

## ◆ MANUSCRITO ORIGINAL

# Resonancia magnética con difusión en pacientes con cáncer de recto: experiencia inicial

Alberto Seehaus,<sup>1</sup> Carlos Vacaro,<sup>2</sup> Jorge Ocantos,<sup>1</sup> Analía Varela,<sup>1</sup> Lorena Savluk,<sup>1</sup> Guillermo Ojea Quintana,<sup>2</sup> Gustavo Rossi,<sup>2</sup> Verónica Weimbaur,<sup>2</sup> Juan Pablo Santino,<sup>3</sup> Ricardo García-Mónaco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Diagnóstico por Imágenes; <sup>2</sup> Servicio de Cirugía; <sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:199-207

### Resumen

**Antecedentes.** En los pacientes con cáncer de recto sería útil contar con un método por imágenes que pudiera determinar la presencia de tumor residual post-neoadyuvancia con el fin de establecer el planteo quirúrgico o la vigilancia. **Objetivo.** Describir el rol de la resonancia magnética con técnica de difusión (RMD) en la valoración de tumor primario residual (TPR) o respuesta patológica completa (RPC) post-neoadyuvancia en pacientes con cáncer rectal (CR). **Material y métodos.** Entre junio de 2009 y septiembre de 2010 se incluyeron 18 pacientes, 13 hombres y 5 mujeres, promedio de edad 58 años (rango 34-80 años), con CR localizado en el tercio medio e inferior, con estadio inicial T3-T4 o N positivo, definidos por examen físico (tacto rectal) y estudios por imágenes, RMD o tomografía computada multidetector (TCMD). Todos los pacientes recibieron neoadyuvancia previa a la cirugía. Posteriormente fueron reevaluados con una RMD utilizando una escala visual y otra cuantitativa para la medición del coeficiente de difusión aparente (ADC). Los resultados fueron comparados con la anatomía patológica (AP) como gold standard. Los estudios de RMD fueron realizados en un equipo Avanto, Siemens, de 1.5 T. **Resultados.** En la AP 15 de 18 pacientes presentaron TPR, mientras que 3 de 12 mostraron RPC. Cuando se empleó la RMD utilizando la escala visual se detectaron 14 de 15 pacientes con TPR mientras que al utilizar la escala cuantitativa todos los

casos fueron detectados. En los pacientes con RPC por AP, la RMD con escala visual permitió detectar 2 de 3 casos, mientras que al emplear la escala cuantitativa en el ADC los 3 casos fueron detectados. **Conclusiones.** La RMD permitió una valoración adecuada de TPR y RPC post-neoadyuvancia en pacientes con CR, particularmente cuando se realizó la valoración cuantitativa del ADC, permitiendo mejorar los resultados obtenidos mediante el análisis visual cualitativo.

**Palabras claves.** Cáncer rectal, resonancia magnética con difusión, respuesta tumoral.

## Diffusion-weighted MR Imaging in patients with rectal cancer: our initial experience

### Summary

**Background.** Pre-surgical characterization of post-neoadjuvant residual tumor response in patients with rectal cancer by means of an imaging technique could be useful in order to determine the therapeutic strategy or observation. **Objective.** To evaluate the role of the diffusion magnetic resonance imaging (DWMR) in the determination of residual primary tumor (RPT) or post-neoadjuvant complete pathologic response (CPR) in patients with rectal cancer (RC). **Material and methods.** Eighteen patients (13 males and 5 females) operated between June 2009 and September 2010 were included. The inclusion criteria were medial and low rectal tumors, with T3-T4- positive lymph nodes, defined by physical examination (rectal tact) and studies by imaging techniques (DWMR and multidetector computed tomography (MDCT)). All patients recei-

**Correspondencia:** Alberto Cristian Seehaus  
Sección Radiología del Hospital Italiano. Gascón 450, 1181. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.  
Tel. 4959-0200 - Interno 9894  
E-mail: alberto.seehaus@hospitalitaliano.org.ar

*ved neoadjuvant treatment before surgery. Patients were later reevaluated with DWMR using visual and quantitative scales in order to measure the apparent diffusion coefficient (ADC). The results were compared to pathological anatomy (PA) as gold standard. DWMR was performed on a Siemens Avanto 1.5 T. Results.* In the PA 15 of 18 patients presented RPT, whereas 3 patients showed a CPR. When the DWMR was used with the visual scale, RPT was detected in 14 of 15 patients, whereas all patients with RPT were detected using the quantitative scale. In those cases with complete CPR by PA, the DWMR and visual scale detected 2 of 3 patients whereas the quantitative scale in ADC detected all three cases. **Conclusion.** DWMR proved to be a useful method in the determination of post-neoadjuvant RPT and CPR in patients with rectal cancer, especially when the quantitative assessment of the ADC was performed, resulting in an improvement of the results obtained by means of the qualitative visual analysis.

