

# CAPÍTULO 11

## Estadificación del carcinoma del recto post-neoadyuvancia

Después de la neoadyuvancia los estudios por imágenes pueden mostrar una reducción en el tamaño tumoral (downsizing) o en el estadio T de la lesión (downstaging) o una remisión tumoral completa.

Los problemas actuales del diagnóstico se deben a limitaciones en la capacidad para evaluar la respuesta tumoral a la radio y quimioterapia, usando Ultrasonido, Resonancia Magnética o Tomografía Computada.<sup>1</sup>

En forma genérica podría decirse que la respuesta clínica es completa cuando “el tumor no se ve ni se palpa digitalmente”. Hay hallazgos endoscópicos, que reafirman éste concepto y que pueden describirse como positivos y otros que caracterizan la poca efectividad de la neo-adyuvancia y que se rotulan como negativos.

### Hallazgos positivos:

1. Color blanquecino de la mucosa donde asentaba el tumor.
2. Presencia de pequeñas telanectasias en la misma localización.
3. Leve pérdida de los pliegues de la mucosa.

### Hallazgos negativos:

1. Úlcera profunda con o sin centro necrótico.
2. Úlcera superficial o irregularidad de la mucosa.
3. Nódulo palpable en la zona donde asentaba el tumor, incluso en presencia de mucosa indemne.
4. Estenosis significativa que impida el paso del rectoscopio.

### Objetivos de los estudios por imágenes post-neoadyuvancia

1. Reevaluar el tumor
2. Determinar el grado de respuesta al tratamiento
3. Ayudar a planificar el tipo de intervención
4. Establecer la extensión de la resección quirúrgica

### ROL DE LA ECOGRAFÍA ENDO-RECTAL

Por convención, la estadificación postoperatoria de un carcinoma rectal post-neoadyuvancia “refleja el grado tumoral presente en la pieza de resección y no se usa para explicar la propagación del tumor antes del tratamiento”.<sup>2</sup> En realidad no se realiza una re-estadifi-

cación tumoral. Sólo se cuantifica la reducción del tumor, lo que de acuerdo a sus límites, posibilitará una terapéutica con conservación esfinteriana.

Murad-Regadas y col.<sup>3,4</sup> han insistido en la medición, que posibilita la Ecografía 3D, de la distancia entre el borde inferior del tumor y el extremo proximal del EAI, y sus implicancias en la terapéutica quirúrgica. Con ésta metodología, en la evaluación post-neoadyuvancia, un margen de 2 o más cm., desde esos límites, permite planear cirugías no amputativas. Esto lo han demostrado en la evaluación imagenológica que se correlacionó con la anatomía patológica postoperatoria. La respuesta patológica completa mostrada por la ecografía 3D fue también confirmada por la histopatología y ello ocurre porque técnicamente la alta frecuencia (16 MHz) usada por éste método produce imágenes con alta resolución espacial que, “hace posible diferenciar lesiones residuales de tejido inflamatorio e identificar todas las capas de la pared rectal en el sitio previamente ocupado por el tumor”.<sup>3</sup>

El grupo de Arias y col. (Farina P, Arias J, Gutierrez A. y col. Evaluación de la ecografía 360° en 3D para predecir la respuesta a la neoadyuvancia en cáncer del recto. Presentación oral en la XVI Reunión Nacional de la Fundación de la Asociación Española de Coloproctología, 9 al 11 de mayo 2011, Sevilla, España) evaluaron la utilidad de la Ecografía 360° tridimensional como predictor de la respuesta clínica y patológica en carcinomas del recto (Fig. 1) a los que se realizó neoadyuvancia. Propusieron una clasificación de acuerdo a la respuesta ecográfica según el tamaño de reducción de la masa tumoral. La misma se la divide en 5 grados y se expone a continuación:

**Grado 1:** Respuesta ecográfica completa: reducción total de la masa tumoral (anatomía normal) (Fig. 2)

**Grado 2:** Respuesta ecográfica casi completa: reducción de la masa tumoral > de un 80%

**Grado 3:** Respuesta ecográfica moderada : reducción de la masa tumoral entre 50 y 80% (Fig. 3)

**Grado 4:** Respuesta ecográfica leve : reducción de la masa tumoral entre el 20 y 50%

**Grado 5:** Respuesta ecográfica nula: reducción por debajo del 20%

Los parámetros para estadificar los ganglios como positivos fueron:

1. Presencia de nódulos hipoeoicos
2. Bordes bien definidos



Figura 1: Tumor rectal pre-neoadyuvancia



Figura 2: Respuesta completa post neoadyuvancia (grado 1)



Figura 3: respuesta parcial post neoadyuvancia (grado 3)

3. Bordes redondeados
4. Tamaño de > de 3 mm

La sensibilidad y especificidad en la evaluación del uT y del uN fue del 68.3% y 82.3%; y del 76.6% y 80.2% respectivamente.

En un trabajo reciente<sup>5</sup> la precisión diagnóstica post-neoadyuvancia, para la estadificación T disminuyó de 86 a 72% pero la estadificación N mostró una leve mejoría yendo de 71 a 80% y la ultrasonografía (así como la TC y la RMN) tuvo diagnóstico correcto sólo en el 50% de los pacientes post-neoadyuvancia, para predecir un estadio ToNo. La disminución en la predicción diagnóstica, está dada por:

1. Edema post-radioterapia
2. Inflamación peritumoral
3. Fibrosis
4. Necrosis del tumor

Por consiguiente puede haber tanto infraestadificación por la presencia de nidos tumorales viables en el seno de áreas fibróticas imposibles de identificar en pruebas de imágenes, como sobreestadificación por la estimación como tumor de zonas de fibrosis.

### ¿Cómo debería hacerse la estadificación post-neoadyuvancia?

Se siguen las mismas pautas de la estadificación pre-tratamiento, utilizando fundamentalmente el examen físico, el laboratorio y las imágenes.

1. Examen digital
2. Endoscopia rígida y flexible
3. CEA
4. Ultrasonografía y Resonancia Magnética de alta resolución
5. Resonancia Magnética con técnica de difusión
6. PET/TC

Para mejorar el diagnóstico, posiblemente sea necesario realizar una combinación de imágenes estructurales (CT, RMN y US) e imágenes funcionales (PET)<sup>4,6</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sauer R., Becker H., Hohenberg W. y col. German rectal cancer study group: preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740
2. Chapuis PH., Chan C. y Dent OF. Clinicopathological staging of colorectal cancer: evolution and consensus- an Australian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:58-64
3. Murad-Regadas SM., Regadas SF., Rodrigues LV. y col. Role of the three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: preliminary results. *Surg Endosc* DOI 10.1007/s00464-008-0150-3
4. Murad-Regadas SM., Regadas SF., Rodrigues LV. y col. Criteria for three-dimensional anorectal ultrasound assessment of response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Colorectal Disease* 2010;13:1344-1352
5. Maor Y., Nadler M., Barshak I. y col. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:454-458
6. Swartling T., Kålebo P., Derwinger K. y col. Etapa y tamaño usando imágenes de resonancia magnética y la ecografía en pacientes con cáncer del recto tratados con neoadyuvancia. *Mundial J Gastroenterol* 2013;19:3263-3271

## ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La disminución de la estadificación (“downstaging”) ha sido considerada como un marcador de la radiosensibilidad tumoral. Por eso la comparación con las imágenes pre-tratamiento es esencial porque es difícil visualizar la zona tumoral en los pacientes con buena respuesta al tratamiento

### Interpretación de las imágenes post-neoadyuvancia

Hay tres opciones:

1. Áreas de fibrosis que aparecen con señales de intensidad muy baja (Fig. 4).
2. Tumor residual con señales intermedias (similar a la imagen basal pre-tratamiento) (Fig. 5).
3. Lagos de mucina (como respuesta tumoral coloide) con señales de muy alta intensidad (Fig. 6).

Es necesario destacar que un pool de mucina acelular en especímenes de pacientes que recibieron neoadyuvancia, representan un tumor completamente erradicado y no se usa para asignar pT o conteo como ganglios positivos.

### Grado histopatológico de respuesta tumoral

La radioterapia modifica el aspecto macro y microscópico del tumor.

Los cambios incluyen:

1. Fibrosis marcada, con o sin reemplazo de células neoplásicas por células inflamatorias
2. Posible producción de lagos de mucina

El grado de respuesta tumoral a la radioterapia se evalúa describiendo:

1. Profundidad de diseminación local (ypT)
2. Estadío ganglionar (ypN)
3. Grado de regresión tumoral (Las imágenes se detallan en el capítulo respectivo)

Hay varias clasificaciones (Mandard, Dworak, Ryan, etc. que se explicitan en otra sección de éste Relato)

### Tiempo apropiado de reestadificación

Cuando se re-estadifica un tumor irradiado, en un período corto después de finalizada la neoadyuvancia, puede haber estadificaciones incorrectas por la falta de discriminación, al comienzo, entre el tumor residual y los cambios inflamatorios post-irradiación. Ello se mostró en un trabajo reciente<sup>1</sup> donde la correlación entre las imágenes y la histopatología para la estadificación T, fue del 88% cuando la RMN se reali-

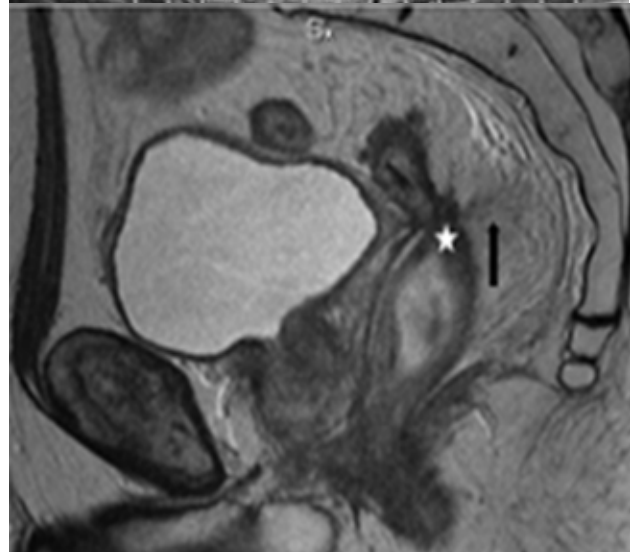
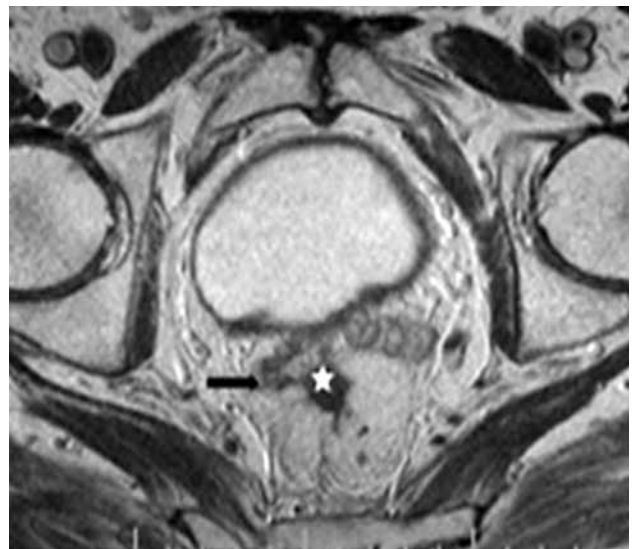


Figura 4: RM AR, secuencias axial y sagital T2. Fibrosis de la pared rectal con disminución de su luz (estrella) y retracción de vesículas seminales y mesorecto (flechas negras).

