

## COMUNICACIÓN

# RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CON DIFUSIÓN: UNA NUEVA ALTERNATIVA PARA VALORAR LA RESPUESTA PATOLÓGICA A LA NEOADYUVANCIA POR CÁNCER DE RECTO

C. Vaccaro MAAC, V. Weinbaur, J. Santino, G. Ojea Quintana MAAC,  
G. Rossi, N. Nápoles, L. Savluk, F. Bonadeo MAAC FACS, S. Bilbao, A. Seehaus

DE LA SECCIÓN DE COLOPROCTOLOGÍA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

## RESUMEN

**Antecedentes:** En la re-estadificación post-neoadyuvancia del cáncer de recto existen discrepancias clínico-patológicas y actualmente no existen métodos complementarios útiles para diferenciar la presencia o ausencia de tumor viable.

**Objetivo:** Determinar el valor de la resonancia nuclear magnética con técnica de difusión en la identificación de la respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia y determinar su relación con el grado de respuesta clínica.

**Lugar de aplicación:** Hospital Privado de la Comunidad.

**Diseño:** Retrospectivo

**Población:** 24 pacientes (10 mujeres), mediana de edad: 61 años, operados por cáncer de recto entre junio 2009 y enero 2011.

**Medidas de evaluación:** De acuerdo a la respuesta clínica, fueron agrupados en Respondedores y No Respondedores. Todo valor de coeficiente de difusión aparente mayor a  $1.2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg fue considerado como respuesta patológica completa.

**Resultados:** La mediana del coeficiente de difusión aparente fue de 1.1 (rango 0.7-2). En 4 casos (17%) se obtuvieron valores de coeficiente de difusión aparente mayores a 1.2 y fueron considerados como respuesta patológica completa. La mediana de coeficiente de difusión aparente en los casos con respuesta patológica completa fue significativamente mayor que la de los casos sin respuesta patológica completa (1.45 vs 1.01 respectivamente,  $p = 0.0002$ ). De los 24 pacientes, 5 (21%) correspondieron al grupo de respuesta clínica. De ellos, 4 tuvieron una respuesta patológica completa. La resonancia nuclear magnética con técnica de difusión logró identificar estos 4 casos. En el paciente de este grupo que presentaba persistencia tumoral, el valor de coeficiente de difusión aparente fue de 1.1. De esta manera la resonancia nuclear magnética con técnica de difusión logró identificar al único caso en que se justificaría una cirugía radical. De los 19 pacientes que fueron considerados no respondedores, ninguno tuvo respuesta patológica completa. En todos estos casos los índices de coeficiente de difusión aparente fueron menores a  $1.2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg y en consecuencia no hubo ningún caso de falso negativo.

**Conclusiones:** La resonancia nuclear magnética con técnica de difusión es una herramienta útil para la re-estadificación post-neoadyuvancia en cáncer de recto.

**Palabras clave:** recto - neoplasia - neoadyuvancia

## ABSTRACT

**Background:** There exist clinical-pathological discrepancies at the staging after neoadjuvant therapy of rectal cancer, and there are currently no additional useful methods to distinguish the presence or absence of viable tumor.

**Objective:** To determine the value of magnetic resonance diffusion imaging technique in the identification of the pathological complete response after the neoadjuvant therapy and to determine its relationship with the degree of clinical response.

**Setting:** Private Community Hospital.

**Design:** Retrospective

**Population:** 24 patients (10 women), median age: 61, operated on for rectal cancer from June 2009 to January 2011.

**Outcome measures:** According to the clinical response, patients grouped in responders and non-responders. All apparent diffusion coefficient value greater than  $1.2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg was regarded as pathological response.