**Key words.** Rectal cancer, DWMR, tumor response.

El cáncer rectal (CR) representa aproximadamente el 35% de los tumores colorrectales, siendo esta entidad potencialmente curable, si bien presenta, al igual que muchos de los tumores, riesgo de recurrencia local o diseminación a distancia.<sup>1-3</sup> Los factores que están estrechamente relacionados con el pronóstico del CR son el grado de invasión en la pared rectal, la extensión en el mesorrecto, la presencia o ausencia de compromiso ganglionar y la invasión vascular extramural.<sup>4</sup> El empleo de quimio y radioterapia preoperatoria (QRT) en pacientes con CR avanzado ha ganado aceptación en los últimos años permitiendo alcanzar una disminución en el estadio tumoral (*downstaging*) o una respuesta patológica completa (RPC), obteniéndose de esta manera como resultado una disminución en el porcentaje de recurrencia local y una mejoría en el intervalo libre de enfermedad.<sup>5</sup>

Actualmente el monitoreo de la respuesta tumoral post-neoadyuvancia a través de los métodos por imágenes se realiza principalmente con estudios de tomografía computada multidetector (TCMD) o resonancia magnética (RM), evaluando los cambios en cuanto al grado de engrosamiento parietal y volumen tumoral. Esta evaluación presenta limitaciones dado que los cambios metabólicos preceden a los morfológicos.<sup>6,7</sup>

El examen de resonancia magnética con técnica de difusión (RMD) es un método no invasivo que obtiene información de los tejidos valorando la capacidad de difusión de las moléculas de agua. El grado de restricción de la difusión en los tejidos biológicos es inversamente proporcional a la densidad celular e integridad de las membranas celulares. De esta forma la difusión de las moléculas de agua se encontrará restringida en tejidos con alta densidad celular e integridad de las membranas celulares, como ocurre por ejemplo en los tejidos tumorales.<sup>8,9</sup> En los años recientes se ha utilizado la RMD para evaluar la eficacia terapéutica post-neoadyuvancia en pacientes con diferentes tipos de tumores, como por ejemplo tumores de mama, gliomas, tumores hepáticos, cáncer de próstata y recientemente CR.<sup>10</sup>

El objetivo de este trabajo es describir el rol de la RMD en la valoración de tumor primario residual (TPR) o RPC post-neoadyuvancia en pacientes con CR.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 18 pacientes, 13 hombres y 5 mujeres, con una edad promedio de 58 años (rango 34-80 años), operados en nuestra institución entre junio del 2009 y septiembre del 2010 por CR de tercio medio e inferior localmente avanzado (T3-T4 o N positivo), sin metástasis a distancia. Todos los pacientes recibieron previamente a la cirugía un esquema de neo-adyuvancia con 5 fluoracilo-leucovorina + 5.040 cGy.

La evaluación pre-operatoria se realizó mediante examen físico (tacto rectal y rectoscopia) y estudios por imágenes (TCMD o RMD). Medido con rectoscopio rígido, se consideró recto inferior hasta los 7 cm desde el margen anal y recto medio desde los 7 hasta los 11 cm.

Luego de finalizada la QRT, se realizó una RMD con evaluación cualitativa (visual) y cuantitativa con el objetivo de medir el coeficiente de difusión aparente (ADC), tomándose como valor de corte  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$  a fin de diferenciar tejido tumoral residual de fibrosis post-neoadyuvancia. El tiempo promedio entre el fin de la neoadyuvancia y la RMD fue de 9,27 semanas (rango 1-52 semanas). El tiempo promedio transcurrido entre la RMD y la cirugía fue de 2,78 semanas (rango 1-9 semanas).

Los resultados del *test* índice (RMD) fueron

comparados con la anatomía patológica (AP) como prueba de referencia. El análisis anatomopatológico de las piezas resecaadas se basó en la clasificación TNM de acuerdo con el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, sexta edición). La respuesta a la QRT fue evaluada en la pieza quirúrgica con la clasificación de Dworak (Tabla 1). Se realizó un análisis descriptivo de los hallazgos encontrados.

**Tabla 1.** Clasificación de Dworak.

Grado	
1	Tumor predominante.
2	Fibrosis predominante (pocas células tumorales fáciles de hallar).
3	Muy pocas células neoplásicas (difíciles de encontrar).
4	Ausencia de células tumorales.

### Preparación del paciente

A fin de evitar restos de materia fecal en el recto que pudieran dificultar la interpretación de los resultados, los pacientes realizaron una preparación con una enema evacuante con fosfato de sodio cuatro horas antes del estudio. Diez minutos antes de iniciar el examen se les administró 40 mg de bromuro de N-butilioscina por vía intramuscular con el fin de disminuir la peristalsis intestinal. Una vez situado el paciente en la camilla del equipo se les administró 70 cc de gel endorrectal a través de jeringas con punta catéter de 50 cc con el fin de lograr una adecuada distensión del recto.