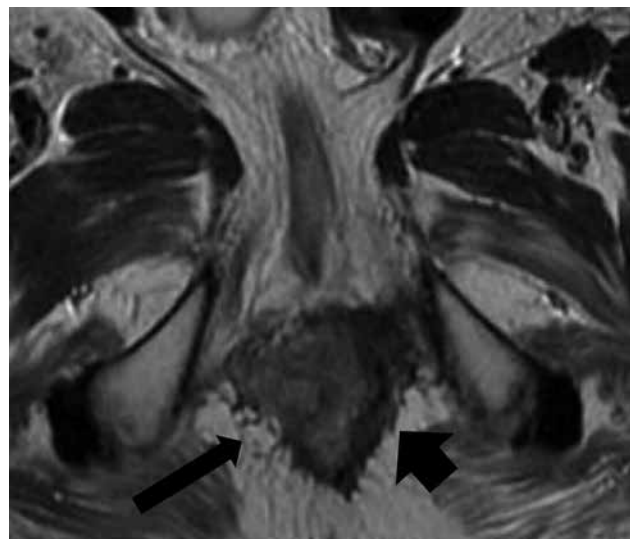


Figura 5: RM AR, secuencia axial T2. Señal gris intermedia correspondiente a persistencia tumoral (flecha larga) frente a áreas de fibrosis (flecha corta).

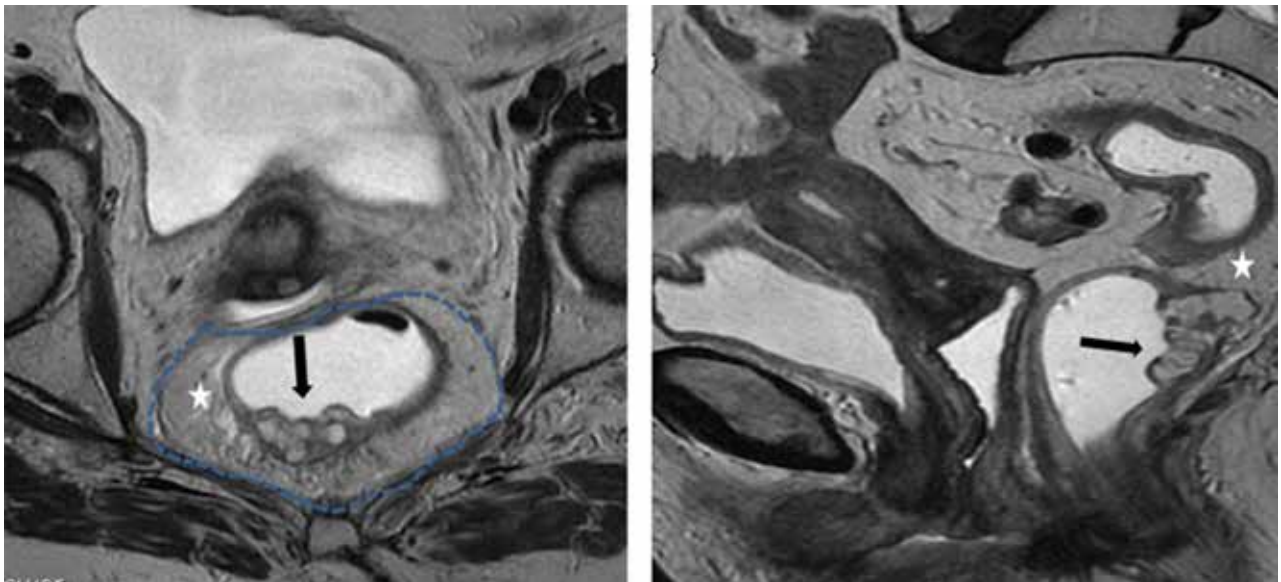


Figura 6: RM AR, secuencias axial y sagital T2. Áreas de mucina, hiperintensas (flechas negras), mesorecto (estrella), fascia mesorectal (línea de puntos).

zó entre 11 y 12 semanas post neoadyuvancia comparada con el 59% de coincidencia cuando las imágenes

se hicieron a las 6 semanas post-tratamiento.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Johnston DF, Lawrence KM., Sizer BF. y col. Locally advanced rectal cancer: histopathological correlation and predictive accuracy

of serial RMN after neoadjuvant chemotherapy.Br J Radiol 2009;82:332-336

**ESTADIFICACIÓN CON RMN CON TÉCNICA DE DIFUSIÓN (DWI)**

La DWI (imagen de difusión ponderada, por su sigla en inglés) es una técnica de imagen funcional de RMN que usa las diferencias de movimiento de los protones del agua extracelular (movimiento Browniano) para diferenciar los tejidos según el grado de celularidad, como respuesta a una energía térmica. Depende de la arquitectura, densidad e integridad de las membranas celulares, así como de la vascularización.

En tejidos con celularidad normal, los movimientos

de protones son relativamente libres, lo que condiciona una disminución de la señal con la DWI.

Por el contrario, en tejidos con hiper celularidad (tumores) la difusión del agua está limitada y como resultado se obtiene una elevada y persistente señal en la DWI.

Durante la adquisición de las imágenes se utiliza un parámetro llamado valor b que se expresa en  $\text{seg}/\text{mm}^2$  y mide el movimiento de las moléculas reflejando el aumento o la caída de la señal en las imágenes.

Con las imágenes obtenidas se realiza un análisis cuantitativo y cualitativo en la estación de traba-

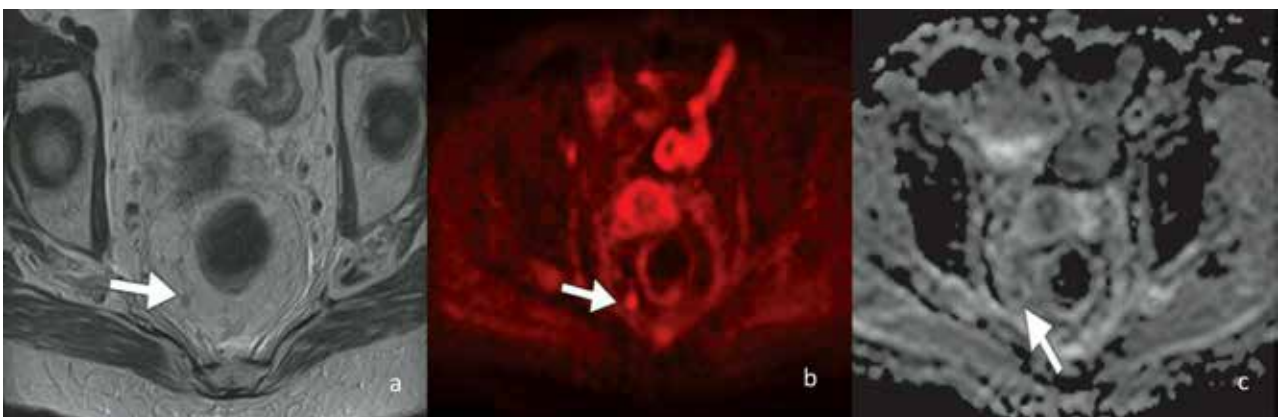


Figura 7: (a) Secuencia morfológica de alta resolución axial T2 . Ganglio mesorrectal (flecha). (b) Secuencia de difusión el ganglio restringe su señal o brilla. (c) En la estación de trabajo se procesa el mapa ADC y éste muestra caída de su señal

jo (Fig. 7 A, B, C).

**Análisis cualitativo:** se analizan las imágenes en escala de grises.

**Análisis cuantitativo:** el valor de la difusión del agua en los tejidos es medido por el coeficiente de difusión aparente (ADC por su sigla en inglés). La reducción del ADC refleja el estándar histológico de mayor densidad celular, lo que inhibe el movimiento efectivo del agua, restringe la difusión y causa caída de la señal.

Una adenopatía metastásica brilla en la secuencia de difusión con caída en el mapa de ADC. Se utiliza un umbral de 1,0 a 1,38 x 10<sup>-3</sup> sec/mm<sup>2</sup> con una sensibilidad y especificidad mayor al 90% para diferenciarlos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dzik-Jurasz A., Domening C., George M. y col. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet* 2002;360:307-308
2. Barbaro B., Vitale R., Vecchio FM. y col. Restaging locally advanced rectal cancer with MR imaging after chemoradiation therapy. *Radiographics* 2010;30:699-716
3. Hein PA., Kremser C., Judmaier W. y col. Diffusion-weighted

La DWI es una alternativa a la FDG-PET. En el recto permite el diagnóstico diferencial entre tejido neoplásico y tejido normal y además también posibilita detectar pequeños tumores. Sin embargo, la consideración más importante es definir cuán fiable es el método para evaluar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. Los resultados preliminares para ésta re-estadificación, afirman ésta posibilidad.<sup>1-3</sup>

Los cambios en el ADC tienen correlación con:

1. Desarrollo de fibrosis intratumoral post-neoadyuvancia<sup>2</sup>
2. Muerte celular por apoptosis, histológicamente probada<sup>4</sup>
3. Reducción del tamaño tumoral<sup>1</sup>

magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol* 2003;45:214-222

4. Chinnaiyan AM., Prasad U., Shankar S. y col. A combined effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1754-1759

#### ESTADIFICACIÓN CON PET/TC

Las imágenes convencionales morfológicas para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia tienen, como se refirió antes, limitaciones por la necrosis, fibrosis y edema.

Una alternativa es la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con fluor-2-desoxi D- glucosa (FDG-PET) combinada con TC (FDG-PET/TC) que permite obtener resultados más eficaces en la detección de recidivas locales en pacientes con cirugías sin quimiorradioterapia o con ellas.<sup>1-3</sup> Este examen debe rea-

lizarse en una etapa alejada de la irradiación para evitar el riesgo de los falsos positivos relacionados con la radioterapia.<sup>1</sup>

El PET, no sólo puede visualizar la recidiva local, sino también las metástasis alejadas, especialmente las hepáticas.<sup>4</sup> También hay trabajos que refieren<sup>5-6</sup> que la evaluación de la respuesta metabólica con FDG-PET permite predecir resultados a largo plazo demostrado por la reducción tumoral del SUV (valor de captación estandarizada de la glucosa).

