8):575-581.
101. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T: Distal spread of retal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76(3):388-392.
102. Vernava AM3rd, et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175(4):333-336.
103. Rider WD, et al. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: Report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977; 20(4):335-338.
104. Stearns MW Jr, et al. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138(4):584-586.
105. Higgins GA, et al. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cáncer* 1986; 58(2):352-359.
106. Gerard A, et al. preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606-614

107. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980.
108. Camma C, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284(8):1008-1015.
109. Chen ET, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30(1):169-175.
110. Janjan NA, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51(2):153-160.
111. Kaminsky-Forrett MC, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5):935-941.
112. Mohiuddin M, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4):1075-1080.
113. Onaitis MW, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(10):801-806.
114. Ahmad NR, MarksG, Mohiuddin M: High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(4):773-778.
115. Mohiuddin M, et al: Reirradiation for rectal cancer and surgical resection after ultra high doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(5):1159-1163.
116. Mohiuddin M, et al: Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):883-888.
117. Frykholm G, GlimeliusB, Pahlman L: Preoperative irradiation with and without chemotherapy (MLF) in the treatment of primarily nonresectable adenocarcinoma of the rectum. Results from two consecutive studies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(11):1535-1541.
118. Minsky BD, et al. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(6):1409-1416.
119. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM, et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:888.

120. Pahlman L, Glimelius B: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211(2):187-195.
121. Lee JH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II or III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: A preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1751-1758.
122. Francois Y, et al: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer. The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2396.
123. Cummings BJ, et al. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26(1):30-36.
124. Holyoke ED: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312(23):1465-1472.
125. Douglass HO Jr, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315 (20).
126. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444-1450.
127. Wolmark N, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project Protocol r-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(5):388-396.
128. O'Connell MJ, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331(8):502-507.
129. Tepper JE, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1744-1750.
130. Rodel C, Anorld D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2008;70(4)1081-1086.
131. August DA, ottow RT, Sugarbaker PH: Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3(4):303-324.
132. Saltz L, Raben D, Minsky BD, et al. Rectal cancer: presentation with metastatic and locally advanced disease. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. *Radiology* 2000;[Suppl 215]:1491.

133. Matheme H, et al: Prognosis after surgery in patients with incurable rectal cáncer: A population-based study. *BrJ Surg* 1996; 83(8):1116-1120.
134. Assersohn L, et al: Influence of metastatic site as an additional predictor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *Br j Cancer* 1999; 79(11-12):1800-1805.
135. Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. In: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. *PET en Oncología*. First ed. Madrid: Nova Sidonia; 2002. p 7–31.
136. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001; 11:1968-74.
137. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42(suppl 5):1S–93S.
138. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1456–1461.
139. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004.
140. Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(16):9226-33.
141. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41(4):661-81.
142. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955; 15:105-8.
143. Haberkorn U, Ziegler SI, Oberdorfer F, Trojan H, Haag D, Peschke P, et al. FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl Med Biol* 1994; 21(6):827-34.
144. Zierler K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol* 1999; 276:E409-26.
145. Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro- 2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture *Cancer Res* 1999;59(18):4709-14.
146. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun* 1998;19(2):97-105. Haberkorn U, Strauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med*. 1991; 32:1485–1490.

147. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, Garcia Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:41-60.
148. Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Precision of repeated quantitative FDG-PET scans in patients with untreated lung cancer (Abstract). *J Nucl Med*. 1994; 35:75P.
149. Kenneth RZ, Richard LW. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993; 189:847–850.
150. Kim CK, Gupta NC, and Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med*. 1994; 35:164–167.
151. Kim CK, Gupta NC. Dependency of standardized uptake values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction. *Nucl Med Commun* 1996; 17:890-4.
152. Keyes JW. SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-9.
153. Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluoro-deoxyglucose utilization: a re-examination. *J Nucl Med* 1996; 37: 394-9.
154. Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med* 1992; 33:1972-80.
155. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in Sarcoidosis. *J Nucl Med* 1994; 35(10):1647-9.
156. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, et al. Ringlike uptake of [¹⁸] FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14(3):486-7.
157. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1994;21:57-81
158. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. “Uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸F-FDG”. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2005.
159. Yonakura Y, Benua RS, Brill AB, Som P, Yeh SDJ, Kemeny NE, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose in liver metastases from colon cancer. *J Nucl Med* 1982; 23:1133-1137.

160. Quentmeier A, Schlag P, Smok M. Reoperation for recurrence of adenocarcinoma colorectal: the importance of early diagnosis for respectability and survival. *Eur J Surg Oncol.*1990; 16:319-25.
161. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole body FDG-PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41:1177-89.
162. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:1758-65.
163. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol.*1996; 23:737-43.
164. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg.*1998; 208:606-14.
165. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer.* 1990; 66:49-55.
166. Llamas-Elvira JM, Rodríguez Fernández A, Gutiérrez-Sainz J, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34:859-67.
167. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999; 40:591-603.
168. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med.*2001; 42:989-92.
169. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison with conventional of 18F-FDG and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44:1797-803.
170. Findlay M, Young H, Dunningham D, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomograph in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *Journal of Clinical Oncology.* 1996; 14:700-8.
171. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, StraussLG, Stremmel W. 18F-labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognoses of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. *Cancer* 1998; 83:245-53.