### Técnica del estudio

Todos los pacientes fueron examinados en posición supina en un equipo de resonancia magnética de 1.5 T (*Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania*). Se realizaron secuencias con cortes finos ponderados en T2 (TR/TE 4200/88, espesor de corte de 3mm, gap 0, matriz de 256x256, FOV de 150x150 mm) en los planos axial, sagital y coronal. Posteriormente se seleccionaron secuencias de RMD 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). Los exámenes fueron realizados utilizando *bobina phase array* de superficie sin administración de contraste endovenoso (gadolinio). Una vez adquiridas las imágenes, éstas fueron trasladadas a una estación de trabajo (*Leonardo, Siemens*) donde fueron evaluadas por dos médicos radiólogos especializados en radiología digestiva.

Se definió como engrosamiento parietal un grosor de la pared rectal mayor a los 3 mm en las secuencias T2. Las imágenes obtenidas en el modo b de la difusión fueron representadas en una escala de grises a fin de su valoración cualitativa, definiéndose como respuesta completa tumoral (RCT) los casos donde se evidenció baja señal (hipointensa) en los sectores donde se encontraba la lesión tumoral.

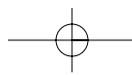
La segunda etapa del análisis consistió en la valoración del ADC o mapa ADC expresado en mm<sup>2</sup>/seg, obteniéndose este valor en forma automática en base a la intensidad de señal obtenida en los valores b de la difusión. Se seleccionaron mediante un cursor las áreas de interés (ROI) a fin de determinar el valor de ADC en las zonas donde existía previamente tejido tumoral, definiéndose como RCT valores de ADC mayores de 1,2 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/seg. Se establecieron, por otro lado, como tumor residual (TR) los sectores con señal alta en la valoración cualitativa en el modo b y valores de ADC menores de 1,2 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/seg en la escala cuantitativa.<sup>10,11</sup>

### Resultados

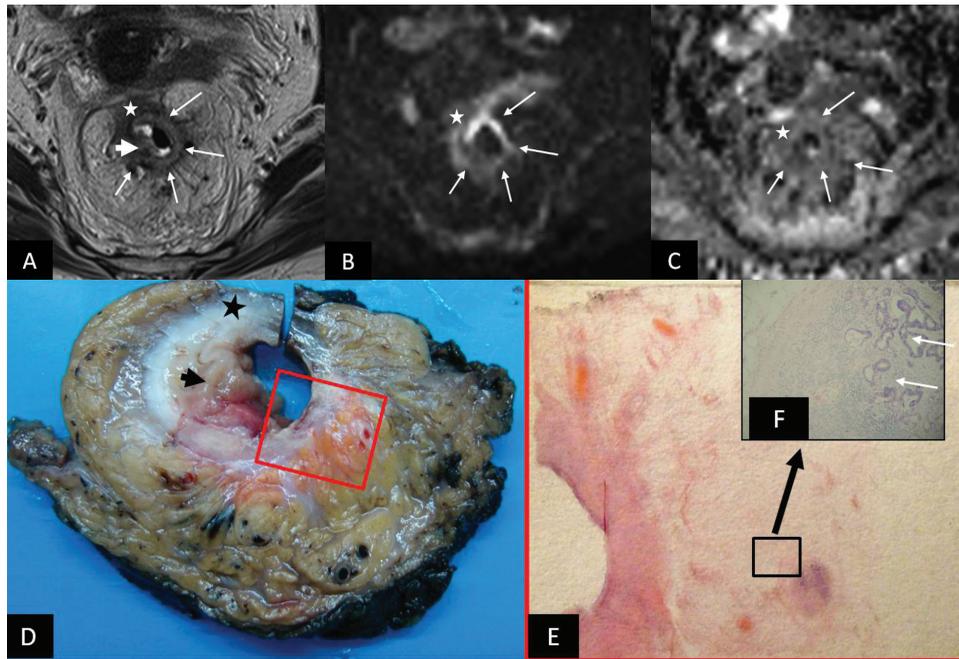
Once pacientes presentaron la lesión tumoral en el recto inferior y 7 en el recto medio, medida tanto por rectoscopia como por RMD. Las cirugías realizadas en la totalidad de los pacientes correspondieron a una resección total mesorectal (RTM). La AP mostró TPR en 15 de las piezas quirúrgicas resecaadas, mientras que no se evidenciaron vestigios de tumor en las 3 restantes.

El análisis histológico reveló adenocarcinomas en todos los casos, correspondiendo a adenocarcinomas de bajo grado (G2 OMS, moderadamente diferenciados) 14 de los tumores encontrados y de alto grado de diferenciación el restante (G3 OMS). La estadificación oncológica postoperatoria por AP de los 15 tumores correspondió a un estadio T3 en 11 pacientes, T2 en 3 y T1 en 1. De acuerdo a la clasificación de Dworak para cuantificar el grado de respuesta tumoral, 4 fueron grado 1, 8 grado 2, 3 grado 3 y 3 grado 4.