En otro apartado de éste Relato se desarrollan los conceptos y aplicaciones del PET.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Even-Sapir E., Parag Y., Lerman H. y col. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after Abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004;323:815
2. Fukunaga H., Sekimoto M., Ikeda M. y col. Fusion of image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:561
3. Moore HG., Akhurst T., Larson SM. y col. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg* 2003;197-22

4. Chessin DB., Kiran RP., Akhurst T. y col. The emerging role of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of primary and recurrent rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2005;201-948
5. Kalf V., Duong C., Drummond EG. y col. Findings on 18 F-FDG/PET scan after neoadjuvant chemoradiation provides prognostic stratification in patients with locally advanced rectal cancer subsequently treated by radical surgery. *J Nucl Med* 2006;47:14-22
6. Capirci C., Rubello D., Chiericheti F. y col. Long term prognostic value of 18 FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *Am J Roentgenol* 2006;187:W202-8

#### RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES

1. La re-estadificación sigue las mismas pautas que la estadificación primaria (examen físico, imágenes y laboratorio).

2. La estadificación post-neoadyuvancia tiene limitaciones por los cambios histológicos producidos (necrosis, fibrosis y edema).

3. El tiempo apropiado de re-estadificación es cuando los cambios inflamatorios son mínimos o no existen (alrededor de 12 semanas post-irradiación).
4. El diagnóstico se mejora combinando imágenes estructurales (TC, RMN, ECO) e imágenes funcionales (PET).
5. La disminución de la estadificación ("downstaging") es un marcador de la radiosensibilidad tumoral.

## GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL (GRT)

La neoadyuvancia es actualmente un tratamiento estándar para el carcinoma colo-rectal localmente avanzado (T3-T4 y N positivo). La respuesta histológica a ésta terapéutica se denomina "grado de respuesta o regresión tumoral" (TRG por su sigla en inglés).

Esa respuesta tumoral puede ser significativa, con disminución de la estadificación previa (downstaging).<sup>1</sup>

Obviamente el pronóstico es mejor sino se hallan restos de tumor en el recto resecado luego de la irradiación, o si la presencia de tumor residual es mínima (downsizing)<sup>2</sup> y ese pronóstico según el grado de regresión, tiene correlación con la supervivencia.<sup>3,4,5</sup>

Ello hace que la evaluación anátomo-patológica sea esencial no sólo para ver el GRT sino también para planificar tratamientos adicionales y para establecer pautas pronósticas.<sup>6</sup>

Hay varios sistemas de estadificación para evaluar la regresión tumoral. Todos evalúan el tumor primario y no se incluyen en el examen los ganglios linfáticos metastásicos. La presencia de lagos de mucina, en los rectos irradiados, se consideran como completa erradicación tumoral y no se usa para asignar un estadio pT o para recuento de ganglios linfáticos.

La respuesta tumoral a la neoadyuvancia o regresión tumoral se traduce en una reducción del volumen tumoral que conduce frecuentemente a una reducción del estadio T (de T3 a T2, de T3 a T1) y del estadio N (N+ a N-). Pero la reducción del estadio T es la disminución de la invasión tumoral en la pared del recto y por lo tanto regresión tumoral no es reducción de estadio T, confusión que a veces ocurre.

Es importante destacar, que aún sin tumor residual en la pared rectal, puede haber restos neoplásicos en los ganglios.

Por ello deben hacerse algunas consideraciones:

1. El volumen tumoral puede quedar reducido a unos pocos nidos de células malignas residuales y el estadio T no modificarse

2. Puede haber una reducción del estadio T preoperatorio sin una retracción tumoral marcada
3. Sólo el grado de regresión tumoral es análogo a la reducción del estadio T cuando hay una respuesta tumoral completa, ya que la misma lleva a un ypT0 (no hay tumor)
4. Solo ante la respuesta tumoral completa deben constatar la ausencia de metástasis ganglionares

La estadificación de la regresión tumoral a través de la histología se realiza registrando la proporción de tumor residual y la reacción inflamatoria y fibrótica que rodea a los nidos tumorales. Es oportuno destacar que si macroscópicamente hay tumor residual en un recto irradiado, el patólogo debe tomar tacos con la misma metodología que en un tumor no irradiado. Si no hay tumor residual macroscópico se incluye toda la pieza y si microscópicamente no se halla tumor, se realiza desgaste en tres niveles de los tacos. Si esta evaluación es negativa se considera regresión completa. Se han propuesto varias clasificaciones y de acuerdo a la ecuación tumor/fibrosis se establece una escala numérica en grados. Hay clasificaciones de 5 grados (Mandard, Dworak) y otras de 4 grados (Ryan), ésta última sostenida por el Colegio Americano de Patólogos.

## CAMBIOS MICROSCÓPICOS EN LA PARED RECTAL

La respuesta al tratamiento neoadyuvante puede causar una regresión tumoral significativa, incluso con desaparición completa del carcinoma y su reemplazo por tejido fibroso o inflamatorio.

Pueden observarse macrófagos con hemosiderina y mucus. También puede objetivarse lo que se llama respuesta coloide o lagos de mucina. Es necesario enfatizar que esas imágenes no deben confundirse con un carcinoma coloide. Sin embargo, hay que insistir que esos lagos de mucina no deben considerarse un tumor residual, pero hay que evaluar con exactitud la ausencia de células tumorales viables.

Una eosinofilia marcada y a menudo asociada con atipias nucleares, son signos histológicos de tumor recurrente post-irradiación.

## CAMBIOS MICROSCÓPICOS EN LOS GANGLIOS

Los cambios fibróticos vistos en el tumor primario tratado con neoadyuvancia, también pueden objetivarse en los ganglios linfáticos.

Se pueden observar nódulos fibróticos con escasas

células linfáticas o cambios fibróticos focales y mucina. Hay que descartar pequeños focos de metástasis residuales dentro de la fibrosis antes de afirmar la esterilización del ganglio por efectos de la radioterapia.

### MANDARD MODIFICADA<sup>7</sup>

La gradación histológica de ésta clasificación y su homóloga de Dworak, se muestran en las figuras 8, 9, 10, 11 y 12.

### CLASIFICACIÓN DE

Grado de regresión tumoral	Descripción
Grado 1	Ausencia de tumor residual y fibrosis extendida a través de diferentes capas de la pared rectal
Grado 2	Células tumorales residuales poco frecuentes dispersas a lo largo de la fibrosis
Grado 3	Incremento del número de células tumorales residuales viables pero con predominio de fibrosis
Grado 4	Tumor residual que supera la fibrosis
Grado 5	Ausencia de regresión tumoral

### CLASIFICACIÓN DE DWORAK Y COL.<sup>8</sup>

Grado de regresión tumoral	Descripción
Grado 0	Sin regresión tumoral
Grado 1	Masa tumoral predominante con fibrosis obvia y/o vasculopatía
Grado 2	Cambios fibróticos predominantes con escasas células tumorales ó grupos celulares (fáciles de encontrar)
Grado 3	Muy pocas células tumorales (difíciles de hallar microscópicamente) en tejido fibroso con o sin sustancia mucosa
Grado 4	Regresión total ó respuesta patológica Completa. Sin células tumorales, sólo fibrosis

### CLASIFICACIÓN DE RYAN Y COL.<sup>9</sup>

Grado de regresión tumoral	Descripción
Grado 0 (respuesta completa)	No hay células neoplásicas viables
Grado 1 (respuesta moderada)	Hay células neoplásicas aisladas o en pequeños grupos
Grado 2 (respuesta mínima)	Cáncer residual, incluido dentro de la fibrosis
Grado 3 Grado 3 (respuesta pobre)	Cáncer residual extenso. Tumor sin necrosis o mínimamente necrótico