**Results:** Median of apparent diffusion coefficient was 1.1 (0.7 and 2 range). In 4 cases (17 per cent) the apparent diffusion coefficient was greater than  $1.2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>, and were regarded as pathological complete. The median of apparent diffusion coefficient in cases with complete pathological response was significantly higher than the cases without pathological complete response (1.45 vs 1.01 respectively,  $p = 0.0002$ ). Five out of 24 patients (21%) corresponded to the group in clinical response. Of these, 4 were in pathological complete response. The magnetic resonance imaging technique was able to identify these 4 cases. In the patient of this group which featured tumor persistence, the apparent diffusion coefficient value was 1.1. Thus the magnetic resonance diffusion imaging technique was able to identify the only case in which a radical surgery would be justified. Among the 19 Patients were considered non-responders, none had pathological complete response. In all these cases apparent diffusion coefficient rates were lower to  $1.2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sec and therefore there was no case of false negative.

**Conclusions:** The magnetic resonance diffusion technique is a useful tool for the staging after neoadjuvant therapy in rectal cancer.

**Key words:** rectum - neoplasm - neoadjuvant therapie

Rev Argent Cirug., 2011; 100 (1-2): 48-52

El manejo del cáncer de recto ha experimentado un cambio muy marcado en las últimas décadas.

A partir del trabajo colaborativo alemán<sup>13</sup> que demostró que la neoadyuvancia brindaba mejor control local y menor toxicidad, este tipo de tratamiento se convirtió en el esquema de elección para pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. Así, los pacientes comenzaron a ser operados con un tumor diferente (en términos clínico-patológicos) al que fueran originalmente diagnosticados. De esta manera, la respuesta clínica obtenida, comenzó a influir en el tratamiento quirúrgico, aumentando el porcentaje de conservación esfinteriana. Por otra parte, comenzó a comunicarse algo no previsto inicialmente: la respuesta patológica completa (RPC) con índices de entre el 1 y el 27<sup>16</sup>. Apoyados en estos hallazgos, Angelita Habr-Gam, ha propuesto el tratamiento no quirúrgico conocido como "Watch and wait"<sup>17</sup>. Sin dudas, identificar correctamente los pacientes es esencial para no diferir la cirugía en los casos con persistencia tumoral, y no operar innecesariamente a aquellos con RPC. En este escenario, el grado de respuesta a la neoadyuvancia puede valorarse desde el punto de vista clínico y del imagenológico. Clínicamente, la valoración a través del tacto rectal permite establecer el grado de fijación y tamaño tumoral así como la relación entre el tumor y el aparato esfinteriano. Cuando es realizado por especialistas, el tacto rectal ha demostrado tener una buena correlación con el grado de invasión parietal en pacientes que no recibieron neoadyuvancia. Sin embargo, luego de la neoadyuvancia, la valoración clínica no es un buen parámetro para predecir la respuesta patológica. En un estudio reciente, nuestro grupo encontró que el 74% de los pacientes con respuesta clínica completa o marcada tenían cáncer y el 62% de los casos con RPC tenía una respuesta clínica mínima<sup>2</sup>.

Esta discrepancia clínico-patológica hace necesaria la implementación de estudios por imágenes que permitan aumentar la sensibilidad y la especificidad de la valoración de la respuesta patológica. La fibrosis, edema e inflamación secundarias a la radioterapia hacen que la seguridad de los estudios basados en hallazgos morfológicos (ecografía transrectal, resonancia nuclear magnética y tomografía computada) sea baja, situándola entre el 17 y 50<sup>11, 21</sup>. La resonancia nuclear magnética con difusión (RNMD) se presenta como una nueva

alternativa que valora metabólicamente el grado de respuesta tumoral. Esta técnica determina la velocidad de difusión de las moléculas de agua en los tejidos a través de un coeficiente de difusión aparente (ADC). Los tejidos tumorales, por presentar mayor celularidad, restringen la difusión reduciendo el valor del ADC, lo que permitiría, una mejor discriminación entre tejido fibroso y remanencia tumoral, que actualmente es uno de los principales desafíos diagnósticos luego de la neoadyuvancia<sup>4, 9</sup>. El objetivo del presente trabajo fue determinar el valor de la RNMD en la identificación de la respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia en el cáncer de recto localmente avanzado, y determinar su relación con el grado de respuesta clínica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Población:** Se analizan las RNMD realizadas luego de completada la neoadyuvancia entre Junio del 2009 y Enero del 2011. El total de pacientes evaluados fue de 24 (10 mujeres) edad mediana de 61 años (rango 34-80 años).