Cuando se analizaron los datos obtenidos en la RMD con valoración visual cualitativa en el modo b y los hallazgos de la AP, hubo coincidencia en 16 pacientes (88,88%) (Figuras 1 y 2). La discordancia hallada en los 2 casos restantes desapareció al utilizar la evaluación cuantitativa del ADC. Los hallazgos son descriptos en la (Tabla 2). Uno de los casos

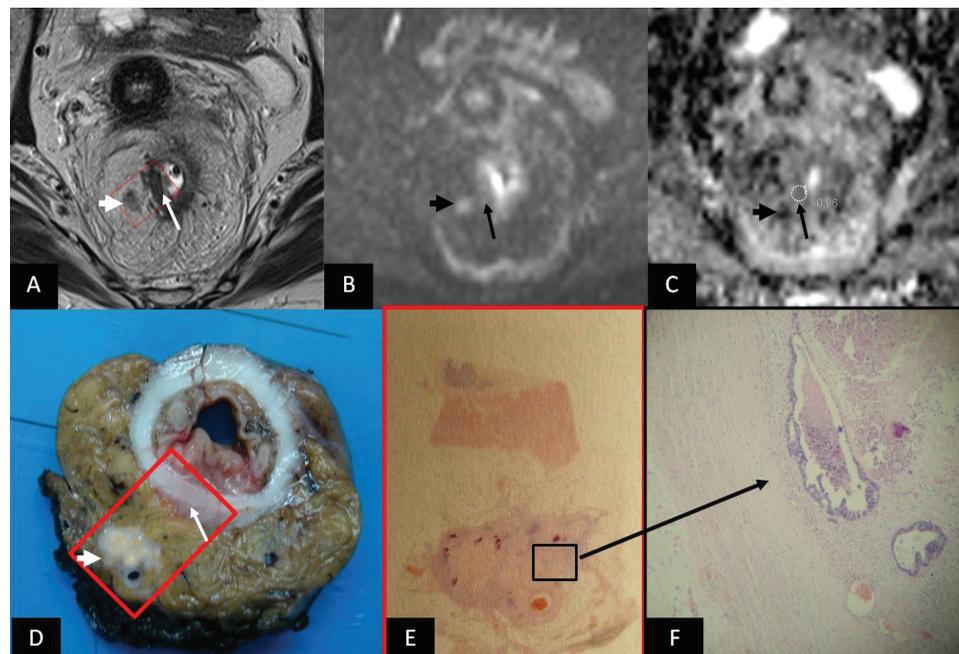


**Figura 1. Tumor primario residual.**

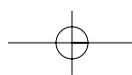


**A.** Resonancia magnética T2: engrosamiento circunferencial de la pared rectal (flechas). **B y C.** Resonancia magnética con técnica de difusión modo b: señal hiperintensa en la zona tumoral con caída de la señal en el coeficiente de difusión aparente (ADC) (flechas finas). **D.** Macroscopía: corte transversal de la pieza quirúrgica con recuadro en la zona tumoral. **E y F.** Microscopía: nidos glandulares tumorales entre las fibras musculares (flechas).

**Figura 2. Respuesta parcial.**



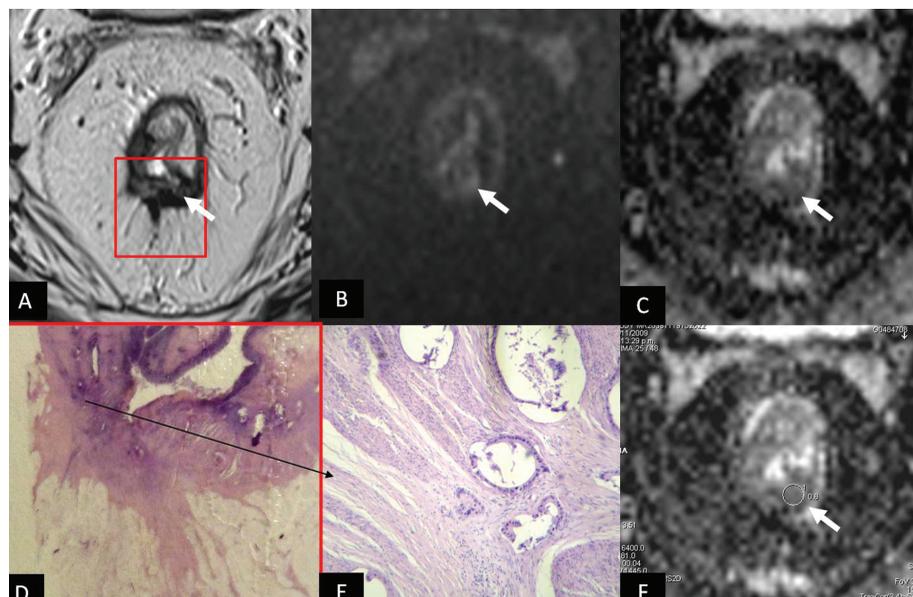
**A.** Resonancia magnética T2: engrosamiento de la pared rectal con señal hipointensa indicativo de fibrosis post-neoadyuvancia. **B y C.** Resonancia magnética con técnica de difusión: Señal hiperintensa en el modo b con caída en el coeficiente de difusión aparente (ADC) ( $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$ ) compatible con tumor primario residual (flechas). Obsérvese la adenopatía en el mesorrecto (flecha gruesa). **D, E y F.** Anatomía patológica: persistencia tumoral.