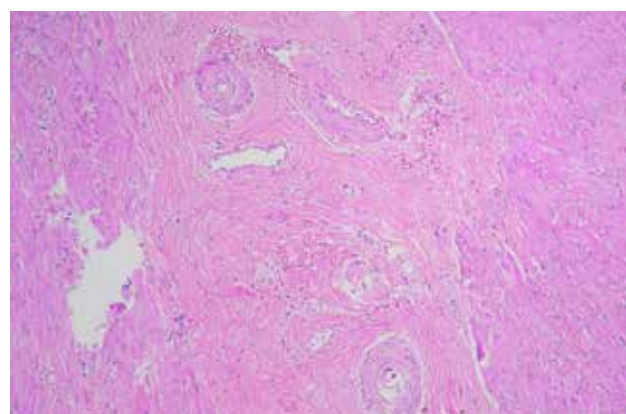


Figura 8: Grado 1, regresión completa

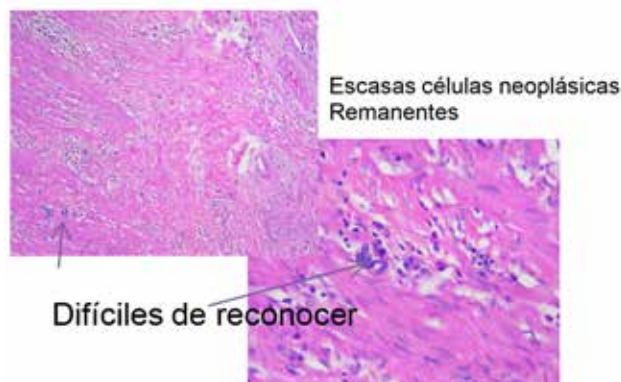


Figura 9: Grado 2

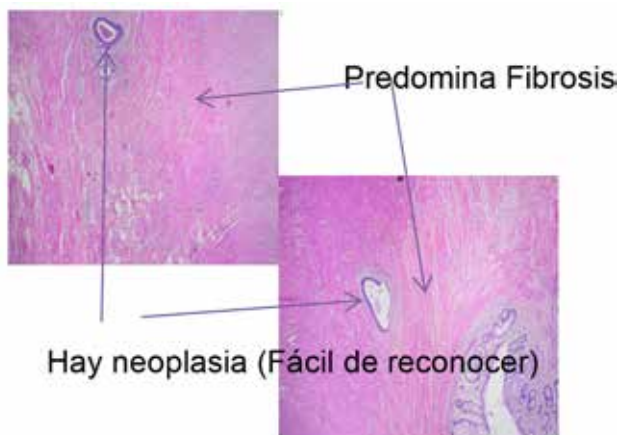


Figura 10: Grado 3

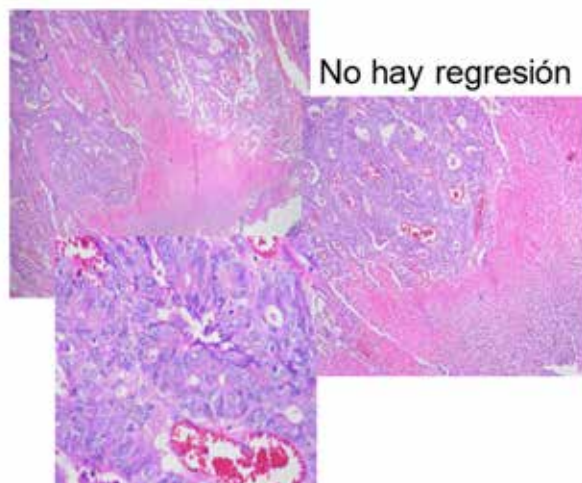


Figura 12: Grado 5

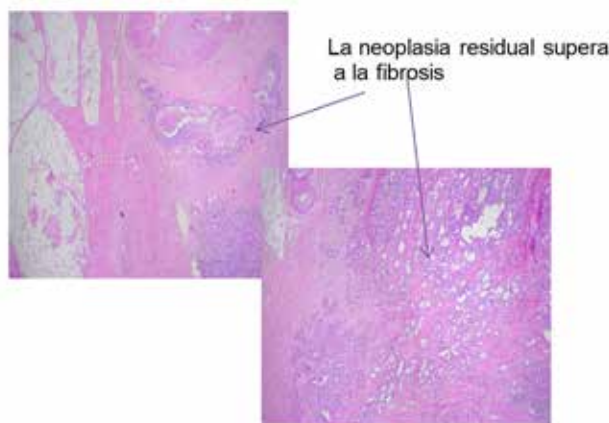


Figura 11: Grado 4

**BIBLIOGRAFÍA**

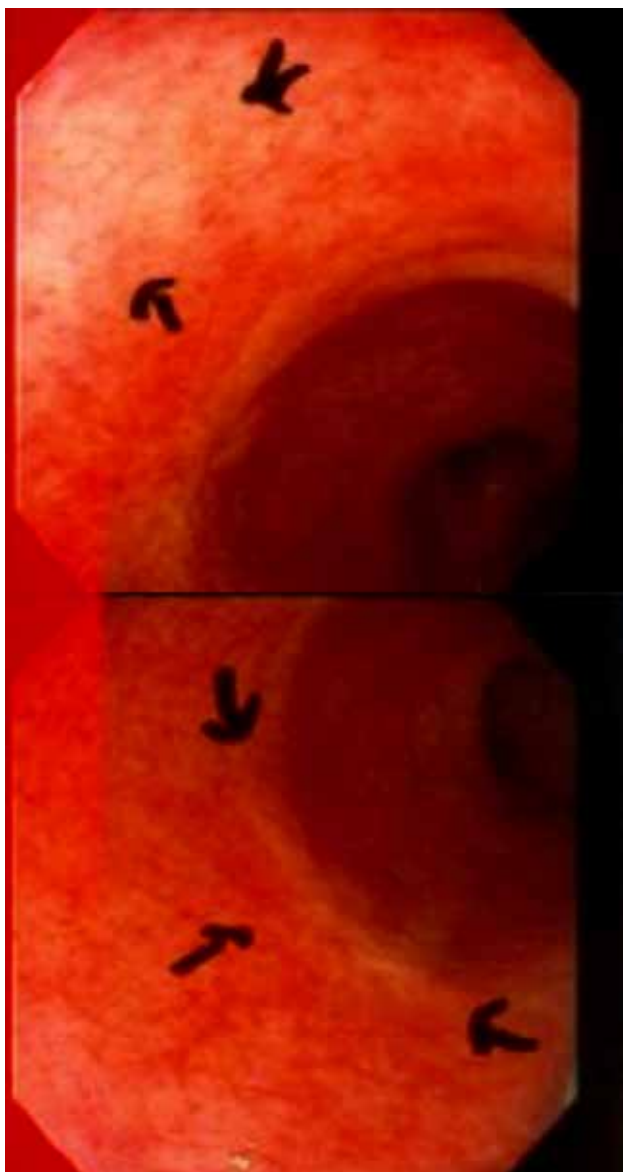
1. Ruo L., Tickoo S., Klimstra DS. Y col. Long-term prognostic significance of extent of rectal response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236: 75-81
2. Gavioli M., Luppi G., Losi L. y col. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 1851-1857
3. Leonard G., Brenner B. y Kemeny N. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-48
4. Rubbria-Brandt L., Giostra E., Brezault C. y col. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007;18:299-304
5. Shia J., Guillem J., Moore H. y col. Patterns of morphologic

- alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:215-23
6. Hiotis S., Weber S., Cohen A. y col. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer. An analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-5
7. Mandar AM., Dalibard F., Mandar JC. Y col. Pathologic assessment of tumor regression of preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73 :2680-2686
8. Dworak O., Keilholz L. y Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12 :19-23
9. Ryan R, Gibbons D., Hyland JMP. y col. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47: 141-146

**NEOADYUVANCIA Y CONDUCTA POSTERIOR**

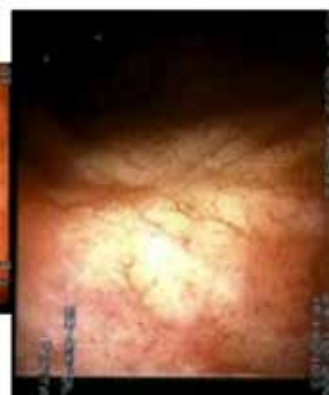
La neoadyuvancia en los pacientes con carcinomas del recto en estadios avanzados, ha mostrado beneficios importantes.<sup>1-5</sup> La remisión tumoral clínica completa, se ha observado entre el 20-30% de los pacientes, cuando se usa ésta táctica.<sup>6-12</sup> En base a éstos hallazgos se ha preconizado, dentro de un contexto de seguimiento estricto y permanente, una conducta no ac-

tiva, táctica denominada de “watch and wait”.<sup>13,14</sup> El grupo de Angelita Habr-Gama (Fig. 13), ha mostrado en un trabajo reciente<sup>15</sup> que extendiendo la quimiorradiación, la respuesta clínica completa, se logró en el 50% de los pacientes. En la figura 14 se muestran distintos aspectos endoscópicos de lesiones carcinomatosas del recto post-neoadyuvancia y las imágenes de respuesta clínica completa.



Pre CRT

Post CRT



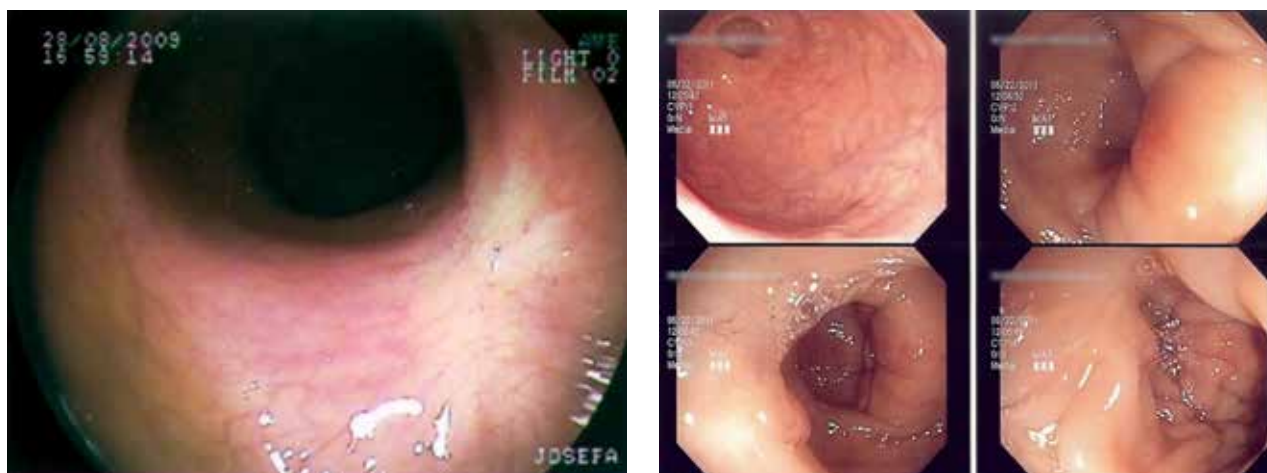


Figura 14: imágenes pre y post neoadyuvancia (gentileza Dra. Angelita Habr-Gama). Ver la descripción de la respuesta postneoadyuvancia al comienzo del capítulo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Gérard A., Buyse M., Nordlinger B. y col. 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;208:606-614
- Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7
- Kapiteijn E., Marijnen C., Nagtegaal ID. y col. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46
- Rullier A., Laurent C., Capdepon M. y col. Impact of tumor response on survival after radiochemotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:562-8
- de Campos-Lobato LF, Stocchi L., da Luz Moreira A. y col. Downstaging without complete pathologic response after neoadjuvant treatment improves cancer outcomes for cIII but not cII rectal cancers. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1758-66
- Habr-Gama A., de Souza P, Ribeiro U. Jr y col. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-1096
- Janjan NA., Abbruzzese J., Pazdur R. y col. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-60
- Grann A., Minsky B., Cohen AM. y col. Preliminary results of preoperative 5-Fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal-cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:4515-22
- Luna-Perez P., Rodríguez-Ramírez S., Rodríguez-Coria DF, y col. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg* 2001;25:1006-11
- Medich D., McGinty J., Parda D. y col. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathological findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1123-8
- Habr-Gama A., Perez RO., Sabbaga J. y col. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1927-34
- Zmora O., Dasilva G., Gurland F. y col. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 2004;47:1607-12
- Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 2006;8 :21-4
- Habr-Gama A., Perez R., Nadalin W. y col. Operative versus non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7
- Habr-Gama A., Sabbaga J., Gama-Rodríguez J. y col. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013;56:1109-111

# CAPÍTULO 12

## Estadificación en la etapa de seguimiento

### GENERALIDADES

Los principales objetivos del seguimiento en un paciente operado por un carcinoma del recto, implica en algún momento realizar una estadificación. Ello fundamenta:

1. La evaluación del tratamiento inicial
2. La detección de recurrencias locales o de progresión metastásica a distancia
3. La detección de carcinomas metacrónicos