La neoadyuvancia fue indicada cuando la distancia al margen anal fue igual o menor a 11 cm y además existía uno o más de los siguientes criterios: fijeza al tacto rectal compatible con T4, presencia de adenopatía, o compromiso del margen circunferencial en la RNM. También fue indicada en todos los casos en que se preveía realizar una amputación abdomino-perineal.

**Esquema de neoadyuvancia:** consistió en la administración de 5.040 cGy fraccionado en 180 cGy por día, 5 días por semana, y la infusión continua de 5 fluorouracilo (1000 mg/m<sup>2</sup>/día) y leucovorina (25 mg/m<sup>2</sup>/día) durante la primera y quinta semana. Durante la octava semana se completó otro ciclo con las mismas drogas pero administradas en bolo (esquema Mayo). La respuesta clínica fue evaluada entre las sexta y octava semanas de finalizada la radioterapia y fue categorizada de la siguiente manera: Nula (lesión con progresión o sin cambios en cuanto a fijación o volumen tumoral), Mínima (reducción moderada en la fijación o el volumen tumoral que no prevé cambio en la conducta quirúrgica), Marcada (tumor residual con induración, retracción o úlcera menor a 2 cm), y Completa (desaparición de la lesión con o sin cicatriz residual o mínima induración). Para un análisis adicional también se agrupó a los pa-

cientes en Respondedores (casos con respuesta marcada o completa) y No Respondedores (casos con respuesta nula o mínima).

**Técnica de RNMD:** se utilizó un equipo de Resonancia Magnética de 1.5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania) y se realizaron secuencias con cortes finos ponderados en T2 (TR/TE 4200/88, espesor de corte de 3mm, gap 0, matriz de 256 x 256, FOV de 150 x 150 mm) en los planos axial, sagital y coronal. Posteriormente se seleccionaron secuencias de RNMD con 3 adquisiciones en el plano axial utilizando en el modo b valores de 50, 500 y 800 s/mm<sup>2</sup> y un mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

Las secuencias de difusión consistieron en el análisis cuantitativo del coeficiente de difusión aparente (mapa ADC) expresado en mm<sup>2</sup>/s, obteniéndose este valor en forma automática en base a la intensidad de señal obtenida en los valores b de la difusión. Se seleccionaron mediante un cursor las áreas de interés (ROI) a fin de determinar el valor de ADC en las zonas donde existía previamente tejido tumoral, definiéndose como ausencia tumoral residual valores de ADC mayores a 1.2 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/seg.

## RESULTADOS

La mediana de ADC fue de 1,1 (rango 0.7 y 2). Los medians de ADC en los casos con RPC fue significativamente mayor que la de los casos sin RPC (1,45 vs 1,01 respectivamente, p = 0,0002). En 4 casos (17%) se obtuvieron valores de ADC mayores a 1,2 y fueron considerados como ausencia de tumor residual. De los 24 pacientes, 5 (21%) correspondieron al grupo de Respondedores Clínicos. De ellos, 4 tuvieron una RPC. Tomando como valor de corte de ADC 1.2 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/seg, la RMND logró identificar estos 4 casos. En el paciente de este grupo que presentaba persistencia tumoral, el valor de ADC fue de 1,1. De esta manera la RNMD logró identificar al único caso en que se justificaría una cirugía radical.