**Tabla 2.** Pacientes incluidos en el estudio: resultados por resonancia magnética con técnica de difusión y anatomía patológica.

Sexo	Edad (años)	Localización	Tiempo entre fin de QRT y RMD (semanas)	Tiempo entre RMD y cirugía (semanas)	Clasificación de Dworak	Tumor por AP	Estadio tumoral (T)	RMD valoración cualitativa	RMD valoración cuantitativa del ADC
F	55	Medio	5	3	2	Sí	3	Sí	$1,2 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	52	Medio	7	3	3	Sí	2	Sí	$1,1 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	55	Inferior	8	2	4	No	0	No	$1,4 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	55	Medio	7	1	3	Sí	3	Sí	$1,1 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	34	Medio	5	4	3	Sí	2	Sí	$0,9 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	60	Medio	8	2	2	Sí	3	No	$0,1 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	63	Inferior	7	1	4	No	0	No	$2,0 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	44	Medio	2	6	4	No	0	Sí	$1,4 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
F	61	Inferior	6	2	2	Sí	2	Sí	$1,2 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	61	Inferior	8	1	1	Sí	3	Sí	$0,9 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
F	75	Medio	1	7	2	Sí	3	Sí	$1,0 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
F	76	Inferior	7	1	1	Sí	3	Sí	$0,9 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
F	65	Inferior	9	1	1	Sí	3	Sí	$0,7 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	70	Inferior	52	9	1	Sí	1	Sí	$0,9 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	38	Inferior	8	1	2	Sí	3	Sí	$0,7 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	44	Inferior	16	1	2	Sí	3	Sí	$0,7 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	62	Inferior	4	4	2	Sí	3	Sí	$0,8 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg
M	80	Inferior	7	1	2	Sí	3	Sí	$1,2 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /seg

RMD: resonancia magnética con técnica de difusión, QRT: quimio y radioterapia preoperatoria, AP: anatomía patológica, ADC: coeficiente de difusión aparente, F: femenino, M: masculino.

**Figura 3.** Falso negativo: valor del análisis cuantitativo en la RMD.

**A.** Resonancia magnética T2: engrosamiento parietal con señal heterogénea (flecha). **B y C.** Resonancia magnética con técnica de difusión: señal baja en el modo b compatible con respuesta completa. **D y E.** Anatomía patológica: nidos microscópicos tumorales entre las fibras musculares. **F.** Mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC) con un valor de  $0,1 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg sugestivo de persistencia tumoral.

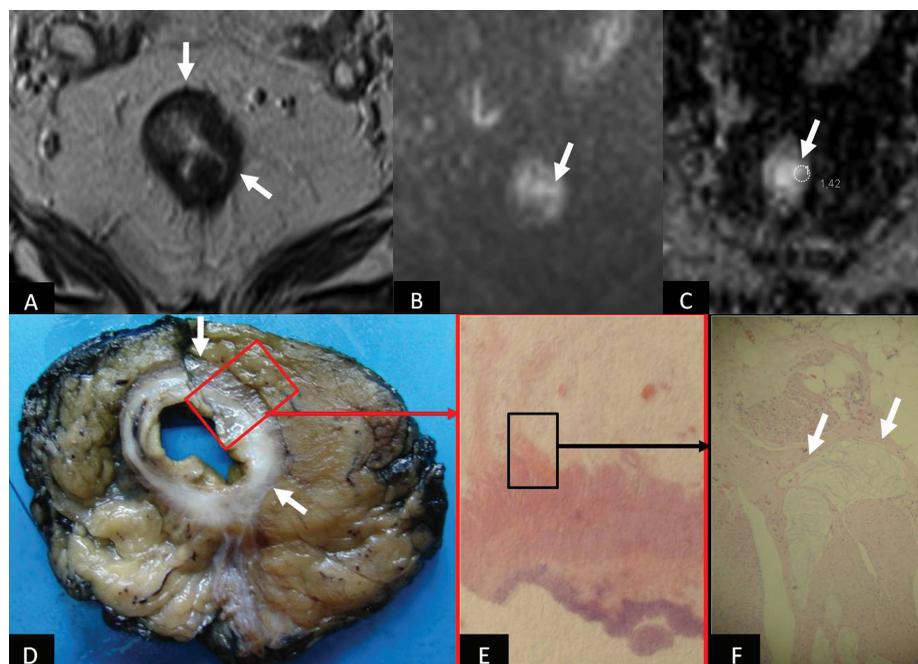
en los que no se encontró correlatividad en el análisis visual fue un falso negativo por RMD, donde la AP informó tumor residual con infiltración hasta el tejido adiposo mesorrectal, estadio T3, con extensa fibrosis y fenómenos desmoplásicos como

cambios reactivos a la radioterapia, con clasificación Dworack 2. La lesión se localizaba en el tercio medio del recto. La RMD post-neoadyuvancia se realizó a las 8 semanas de finalizada ésta y 3 semanas antes de la cirugía (Figura 3). El otro caso dis-

cordante fue un falso positivo en el que la AP informó RPC, clasificación Dworack 4 con lagos de mucina sustituyendo el tejido tumoral en respuesta a la neoadyuvancia. El tumor se encontraba originariamente también en el recto medio. La RMD se realizó a las 2 semanas de finalizado el tratamiento neoadyuvante y 6 semanas antes de la cirugía (Figura 4).