Como se ha referidos en capítulos anteriores la me-

todología diagnóstica involucra el examen físico, el laboratorio y las imágenes. Se utilizarán los estudios ya descriptos o parte de ellos de acuerdo a los requerimientos que se produzcan en el control periódico (establecidos en protocolos). Las estrategias óptimas de seguimiento y vigilancia postoperatoria, siguen siendo motivos de controversias. Se requieren estudios aleatorios, prospectivos y multiinstitucionales, para lograr un consenso basado en la evidencia, que establezca las mejores pautas de control.<sup>1,2</sup> Uno de los métodos de imágenes, el PET, tiene connotaciones especiales, por lo cual se detalla a continuación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pfister DG., Benson AB. y Somerfield M. La práctica clínica. Estrategias de vigilancia después del tratamiento curativo del cáncer colorrectal. N Engl J Med 2004; 350:2375-2382
2. Li Destri G., Di Cataldo A. y Puleo S. El cancer colorrectal. Seguimiento útil ó inútil? Surg Oncol 2006; 15:1-12

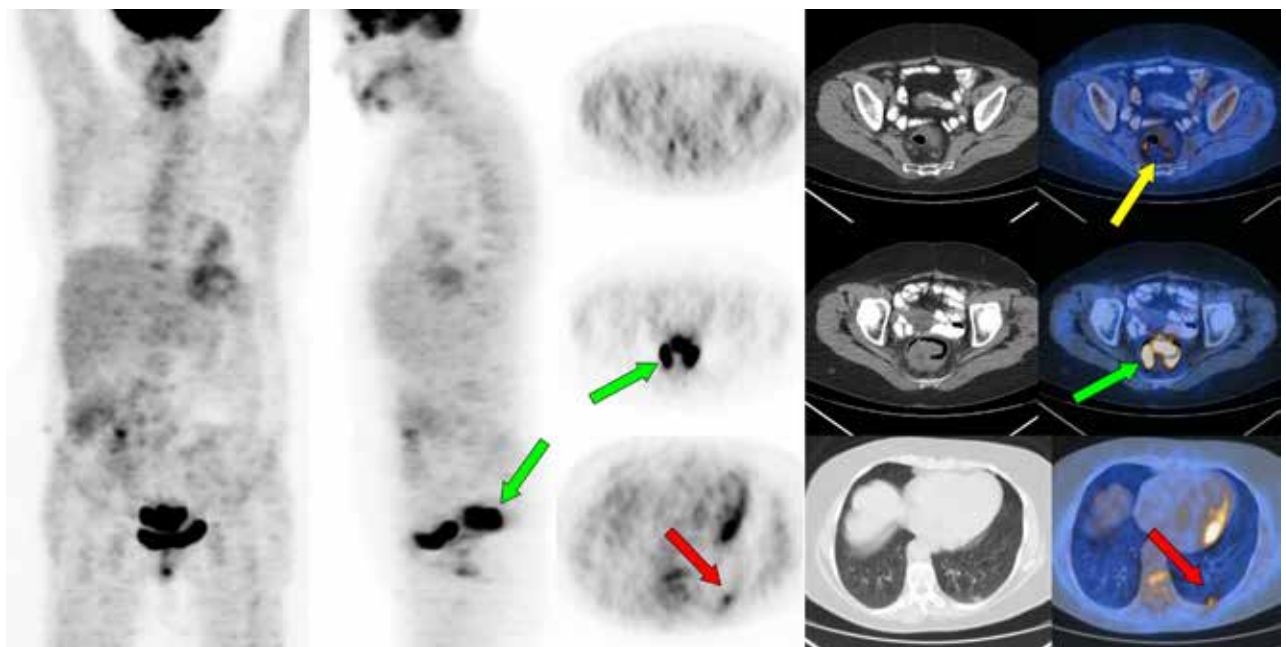
### TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

*Agradezco a la Dra. Magali Hovsepian por sus aportes en este capítulo.*

El PET es una metodología de imágenes que mide la función metabólica celular. Se basa en el empleo de

elementos y moléculas utilizadas, por los distintos tejidos normales y patológicos, en la síntesis, degradación y metabolismo necesarios para su funcionamiento (Fig. 1)

Los tejidos patológicos, como los tumores, emplean esas mismas sustancias para su supervivencia y crecimiento, en una proporción diferente a la de las células normales. Estas sustancias se pueden "marcar" con un



**Figura 1:** Mujer de 64 años. Diagnóstico de Adenocarcinoma infiltrante de recto superior por Video Colonoscopia. Al momento de la estadificación, en la tomografía computada se observan nódulos sospechosos en el pulmón y adenomegalias en mesorrecto. El PET confirma lesiones secundarias pulmonares (flechas rojas) y denopáticas secundarias en el mesorrecto (flechas amarillas), metabólicamente activas. El tumor primario capta intensamente la FDG (flecha verde), e infiltra la grasa mesorrectal posterior.

elemento radioactivo, sin alterar su estructura y función. La radiación puede captarse con un equipo adecuado y transformarse en imagen.

## PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Un radiofármaco es el resultado de la incorporación de un radio-isótopo a una molécula adecuada al fenómeno fisiológico-metabólico que se desea estudiar.

El radioisótopo más usado, por ser uno de los de vida media más larga (110 min) es el Fluor 18 (18F) que es capaz de unirse a la 2-0-trifluormetilsulfamil manosa, para obtener el trazador Fluorodesoxiglucosa (18 FDG).

La FDG se comporta como la glucosa en muchas situaciones, pero hay algunas diferencias fundamentales en la ruta metabólica de ambas, que deben ser tenidas en cuenta.

Ambas ingresan a la célula a través de transporte activo mediante receptores GLUT (un receptor Glut es una proteína facilitadora del transporte de glucosa a través de la membrana celular). Una vez en el citoplasma celular, ambas moléculas son fosforiladas por la Hexoquinasa, como primer paso del metabolismo energético. Normalmente, la glucosa una vez fosforilada continúa con los siguientes pasos de la vía glucolítica para generar energía. En cambio, la FDG por su estructura no puede ingresar en el ciclo de la glucólisis y queda "atrapada" en el interior celular como FDG-6-Fosfato, funcionando como un "marcador".

Debe considerarse que éste marcador no es tumor-específico ya que hay, como se verá luego, procesos metabólicos activos como infección o inflamación que también muestran incrementos del consumo de glucosa.

Por ello se puede concluir que la captación del radiofármaco mide la actividad metabólica del tejido y es proporcional a la intensidad del proceso. Esto permite con algunas limitaciones:

1. Diagnóstico diferencial entre tumor y fibrosis (los tejidos cicatrizales no presentan, a diferencia de los tumores, actividad metabólica)
2. Expresar el grado de malignidad
3. Referir el grado de agresividad

## OBTENCIÓN DE LAS IMÁGENES

Las imágenes se obtienen debido a que los Tomógrafos son capaces de detectar los fotones gamma emitidos por el paciente. Estos fotones son el producto de la aniquilación de un positrón emitido por el radiofármaco y un electrón cortical del cuerpo del paciente.

Esta aniquilación o neutralización, da lugar a la emisión de dos fotones. Estos para verse como imagen deben detectarse "en coincidencia", es decir al mismo tiempo y provenir de la misma dirección pero en sentidos opuestos.

Para la obtención de imágenes éstos fotones detectados son convertidos en señales eléctricas, que a través de un proceso de filtrado y reconstrucción, permiten la visualización final de las imágenes.

Gracias al trazador se pueden identificar, localizar, y cuantificar, a través del SUV, el consumo de glucosa.

El tejido neoplásico tiene un metabolismo glucídico elevado y éste se ve en el PET, porque las células captan la 18 FDG, que no podrá ser metabolizado ("atrapamiento metabólico") y por lo tanto así se pueden objetivar las imágenes.

Las células tumorales suelen tener mayor cantidad de transportadores GLUT en sus membranas, altos niveles de Hexoquinasa en el citoplasma y aumento del metabolismo. Estos mecanismos combinados permiten a las células tumorales concentrar y retener mayor cantidad de moléculas de FDG que las células de tejidos normales ([http://www.med.harvard.edu/jjnm/chetan/basics/basics\\_scroll.html](http://www.med.harvard.edu/jjnm/chetan/basics/basics_scroll.html))

## MEDICIÓN DEL CONSUMO DE GLUCOSA

Ello se realiza con la medición del SUV "Standardized Uptake Value" o "valor de captación estandarizada en su versión en español. El SUV relaciona la actividad medida sobre un área seleccionada por el operador, con la actividad absoluta inyectada, el peso del paciente y corregida por decaimiento radiactivo de acuerdo al tiempo transcurrido entre la inyección del radiofármaco y el comienzo del estudio. Su uso es particularmente común en el análisis de la captación de FDG en el PET-TC, en los pacientes oncológicos. El resultado es un número sin unidades. El valor de corte para definir malignidad o benignidad, es por encima o por debajo de 2.5 (3.0 para los equipos híbridos PET/TC) (Fig. 2).

Hay que tener en cuenta que el SUV es orientativo y no absoluto ni determinante, ya que puede haber superposición con procesos inflamatorios o secuelas post-actínicas (Kinahan PE. y Fletcher JW.: PET/CT standardized Uptake value (SUVs) in Clinical Practice and assessing Response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010;31:496-505).

En el caso del cáncer colo-rectal, además de los aportes del PET en la detección y estadificación, el método está tomando importancia como herramienta cuantitativa para el monitoreo de la respuesta al tra-