172. Price P, Jones T. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology concerted Action and the EORTC PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1995; 31:1924-7.
173. Anderson GS. FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin Nucl Med*. 2003; 28:192-7.
174. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1027-1038, 1999.
175. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 45:895-903, 2002.
176. Guillem JG, Moore T, Akhurst T. Sequential FDG-PET imaging for detecting subclinical rectal cancer response to preoperative combined modality therapy. *J Am Coll Surg* 2004; 199:1-7.
177. Calvo FA, Domper M, Matute R, et al. 18FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:528-535.
178. Capirci C, Rampin L, Erba PA, et al. Sequential FDG-PET/CT reliability predicts response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1583-1593.
179. Kalf V, Duong C, Drummond EG, et al. Findings on 18F-FDG PET scans after neoadjuvant chemoradiation provides prognostic stratification in patients with locally advanced rectal carcinoma subsequently treated by radical surgery. *J Nucl Med* 2006; 47:14-22.
180. Konski A, Li T, Sigurdson E, et al. Use of molecular imaging to predict clinical outcome in patients with rectal cancer after preoperative chemotherapy and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:55-59.
181. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumour response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2006; 47:1241-1248.
182. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiation therapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.

183. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorect Dis* (1997) 12: 19–23
184. Hiotis SP, Webwe SM, Cohen AM, et al: Assesing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: An analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 194:131-136, 2002.
185. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:722–728.
186. Rau B, Hunerbein M, Barth C, et al. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc*. 1999; 13:980–984.
187. Hoffmann KT, Rau B, Wust P, et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:386–392.
188. Oku S, Nakagawa K, Momose T, et al. FDG-PET after radiotherapy is a good prognostic indicator of rectal cancer. *Ann Nucl Med* 2002; 16:409–416
189. Wieder H, Ott K, Zimmermann F, et al. PET imaging with [11C]methyl L-methionine for therapy monitoring in patients with rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:789–796
190. Schiepers C, Haustermans K, Geboes K, et al. The effect of preoperative radiation therapy on glucose utilization and cell kinetics in patients with primary rectal carcinoma. *Cancer* 1999; 85:803–811.
191. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:18–24.
192. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004; 58:451–457.
193. Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001; 233:300–309.
194. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *AnnOncol* 2002; 13:361–368.

195. Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, et al. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 1438–1444.
196. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3058–3065.
197. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1676–1688.
198. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1689–1695.
199. Koike I, Ohmura M, Hata M, et al. FDG-PET scanning after radiation can predict tumor regrowth three months later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1231–1238.
200. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1992; 10:79–84.
201. Rodel C, Grabenbauer GG, Schick C, Papadopoulos T, Hohenberger W, Sauer R. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2000; 176:161–167.
202. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:1731–1740.
203. Madoff RD, Dykes SL. What's new in colon and rectal surgery? *J Am Coll Surg*. 2004;198:91–104
204. Janjan NA, Crane CN, Feig BW. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:713–718
205. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:289–295
206. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 32:1025–1029
207. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240:711–8.

208. Cáncer Colorrectal. Consejería de Salud. S-516-2004
209. Matthews DE, Vernon VT. *Estadística Médica: Aplicación e interpretación*. Salvat Editores.1988.
210. EORTC Radiotherapy Group: Phase III Randomized Study of preoperative Radiotherapy withor without 5FU combined with leucovorin and/or postoperative 5FU in patients with resectable adenocarcinoma of the rectum, EORTC-22921, Clinical Trial
211. Hyams, Mamounas, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of NSABP R-03. *Dis Colon Rectum* 40(2):131-9, 1997
212. Capirci C, Rubello D, Pasini F, et al. The role of dual time combined 18-fluorideoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2009;74(5)1461-1469.
213. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:21-25.
214. Konski A, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Can molecular imaging predict response to preoperative chemoradiation in patients with rectal cancer? A Fox Chase Center prospective experience. *Semin Oncol* 2005; 32(Suppl. 9):S63–S67.
215. Kalf V, Ware R, Heriot A, et al. Radiation changes do not interfere with postchemoradiation restaging of patients with rectal cancer by FDG PET/TAC before curative surgical therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008
216. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 47:279-286, 2004.
217. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Long-term prognosticvalue of [18F]FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *Am J Roengenol* 2006;187:W202–W208.
218. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, et al. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1627–1634
219. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34:209-23.

220. Mamede M, El Fakhri G, Abreu-e-Lima P, et al. Pre-operative estimation of esophageal tumour metabolic length in FDG-PET images with surgical pathology confirmation. *Ann Nucl Med* 2007; 10:553–562.
221. Wieder HA, Geinitz H, Rosenberg R, et al. PET imaging with [(18)F]30-deoxy-30-fluorothymidine for prediction of response to neoadjuvant treatment in patients with rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:878–883.
222. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorideoxyglucose positron emission tomography and computer tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:961-969.
223. Young.H, Baum R, Cremerius.U,et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations. *Eur J Cancer*,1999; 35(13):1773-1782
224. Amthauer H, Denecke T, Rau B, et al. Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: Correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:811-819.