Los tres casos clasificados como Dworack 4 en la AP (ausencia de células tumorales, RPC) coincidieron con los hallazgos de la RMD con medición cuantitativa del ADC, mientras que en el modo b con evaluación visual se halló discordancia en un caso que fue el falso positivo mencionado previamente.

**Figura 4.** Falso positivo: adenocarcinoma mucinoso.



**A.** Resonancia magnética T2: engrosamiento parietal del recto con focos hiperintensos (flechas) compatible con lagos de mucina. **B y C.** Resonancia magnética con técnica de difusión: en el modo b presentan alta señal compatible con persistencia tumoral. En el análisis de coeficiente de difusión aparente (ADC) se observan, no obstante, valores de  $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$  sugestivos de respuesta completa. **D, E y F.** Anatomía patológica: lagos de mucina entre las fibras musculares con ausencia de células tumorales (flechas).

## Discusión

En la actualidad es imprescindible la toma de decisiones en los pacientes con CR en un ámbito interdisciplinario, dado el desarrollo en los últimos años de nuevos conocimientos en cuanto al diagnóstico, manejo y tratamiento de esta entidad. En sinergismo con esto, se hace imprescindible contar con nuevas herramientas en el campo de las imágenes que permitan establecer con mayor precisión la estadificación inicial de la enfermedad como así también los cambios producidos post-neoadyuvancia. Esto permitiría, por ejemplo, una conducta expectante en pacientes con lesiones distales y buena

respuesta a la neoadyuvancia, alcanzando de esta forma una mejor calidad de vida debido a la preservación del aparato esfinteriano.<sup>12</sup>

Con los nuevos esquemas de neoadyuvancia, la tasa de RPC en pacientes con CR se sitúa hoy entre el 20% y el 30%, siendo el porcentaje de *downstaging* aproximadamente del 60%.<sup>13,14</sup>

Habr-Gama y col han reportado el seguimiento de grupos de pacientes con CR con respuesta clínica completa (RCC) post-neoadyuvancia mostrando excelentes resultados a largo plazo. Por otro lado, va ganando terreno en los últimos años la conducta expectante de ver y esperar (*wait and see*) en aquellos

pacientes portadores de tumores del recto inferior con RCC post-neoadyuvancia, obteniendo similares resultados a los observados en pacientes con carcinomas anales.<sup>15</sup>

Durante años el tacto digital ha sido el principal método de evaluación local en los pacientes con CR, con una seguridad diagnóstica del 70%, existiendo amplia variabilidad de acuerdo a la experiencia del médico que realice este procedimiento.<sup>16</sup> Dentro de los métodos por imágenes utilizados hoy en la evaluación de pacientes con CR se encuentran la ecografía trans-rectal (ETR), la TCMD, la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) y la RM.

La ETR muestra una seguridad diagnóstica para la estadificación inicial de 75% a 94%, siendo menor para los casos post-neoadyuvancia, relacionado esto a los cambios producidos por la radioterapia. Sus mayores desventajas son la de ser un método operador dependiente, su escasa accesibilidad, sus limitaciones en la evaluación del mesorrecto y su uso en aquellos pacientes con estenosis rectal.<sup>17-19</sup> Si bien hoy ha sido reemplazada por la RM, la TCMD de la pelvis ha sido usada inicialmente para la estadificación local del CR, dado su menor poder de resolución espacial y su nivel de seguridad diagnóstica con valores que se sitúan entre el 52% y el 77%.<sup>20</sup>

El PET-TC es un método utilizado en la evaluación y seguimiento de pacientes con CR sometidos a tratamientos neoadyuvantes, con el fin de determinar cambios en la captación del radiofármaco empleado, la fluorodeoxiglucosa (FDG), en la región tumoral y descartar, por otro lado, la presencia de metástasis a distancia. Una reducción del 66% en la captación del radiofármaco en la zona tumoral, definido en términos de SUV (*standard uptake value*) en el estudio realizado post-neoadyuvancia en comparación con el estudio basal, ha sido reportado como valor de corte a fin de diferenciar pacientes que han respondido al tratamiento de aquellos que no.<sup>21</sup> Las principales limitaciones de este método radican en su baja resolución espacial, la incapacidad para detectar tumor residual microscópico, el incremento en la captación del radiofármaco que puede observarse en sectores con cambios inflamatorios post radioterapia y su alto costo.<sup>22</sup>