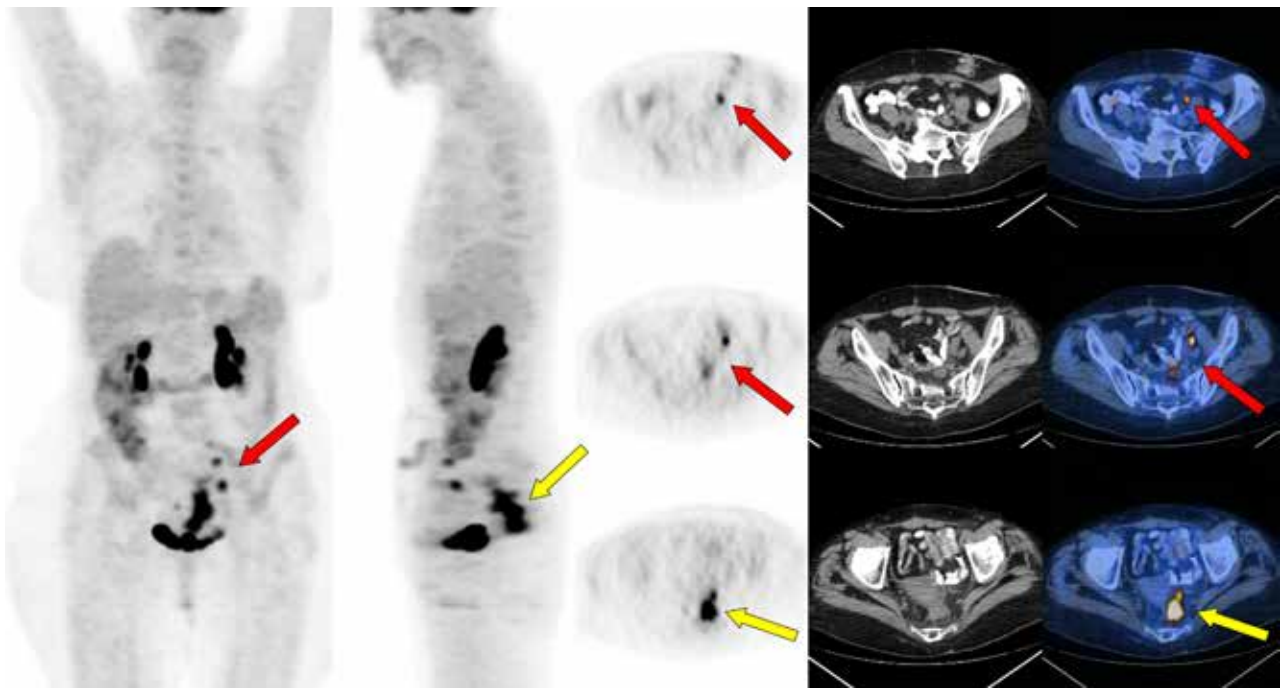


Figura 2: Mujer de 75 años con Adenocarcinoma de recto operado (2012) con quimioterapia adyuvante. En la Tomografía Computada se observan adenomegalias ilíacas y un tejido pre-sacro sospechoso (Fibrosis o recidiva?). El PET demuestra adenopatías secundarias, metabólicamente activas (flechas rojas) y recidiva presacra activa (flechas amarillas).

tamiento. Cambios en la acumulación de FDG (por ejemplo, cambios en el SUV de una lesión determinada, comparando un exámen PET/CT pre-quimioterapia y otro post-quimioterapia,) han sido útiles como biomarcadores y sirven para evaluar la respuesta terapéutica.

## PROCESOS FISIOLÓGICOS DE ABSORCIÓN

El FDG-PET presenta limitaciones por la falta de límites anatómicos y una pobre resolución espacial. Por otra parte la TC, muestra cambios anatómicos en tumores malignos pero no el significado funcional de las anomalías morfológicas. El PET-TC combina imágenes anatómicas y metabólicas.

El PET/TC ha mejorado sustancialmente la estadificación, la re-estadificación, la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia y la vigilancia postoperatoria, como se señala luego.

Sin embargo, hay dificultades de evaluación correlacionadas con procesos fisiológicos, iatrogénicos o vinculados a enfermedades infecciosas o enfermedades inflamatorias.

La comprensión de los principios fisiológicos permite mejorar el diagnóstico.

### Absorción intestinal fisiológica

El aumento de la absorción colónica de glucosa fue vinculado a la actividad peristáltica del músculo liso de la pared colónica.<sup>1</sup> Sin embargo es probable que la FDG sea excretada en la luz intestinal y utilizada por la flora bacteriana normal para su actividad metabólica.<sup>2</sup> También se ha visto aumento de la captación, sobre todo en el colon derecho y se piensa que estaría relacionado a la mayor actividad metabólica de las placas de Peyer, que tienen mayor localización en ese sector (Fig. 3).<sup>3-4</sup>

### Absorción intestinal por factores extrínsecos

El consumo de FDG por el colon puede deberse a factores extrínsecos como el uso de contrastes orales para estudios de TC. Estos contrastes tienen una alta densidad y pueden producir una atenuación de los rayos X de la TC. Usando contraste oral puede haber una sobreestimación de la absorción de FDG en el colon de igual o mayor al 20 %.

### Enfermedades infecciosas e inflamatorias

Las lesiones inflamatorias del intestino pueden ser causa de hallazgos falsos positivos en un escenario oncológico. Pero con respecto a enfermedades inflamatorias o infecciosas, las imágenes muestran un patrón de intensa segmentación.<sup>5</sup> La sensibilidad para el diagnóstico de éstas enfermedades están en el orden del 73 al 85%.<sup>6</sup>

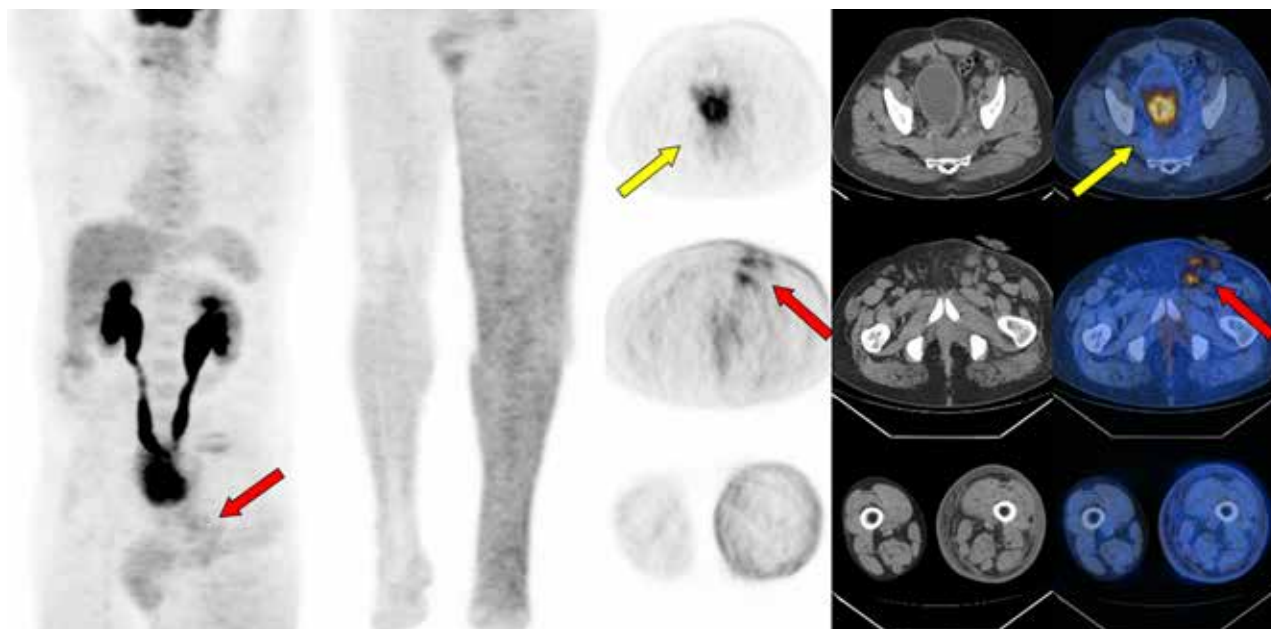


Figura 3: Hombre de 57 años, CA de recto operado (2013). Colostomía izquierda. Hizo quimioterapia y radioterapia pélvica neo-adyuvante. Actualmente con dolor pélvico y edema MMII izquierdo. La TC muestra tejido pre-sacro, "frío" en el PET (mapa metabólico), lo que se interpreta como fibrosis secuelar post quirúrgica (flecha amarilla). Hay adenopatías inguinales izquierdas que están metabólicamente activas (flechas rojas) y son probablemente la causa del linfedema del MMII homolateral.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Shreve PD., Anzai Y. y Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77
2. Kim S., Chung JK., Kim BT. Y col. Relationship between gastrointestinal F-18 fluorodesoxyglucose accumulation and gastrointestinal symptoms in wholebody PET. *Clin Positron Imaging* 1999;2:273-279
3. Cook GJ., Fogelman I. y Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: Potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996;26:308-314
4. Fenoglio-Preiser CM., Noffsinger AE., Stemmermann GN. y col. *Gastrointestinal Pathology: An atlas and text*. 3rd. edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2007:1163
5. Tatlidil R., Javar H., Bading JR. y col. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: Correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology* 2002;224:783-787
6. Meisner RS., Spier BJ., Einarsson S. y col. Pilot study using PET/TC as a novel, noninvasive assessment of disease activity

#### PREPARACIÓN DEL PACIENTE:

1. Ayuno de 6 horas
2. Glucemia en lo posible dentro del rango normal (más de 200 mg/dl puede dar falsos negativos por competencia entre la FDG administrada y la glucosa del pool sanguíneo)
3. Administración endovenosa del radiotrazador (dosis 7 a 10 milicurios) 60 min antes del estudio
4. Tiempo de estudio entre 20 y 90 min

#### CONSIDERACIONES GENERALES

El PET/TC es una modalidad de imagen híbrida, recientemente utilizada para estadificación, re-estadificación y evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes oncológicos (Fig. 4).

Esta metodología aporta información anatómica y metabólica, es decir muestra lo que la estructura es y

lo que está haciendo bioquímicamente y además posibilita una evaluación "corporal total" y no únicamente local. Sin embargo, la opinión clínica en cuanto al rol del PET/TC en la estadificación rutinaria del cáncer colo-rectal es muy variada.<sup>1</sup>

En el carcinoma colo-rectal las indicaciones son:

1. Evaluación preoperatoria de enfermedad metastásica aparentemente limitada
2. Sospecha de recidiva o recurrencia (recidiva vs. fibrosis)
3. Diagnóstico de imágenes dudosas en la estadificación inicial
4. Investigación de aumentos inexplicables de marcadores tumorales, con imágenes convencionales negativas o dudosas (Fig. 5)
5. Detección incidental de tumores colónicos primarios ocultos, aunque ésta no es una indicación formal