De los 19 pacientes que fueron considerados No Respondedores Clínicos, ninguno tuvo RPC. En todos estos casos los índices de ADC fueron menores a 1.2 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/seg y en consecuencia no hubo ningún caso de falso negativo. Los detalles de cada caso se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1  
*Relación entre el grado de respuesta clínica, la respuesta patológica y los valores de ADC*

Respondedores Clínicos	RPC	ADC
Sí	Sí	1,3
Sí	Sí	2
Sí	Sí	1,5
Sí	Sí	1,4
Sí	No	1,1
No	No	1,2
No	No	0,9
No	No	1,1
No	No	0,7
No	No	1,1
No	No	1,03
No	No	0,7
No	No	1
No	No	0,7
No	No	0,9
No	No	1,2
No	No	1,1
No	No	0,9
No	No	1
No	No	0,9
No	No	0,9
No	No	0,8
No	No	1,2
No	No	1,2

## DISCUSIÓN

El rol de los estudios por imágenes en la evaluación del cáncer de recto ha ido cambiando sustancialmente con el transcurso del tiempo. Hasta fines del siglo XX, su utilidad se limitaba a descartar secundarismos y eventualmentee irresecabilidad por invasión a órganos vecinos. De esta manera, la tomografía axial computada representó un gran avance brindando imágenes estructurales de fácil interpretación. Desde la introducción de la neoadyuvancia, se hizo necesaria una mayor definición de las paredes rectales y estado del mesorrecto que la que brindaba la TAC. La introducción de la RNM permitió caracterizar estas estructuras de manera más precisa<sup>1</sup>. Sin embargo, en años más recientes, el grado de respuesta clínico-patológico ha cobrado mucha importancia, sobre todo en los grupos que consideran a los tratamientos conservadores como la resección local o no quirúrgicos (Wait and See), como una alternativa luego de la neoadyuvancia. El poder

identificar los casos con RPC evitaría por un lado el sobre-tratamiento con cirugía innecesaria y por el otro el tratamiento insuficiente en pacientes con persistencia tumoral. La principal dificultad en este escenario es la diferenciación entre el tejido fibroso post neoadyuvancia del tejido tumoral. Si bien, la RNM de alta definición realizada por especialistas altamente entrenados se asocia con altos índices de sensibilidad y especificidad, la mayoría de las series comunican índices que no superan el 60%.<sup>2, 3, 17</sup> La mencionada limitación de los estudios que se basan en datos estructurales, ha llevado al intento de utilizar métodos funcionales tales como el PET scan. Sin embargo, los estudios realizados para evaluar su utilidad para la evaluación luego de la neoadyuvancia demuestran que hasta el 55% de los pacientes con tumores residuales son erróneamente interpretados como respondedores completos.<sup>3, 5, 12</sup> En un reciente estudio de Jansen y col<sup>11</sup>, solamente 1 de 6 casos con respuesta patológica completa fue identificado con el PET. A estas limitaciones se le suma el costo elevado de esta prestación.

La RNMD se presenta como una nueva alternativa. En un estudio multicéntrico reciente de Lambregts y col<sup>15</sup>, se compararon los resultados obtenidos con la RNM convencional y con RNMD. Tres observadores independientes con distinto grado de experiencia evaluaron 120 pacientes, encontrando que con la adición de la difusión la sensibilidad para la selección de respuesta completa mejoró entre un 16 y 52% para los tres observadores con solo un 10% de subestimación de tumor residual que pasó de 0-40% a 52-64% y mejoró la coincidencia interobservador. Estos resultados fueron especialmente marcados en los observadores de menor experiencia.

La señal en las técnicas de RNMD depende de la difusión de las moléculas de agua, principalmente en el espacio extracelular. Cuando hay una alteración en el tamaño del espacio extracelular el patrón de difusión es directamente afectado. El aumento de celularidad causa una reducción del espacio extracelular (disminución del contenido de agua), por lo tanto hay restricción de la difusión, lo que se traduce en un aumento de señal en secuencias DWI y una disminución de la señal en el ADC. El Coeficiente de Difusión Aparente (ADC), es una expresión cuantitativa de las características de difusión de los tejidos y está en relación con la proporción de los componentes intra y extracelula-