En los últimos años, la RM se ha establecido como una herramienta fundamental en la evaluación prequirúrgica de los pacientes con CR, especialmente en aquellos casos con tumores avanzados. Esto es debido fundamentalmente a su alto poder de discriminación tisular con el desarrollo de nuevas técnicas

de alta resolución.<sup>23</sup> Si bien la RM permite reconocer las lesiones tumorales, evaluar su extensión al mesorrecto y el compromiso de la fascia mesorrectal presenta no obstante limitaciones en cuanto al poder de diferenciar tumor residual de fibrosis post-neoadyuvancia.<sup>24,25</sup> Existen algunas publicaciones que avalan este concepto, por ejemplo, el trabajo publicado por Maretto y col, quienes concluyen que la RM convencional no debería ser utilizada como predictor de respuesta tumoral post-neoadyuvancia en pacientes con CR.<sup>26</sup>

En esta dirección, y con el fin de suplir la debilidad de la RM, ha emergido en los últimos años la RMD como una herramienta útil dado que posibilitaría monitorear la respuesta tumoral, permitiendo así diferenciar tumor viable de fibrosis en pacientes con CR avanzado tratados con QRT.<sup>27</sup> Dentro de sus ventajas mencionamos la de ser una técnica no invasiva, que no emplea radiación ionizante ni requiere el uso de material de contraste endovenoso. Otra ventaja de la RMD es que demanda un mínimo tiempo adicional al protocolo habitual de estudio.<sup>9</sup> El principio en que se basa la RMD se centra en su capacidad para evaluar los cambios en la difusión de las moléculas de agua dentro del tejido tumoral, lo cual es un hecho dinámico que cambia durante el transcurso de la neoadyuvancia. Al inicio del tratamiento de QRT se produce edema intersticial en el tejido tumoral, con translación de las moléculas de agua al espacio extracelular, lo que provoca cambios en la señal en las secuencias de RMD.<sup>26,27</sup> La apoptosis celular suele ocurrir en forma inmediata al comienzo del tratamiento neoadyuvante en los pacientes respondedores. Algunos autores han mostrado cambios en la RMD intra-tratamiento con aumento temprano de los valores de ADC en correlación con la muerte celular observada en la AP.<sup>28</sup>

Luego de las 2 semanas de iniciado el tratamiento los valores de difusión en el ADC aumentan paulatinamente, vinculándose esto al daño y necrosis celular con producción de edema por fallas en la bomba ATP N+ K+, produciéndose una translación de las moléculas de agua desde el espacio intracelular al extracelular con el consiguiente aumento en la señal de ADC en la RMD en comparación con el estudio basal. Es por este motivo que algunos autores recomiendan el uso de la RMD intra-tratamiento a fin de establecer cambios en la difusión y separar aquellos pacientes respondedores de los no respondedores.<sup>27</sup> Algunos trabajos sugieren, por otro lado, que la RMD podría también ser efectiva para

predecir, antes de iniciada la QRT, qué pacientes tendrán mayores posibilidades de respuesta, dado que el valor inicial tumoral en el ADC se correlacionaría con el grado de respuesta porque 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>11,29</sup>

En nuestra serie de 18 pacientes, 15 presentaron TPR en la AP y 3 mostraron RPC. Cuando se empleó la RMD utilizando la escala visual se detectaron 14 de 15 pacientes (93,33%) con TPR mientras que al utilizar el ADC con escala cuantitativa todos los pacientes con TPR fueron detectados. Por otro lado, en los casos con RPC por AP, la RMD con escala visual permitió detectar 2 de 3 casos mientras que con la escala cuantitativa en el ADC los 3 casos fueron detectados. Es por este motivo, de acuerdo a nuestros resultados y al de otros trabajos publicados, que consideramos necesario un análisis detallado de los valores del ADC por sobre los resultados del análisis visual a la hora de juzgar la presencia o no de tumor residual.<sup>9,29</sup>

Al igual que datos reportados en la literatura mundial, el caso observado en nuestro trabajo como falso positivo en el análisis visual fue un paciente con RPC que mostraba lagos de mucina post-neoadyuvancia en los sectores donde previamente existía componente tumoral, lo cual puede llevar a falsas interpretaciones tanto en la RM convencional como en la RMD, dado que la mucina muestra alta señal, simulando restos de tumor tanto en la RM convencional como en las secuencias de difusión.<sup>30,31</sup> En este caso el valor obtenido en la escala cuantitativa del ADC fue de  $1,42 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg, valor que nos permitió catalogarlo en la segunda lectura como RCT.

Si bien la presencia de restos tumorales microscópicos puede ser causa de falsos negativos en la RMD, como en el caso registrado en nuestra serie en la lectura visual, un análisis detallado y minucioso en el ADC de la zona donde se encontraba la lesión tumoral observada en el estudio basal permitió establecer la presencia de TR en el segundo examen. Es por este motivo que creemos conveniente la realización de un estudio de RMD basal en todo paciente con CR pasible de tratamiento neoadyuvante con el fin de poder comparar los cambios producidos luego de la neoadyuvancia.