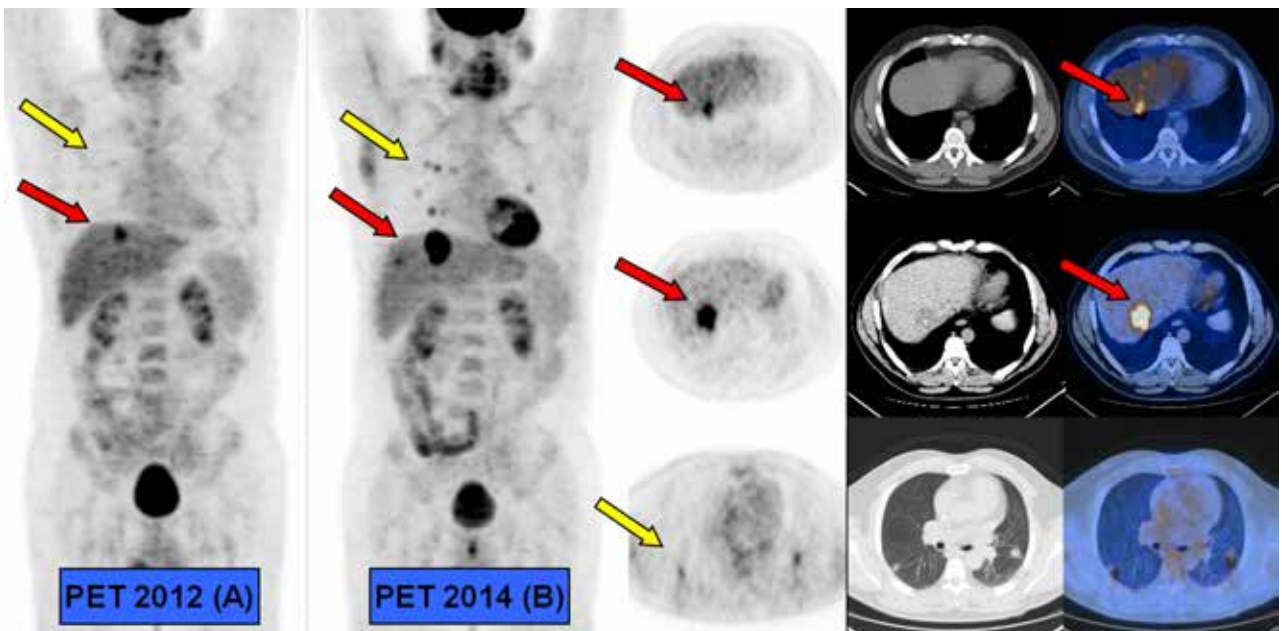


Figura 4: Hombre de 47 años, CA de recto con metástasis hepáticas (flechas rojas) y pulmonares (flechas amarillas) al momento del diagnóstico (2011). Neoadyuvancia con quimioterapia (Qt) y cirugía (2012). PET inicial luego de la cirugía (A). Continuó con Qt adyuvante. PET de control post tratamiento (B): Progresión de Enfermedad.

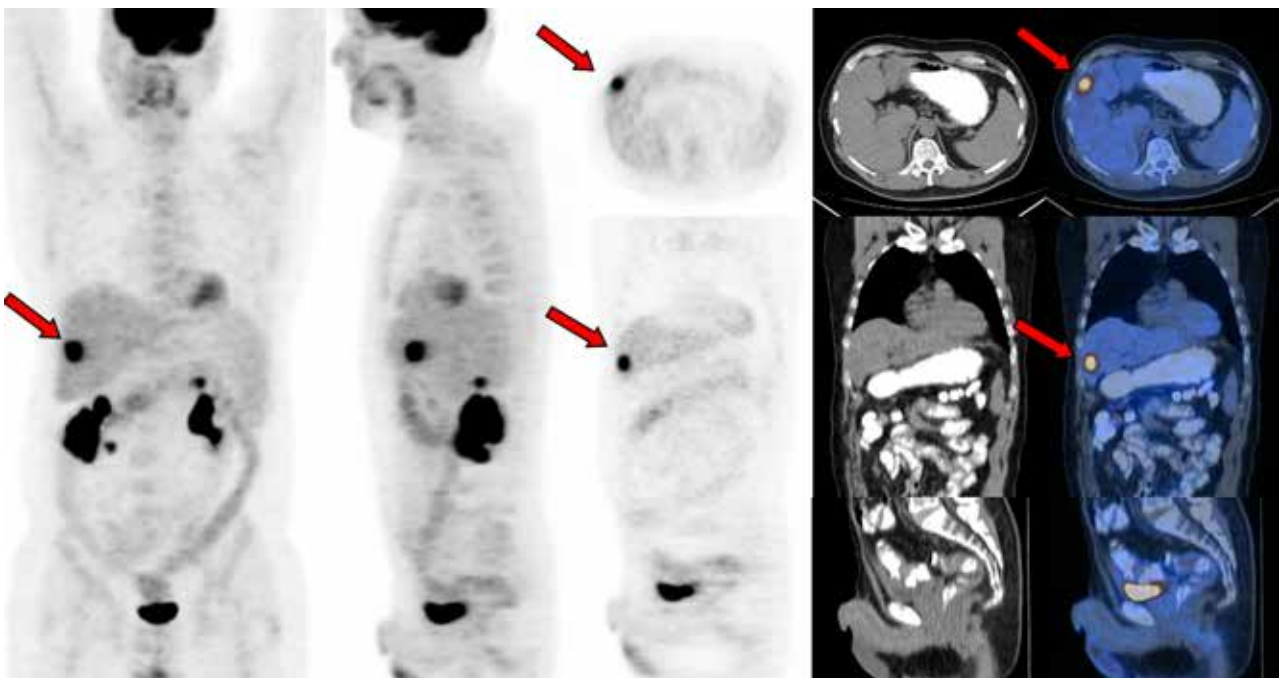


Figura 5: Hombre de 54 años. Cáncer de recto operado un año atrás. Recibió quimioterapia post quirúrgica. Consulta por aumento de CEA con TC negativa. El PET muestra lesión secundaria única en el hígado, metabólicamente activa (flecha roja).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Parysow O. Rol de la Tomografía por Emisión de Positrones en la Estadificación y Seguimiento del Cáncer Colorrectal (Pet Scan) en

Estadificaciones para el Carcinoma del Colon, Recto y Ano. Hequera JA y Nally C. Eds. Editorial Akadia, Buenos Aires, 2012 pag. 123-150

**RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES**

1. El PET, a diferencia de otros métodos de imágenes, es un método que brinda información funcional y no sólo morfológica, pues mide el

metabolismo celular.

2. El fundamento es la utilización de radiofármacos (ej. 18FDG) que no alteran ni la anatomía ni la función celular
3. La radiación se detecta con equipos adecuados y

se transforma en imágenes.

4. Permite el diagnóstico diferencial entre tumor y fibrosis
5. Expresa el grado de malignidad y de agresividad tumoral
6. El PET/TC (modalidad de imagen híbrida) permite la estadificación, la re-estadificación y la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes oncológicos.

## ESTADIFICACIÓN INICIAL

Entre el 95-100% de los cánceres primarios intraluminales son visibles con FDG-PET pero hay falsos negativos en los tumores mucinosos y en los pequeños focos tumorales en adenomas tubulo-vellosos.<sup>1,2</sup>

Los cambios metabólicos a menudo se detectan antes que los cambios morfológicos pero la sensibilidad es baja para el FDG PET (entre el 29-37 %) para la estadificación ganglionar aunque la especificidad es relativamente alta (87%) (Fig. 4).<sup>1-3</sup> Esto ocurre sobre todo porque el PET no detecta enfermedad microscópica (micrometástasis en ganglios) ya que técnicamente las imágenes menores de 10 mm se encuentran debajo del límite de resolución del método. En cambio, en uno de los trabajos referidos<sup>1</sup>, para el diagnóstico de metástasis hepática, la sensibilidad fue del 88%, superior a la de la TC sola, que fue del 38% y adicionalmente se descartó la presencia de metástasis a distancia con un alto valor predictivo negativo (97%).

Por todo lo anterior el uso de ésta metodología (PET/TC) para la estadificación inicial del carcinoma del recto debería reservarse para pacientes de alto riesgo cuando haya:

1. Elevación del CEA por encima de 10 ng/ml
2. Enfermedad localmente avanzada
3. Hallazgos dudosos en las imágenes convencionales (Fig. 1)

En éste grupo de pacientes se ha visto, en 18-24 % de los mismos, visualización de metástasis no sospechadas o aclaración de lesiones dudosas.<sup>4,5</sup>

Estudios recientes sugieren que el PET podría ofrecer información adicional valiosa en la estadificación primaria del cáncer del recto. En uno de ellos<sup>6</sup> el PET identificó adenopatías mesorrectales y pelvianas no evidenciadas por otros métodos, en particular en los pacientes con tumores del recto bajo, situación en la cual el compromiso de ganglios ilíacos e inguinofemorales es un hallazgo frecuente. Esto resultó en un cambio de conducta en el manejo clínico-quirúrgico del 27% de los pacientes, al mejorar la precisión de la estadificación inicial pre-tratamiento.<sup>7</sup> Así mismo, la identificación de metástasis puede evitar cirugías innecesarias y costosas en pacientes con enfermedad avanzada.

También en el caso de lesiones sugestivas de secundarismo al momento del diagnóstico inicial, que resulten incharacterísticas y dudosas por otros métodos, el PET/TC aparece con una gran herramienta diagnóstica y aporta información significativa.<sup>8</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Nabi H., Doerr Rj., Lamónica DM. y col.: Staging of primary colorectal carcinoma with fluorine-18 fluorodesoxiglucose wholebody PET: Correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755-60
2. Kantorova I., Lipska L., Belohlavek O. y col.: 18-F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-88
3. Furukawa C., Ikuma H., Seki A. y col.: Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical compute tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006;55:1007-11
4. Park JJ., Kim HC., YU CS. y col.: Efficacy of PET/TC in the accurate evaluation of colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:941-7
5. Llamas-Elvira JM., Rodríguez-Fernández A., Guutierrez-Sainz J. y col.: Fluorine-18 fluorodeoxiglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:859-67
6. Heriot AG., Hicks RJ., Drummond EG. y col.: Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum* 2004;47:451-8
7. Gearhart SL., Frassica D., Rosen R. y col.: Improving staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:397-404
8. Shin SS.: Preoperative staging of colorectal cancer: CT vs integrated FDG PET/CT *Abdom Imaging* 2008;33:270-7

## RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES:

Las principales indicaciones del PET en la estadificación inicial son:

1. Pacientes de alto riesgo (elevación del CEA, enfermedad localmente avanzada, hallazgos dudosos en las imágenes convencionales).
2. Pacientes con lesiones sugestivas de secundarismo, pero incharacterísticas y dudosas por otros

métodos.

## RECURRENCIA

La recurrencia de un carcinoma colo-rectal se da en promedio en 30% de los pacientes dentro de los dos primeros años de la cirugía y el marcador más precoz es el aumento del CEA que ocurre en el 60 %<sup>1</sup> y puede manifestarse entre 4 y 8 meses previos a los sínto-

mas clínicos.<sup>2</sup> La recurrencia local dentro de la pelvis expresa habitualmente un fracaso del tratamiento

La re-estadificación imagenológica con PET/TC permite el uso racional de procedimientos diagnósticos no invasivos o la demarcación de lesiones para guiar procedimientos terapéuticos.

Por ello la pregunta que surge ante la sospecha de una recaída es ¿Qué evaluar?