res. Luego de las 2 semanas de iniciado el tratamiento quimiorradiante los valores de difusión en el ADC aumentan paulatinamente debido al daño y necrosis celular con la consecuente producción de edema por fallas en la bomba ATP N+ K+. De esta manera se produce una translocación de las moléculas de agua desde el espacio intracelular al extracelular con el consiguiente aumento en la señal de ADC en la RNMD en comparación con el estudio basal. Es por este motivo que algunos autores recomiendan el uso de la RNMD durante el tratamiento, a fin de establecer cambios en la difusión e identificar a aquellos pacientes respondedores de los no respondedores, en forma temprana<sup>8</sup>.

Dentro de sus ventajas mencionamos la de ser una técnica no invasiva, no emplea radiación ionizante y no requiere del uso de material de contraste endovenoso. Otra ventaja de la RNMD es que demanda de un mínimo tiempo adicional al protocolo habitual de estudio<sup>4</sup>.

Adicionalmente, otros trabajos sugieren que la RNMD podría también ser efectiva para predecir eventuales niveles de respuesta antes de iniciada la neoadyuvancia, ya que se ha observado que los pacientes que responden a la neoadyuvancia muestran en el diagnóstico inicial valores menores en el ADC en comparación con los no respondedores<sup>6-10</sup>. Sin embargo otras series no encuentran relación.

En conclusión, la RNMD es una herramienta útil para evaluar la respuesta del cáncer rectal después de la radioquimioterapia.

## REFERENCIAS

1. Akasu. T, G. Iinuma, T. Fujita, et al. *Thin-section MRI with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2005; 184 (2): 531-8.
2. Beets Tan RG, Beets GL. *Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging*. Radiology 2004; 232: 335-346.
3. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al. *Pre-operative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high resolution MR*. Br J Surg 2003; 90: 355-364.
4. Brunella B, Vitale R, Lecciosotti L, et al. *Restaging locally advanced rectal cancer with MRI after chemoradiation therapy*. RadioGraphics 2010; 30: 699-721.
5. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. *Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal*

- adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58: 451-7.
6. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. *Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation.* *Lancet* 2002; 360 (9329): 307-308.
  7. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. *Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy.* *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 1319-1328.
  8. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. *Diffusion weighted 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.
  9. Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. *Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization.* *Eur J Radiol* 2003; 45: 208-213.
  10. Ho Kim S, Min Lee J, Hong SJ, et al. *Locally advanced rectal cancer: Added value of diffusion weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo and radiation therapy.* *Radiology* 2009; 253: 116-125.
  11. Janssen MH, Ollers MC, Riedl RG, et al. *Accurate prediction of pathological rectal tumor response after two weeks of preoperative radiochemotherapy using (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography imaging.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77: 392-399.
  12. Jonas J, Bahr R. *Neoadjuvant chemoradiation treatment impairs accuracy of MRI staging in rectal carcinoma.* *Gut.* 2006; 55: 1214-1215.
  13. Kim SH, Lee JM, Hong SH, et al. *Locally advanced rectal cancer: added value of diffusionweighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy.* *Radiology.* 2009; 253: 116-125.
  14. 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.
  15. Lambregts D, Vandecaveye V, Brunella B, et al. *Diffusion-Weighted MRI for Selection of Complete Responders After Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Study.* *Ann Surg Oncol.* DOI 10.1245/s10434-011-1607-5.
  16. Maas M, Nelemans P, Valentini V, et al. *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data.* *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-844.
  17. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, et al. *The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* *Ann Surg Oncol* 2007;14: 455-461.
  18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer.* *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
  19. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, et al. *Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer.* *Colorectal Dis* 2009; 11: 249-253.
  20. Vaccaro C, Giuliano F, Rossi G, y col. *Cáncer de Recto: Respuesta Clínica y Patológica luego de la Neoadyuvancia Selectiva.* *Revista Argentina de Cirugia* (en prensa).
  21. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. *Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy.* *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 109-112.