En nuestros resultados el valor máximo del ADC

fue de  $2,02 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg en los pacientes con RPC, mientras que el valor menor correspondió a  $0,1 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg en los pacientes con TPR. Estos valores se correlacionarían con los cambios producidos en el tejido tumoral, particularmente en los pacientes respondedores, relacionados con la apoptosis celular y el edema por efecto de la neoadyuvancia.<sup>31</sup>

Dentro de las ventajas y aporte de esta nueva técnica al conocimiento y práctica médica diaria, se menciona su potencial capacidad de predecir la respuesta tumoral en forma no invasiva, hecho que evitaría la realización de biopsias u otros procedimientos invasivos innecesarios. Por este motivo creemos que su mayor utilidad radicaría en el seguimiento de aquellos pacientes con CR con respuesta clínica completa post-neoadyuvancia, dado que un examen de RMD orientativo de RPC permitiría mantener una conducta expectante. Por otro lado, brindaría la posibilidad de realizar biopsias dirigidas y más precisas, a fin de confirmar el diagnóstico en aquellos casos en los que la RMD pusiera en evidencia sectores sugestivos de una posible persistencia tumoral.

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo mencionamos el análisis retrospectivo, la variabilidad del tiempo transcurrido entre la finalización de la neoadyuvancia y la realización de la RMD y del tiempo entre la RMD y la cirugía, y el bajo número de pacientes examinados, por lo que creemos necesario realizar futuros trabajos con mayor número de casos a fin de establecer su verdadero valor y rol en pacientes con CR.

Concluimos que la RMD permitió una valoración adecuada de TPR y RPC post-neoadyuvancia en pacientes con CR, particularmente cuando se realizó la valoración cuantitativa del ADC, permitiendo así mejorar los resultados obtenidos mediante el análisis visual cualitativo.

## Referencias

1. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
2. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, Rizzo G, Coco C, Crucitti A, Ratto C, Bonomo L. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-739.

3. Wieder HA, Rosenberg R, Lordick F, Geinitz H, Beer A, Becker K, Woertler K, Dobritz M, Siewert JR, Rummeny EJ, Stollfuss JC. Rectal cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival. *Radiology* 2007;243:744-751.
4. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
5. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373:811-820.
6. Kim YH, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Jeong SY, Sohn DK, Choi HS, Ahn JB, Kim DH, Lim SB, Lee JS, Park JG. Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 2005;62:761-768.
7. Allen SD, Padhani AR, Dzik Jurasz AS. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:442-451.
8. Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol* 2003;45:208-213.
9. Brunella B, Vitale R, Lecciosotti L, Bonomo L. Restaging locally advanced rectal cancer with MRI after chemoradiation therapy. *RadioGraphics* 2010;30:699-721.
10. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI- a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:220-233.
11. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, Wolber J, Padhani A, Brown G, Doran S. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet* 2002;360:307-308.
12. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapi Z, Leer JW, Pahlman L, Rödel C, Schmoll HJ, Scott N, Velde CV, Verfaillie C. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87:449-474.
13. Hartley A, HO KE, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78:934-938.
14. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:625-633.
15. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717.
16. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, Liu MC, Jian JJ, Chen CM, Chung YL, Fang WT. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;48:23-28.
17. Kruskal JB, Kane RA, Sentovich SM, Longmaid HE. Pitfalls and sources of error in staging rectal cancer with endorectal US. *Radiographics* 1997;17:609-626.
18. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fujita S. Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40 (Suppl 10):S10-S15.
19. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Virjee J, Goddard P. Pre-operative assessment of local invasion in rectal cancer: digital examination, endoluminal sonography or computed tomography? *Br J Surg* 1986;73:1015-1017.
20. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:17-28.
21. Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, Gava M, Fanti S, Mariani G, Muzzio PC, Rubello D. Sequential FDG-PET CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adyvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34: 1583-1593.
22. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, Crepaldi G, Carpi A, Nicolini A, Mandoliti G, Polico C. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004;58:451-457.
23. Akasu T, Iinuma G, Fujita T, Muramatsu Y, Tateishi U, Miyakawa K, Murakami T, Moriyama N. 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;184:531-538.
24. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
25. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232:335-346.
26. Maretto I, Pommeri F, Pucciarelli S, Mescoli C, Belluco E, Burzi S, Rugge M, Muzzio PC, Nittii D. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:455-461.
27. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, Griebel J, Pfeiffer KP, Kreczy A, Hug EB, Lukas P, DeVries AF. 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.
28. Chinnaiyan AM, Prasad U, Shankar S, Hamstra DA, Shanaiyah M, Chenevert TL, Ross BD, Rehemtulla A. Combined effect of tumor factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1754-1759.
29. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. 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.
30. Rullier A, Laurent C, Vendrely V, Le Bail B, Bioulac Sage P, Rullier E. Impact of colloid response on survival after preoperative radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Am J Surg Path* 2005;29:602-606.
31. Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynn-Jones R. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:442-451.