Globalmente son tres las consideraciones:

1. Determinar el sitio de la recurrencia (local y a distancia) (Fig. 6)
2. Diagnóstico diferencial entre recurrencia y tejido cicatrizal (Fig. 2)
3. Delimitar la extensión local de la recaída

La TC tiene una sensibilidad baja (53%) para la detección temprana de recurrencia local debido a las alteraciones anatómicas provocadas por la cirugía. En cambio, la sensibilidad con FDG/PET es del 93%.<sup>3</sup> Hay que destacar que la sensibilidad, con métodos convencionales, para el diagnóstico del sitio de la recurrencia, está sólo entre el 67-75% en pacientes con aumento del CEA e imágenes negativas o dudosas.<sup>4</sup>

Los cambios anatómicos post-quirúrgicos hacen que la topografía y extensión tumoral recurrente sea limitada cuando se utiliza sólo el PET, situación que cambia sustancialmente cuando se utiliza PET/TC.

Una mayoría de pacientes desarrollan en el espacio presacro una masa fibrótica luego de la cirugía sólo o asociada a neoadyuvancia. Es difícil con los métodos convencionales el diagnóstico diferencial entre fibro-

sis cicatrizal o recurrencia tumoral (Fig. 3). Cerca del 20-30 % de esos pacientes tienen una recurrencia local.<sup>5</sup> En ellos el diagnóstico oportuno es vital porque posibilita una cirugía de resección con intención curativa en un gran porcentaje de estos enfermos.

La ultrasonografía es un método útil para detectar la recurrencia local de un carcinoma del recto en la línea anastomótica. Esta recurrencia a menudo es extramucosa y no puede ser diagnosticada por endoscopia.<sup>6</sup> Es difícil diferenciar la recurrencia tumoral de los cambios post-quirúrgicos, cicatriz quirúrgica o fibrosis actínica. Una alternativa útil es la punción dirigida por ultrasonografía.

En otro capítulo de éste Relato, se detalla la participación del PET en la recurrencia tumoral post-radio-terapia.

## RECURRENCIA HEPÁTICA

El hígado es el sitio más común de metástasis del carcinoma colo-rectal y al momento del diagnóstico más del 25% de los pacientes tienen compromiso hepático.<sup>7</sup>

El PET está limitado en la detección de lesiones hepáticas menores a 1 cm. (por limitaciones técnicas de resolución espacial).

Se ha referido que en los pacientes preseleccionados para resección hepática curativa basado en la estadificación por PET, la sobrevida a 5 años se incrementa en un 30-40% a consecuencia de mejor seguridad diagnóstica.<sup>8</sup> También se ha referido que más del

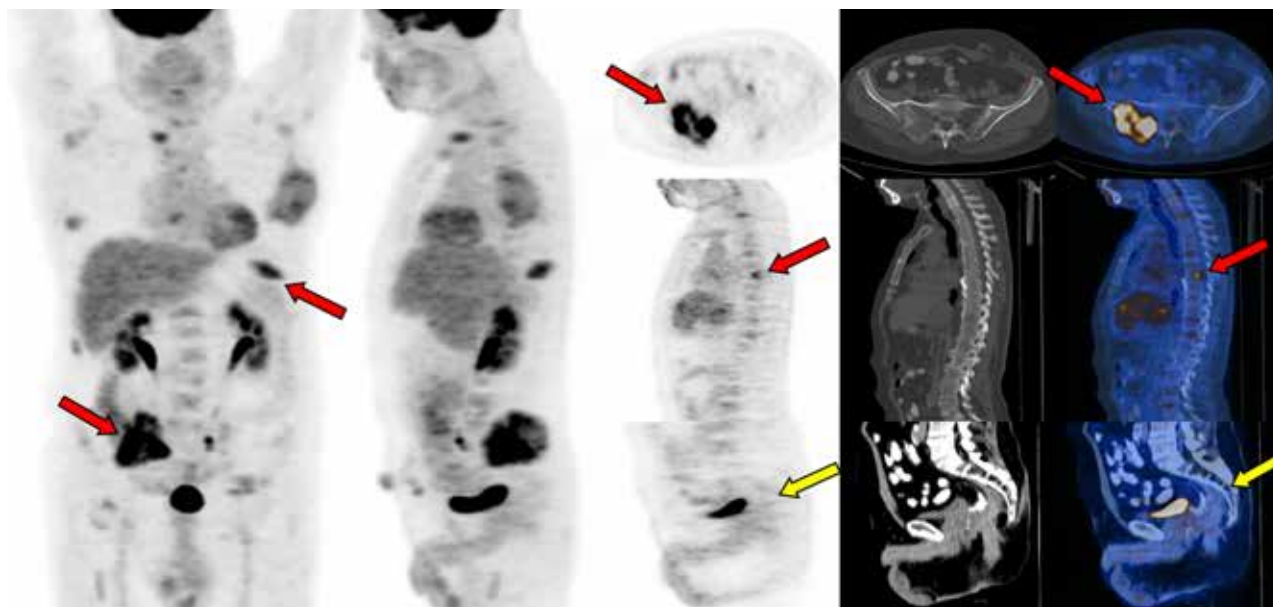


Figura 6: Hombre de 76 años. Operación de Miles (2012) por adenoCa mucosecretante tipo úlcero-infiltrante. Recibió quimioterapia post quirúrgica. Consulta por lumbalgia. En la TC se observa lesión lítica en el sacro. El PET confirma múltiples lesiones óseas secundarias, metabólicamente activas (flechas rojas). La TC muestra también tejido presacro sospechoso. El PET muestra que es fibrosis secular post-quirúrgica (flecha amarilla).

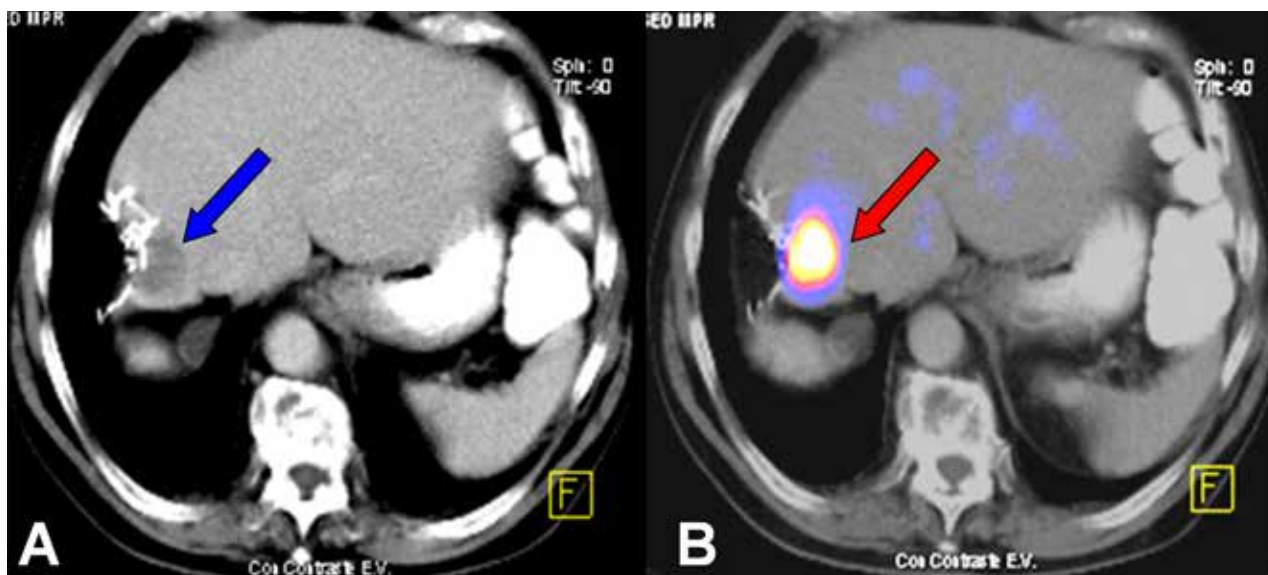


Figura 7: En la imagen de TC (A) se pueden observar modificaciones post quirúrgicas y clips metálicos, luego de una metastasectomía hepática (CA de recto). Junto a ellas, Un área focal hipodensa (flecha azul), inespecífica (biloma? granuloma? recurrencia?). El PET/TC (B) confirma la sospecha de recurrencia de metástasis (flecha roja).

50% de pacientes con aparentes metástasis limitadas, fueron inoperables en la laparotomía.<sup>9</sup> De ahí la necesidad de una re-estadificación segura, que evitaría la morbilidad de laparotomías innecesarias (Fig. 7).

Lo publicado hasta la fecha sugiere un mejor desempeño del PET/TC versus la TC en la estadificación inicial del cáncer colorrectal avanzado. Se consolida la indicación de PET/TC ante sospecha de secundarismo a distancia en la estadificación inicial del cáncer colorrectal, ya que en éste contexto, la presencia o ausencia de metástasis cambia la estrategia terapéutica. También, en los pacientes con secundarismo hepático, o sospecha de lesiones secundarias en el hígado,

se hace necesaria la evaluación del mismo (¿Lesión hepática única o múltiples?) y la existencia de enfermedad extrahepática. Los resultados de un meta-análisis sobre el impacto del PET/TC en el manejo de pacientes con metástasis hepáticas, candidatos a cirugía, muestran una mayor sensibilidad del PET vs la TC para detectar enfermedad extra-hepática (91.5 % vs 60.9%).<sup>10</sup>

Obviamente es necesario tener en cuenta el costo-efectividad de las prácticas para su uso racional y aún se requiere de mayor evidencia que justifique la realización rutinaria de PET/TC al momento de la estadificación inicial del cáncer colorrectal.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Valk PE., Abella-Columna E., Haseman MK. Y col. Whole-body PET imaging with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1999;134:503-11
- McCall JL., Black RB., Rich CA. y col. : The value of carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following resection of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1994;37:875-81
- Selzner M., Hany TF., Wildbret P. y col. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? Ann Surg 2004;240:1027-34
- Flamen P., Stroobants S., Van Cutsem E. y col. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-glucose in recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1999;17:894-901
- Even-Sapir E., Parag Y., Lerman H. y col. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/TC after abdominoperineal or anterior resection. Radiology 2004;232:815-22
- Hill MC. Endoluminal ultrasound of the rectum and anus. En Kane NA ed. Intraoperative, laparoscopic and endoluminal ultrasound. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 1999
- Scheele J., Stangl R. y Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg 1990;77:1241-6
- Fong Y., Fortner J., Sun RL. y col. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230:309-18
- Hughes KS., Simon R., Songhorabodi S. y col. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986;100:278-84
- Wiering B. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. Cancer 2005;104:2658-2670

#### RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES:

- El PET es útil ante la sospecha de una recaída porque permite determinar el sitio de la recurrencia (local ó a distancia), hacer el diagnóstico diferencial entre recurrencia y tejido cicatrizal y delimitar la extensión local de la recaída.
- La sensibilidad del FDG/PET para la detección temprana de recurrencia es mayor (93%) que la de la TC (53%).