



UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE TECNOLOGÍA MÉDICA
SEDE LOS LEONES

**EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS
BIOMARCADORES COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE,
MOVIMIENTO INCOHERENTE INTRAVOXEL Y KURTOSIS
POTENCIADOS EN DIFUSIÓN, EN LA RESPUESTA DEL CÁNCER
DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO A LA
QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE.**

Revisión bibliográfica

Proyecto de tesis profesional para optar al título de Tecnólogo Médico con mención
Imagenología y Física Médica

Profesor guía: T.M. Miguel Díaz Villanueva.

Estudiantes: Tiare Isabot Alarcón Veloso

Lesly Caren Arancibia Ramírez

2019

Santiago, Chile

I. Pauta de Evaluación Informe escrito

Nombre del programa:															
Integrantes:															
Fecha:															
Exigencia:	60% para nota 4	Puntaje máximo: 80													
Escala de evaluación:	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Malo</td> <td>Deficiente</td> <td>Regular</td> <td>Bueno</td> <td>Muy Bueno</td> </tr> </table>					1	2	3	4	5	Malo	Deficiente	Regular	Bueno	Muy Bueno
1	2	3	4	5											
Malo	Deficiente	Regular	Bueno	Muy Bueno											
Nota															

I. Aspectos generales	Puntaje
1. Portada	
2. Organización de capítulos y subtemas, elaboración de índices y numeración	
3. Claridad en la redacción, gramática y ortografía	
4. El informe respeta los aspectos fundamentales indicados en las etapas generales del programa (10)*	

5. Utiliza vocabulario científico-técnico	
6. Utiliza correcta diagramación	
7. Presenta Bibliografía de los últimos 5 años	
II.- Calidad de contenidos	
1. Introducción	
2. Justificación del proyecto: se identifica el problema de salud a intervenir	
3. Descripción del problema de salud: se describen sus causas, prevalencia e incidencia en la población y se cuantifica su impacto	
4. Población o grupo a intervenir: se identifica y argumenta el grupo a intervenir	
5. Propósito, objetivos claros y acordes con el tema del programa	
6. Desarrollo de la implementación: Explica con detalle la implementación del programa incluyendo las 10 etapas del programa	
7. Presenta evidencia internacional y nacional para fundamentar su programa	
8. Se plantea una argumentación lógica, coherente, entre la definición del programa y la disciplina declarada.	
9. Evaluación de indicadores: se describe como se evaluará el cumplimiento de las metas y su seguimiento	
Puntaje total	

*: Etapas generales del programa: Antecedentes, fundamentación, propósito, objetivo general y específicos descripción del programa, población objetivo, metodología para la implementación: recursos (humanos, físicos o económicos), requisitos de ingreso al programa (quienes acceden), cupos o número de prestaciones, funciones de los profesionales, actividades o prestaciones que incluye el programa, coordinación con otros sectores, etc, resultados esperados, monitoreo y evaluación, indicadores y financiamiento, referencias bibliográficas y anexos solo si es necesario.

© (Tiare Alarcón Veloso y Lesly Arancibia Ramirez)

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

AGRADECIMIENTOS

Tiare Alarcón Veloso:

“Quisiera agradecer a todas las personas que forman parte fundamental de mi vida y han estado en este proceso tan caóticamente hermoso. Primero que todo, dar gracias a mis padres Dino y Patricia por ser mi pilar fundamental, por enseñarme lo que es la felicidad y entregarme día a día amor puro y sincero. Gracias a mi hermano Ariel, quien ha sido mi compañero, mi partner y mejor amigo, eres mi mayor regalo. Y por último, gracias a mi pololo Luis que ha estado incansablemente conmigo apoyándome en este proceso y me llenó de valor para tomar la difícil decisión de emprender este viaje, con paciencia, amor y compañía”.

Lesly Arancibia Ramírez:

“Agradezco a cada una de las personas que estuvieron durante estos casi 5 años en este largo camino que me ha llenado de felicidad. Gracias a mis papás, hermanos, sobrinos y pololo por estar constantemente en cada uno de mis proyectos, dándome ánimo para seguir adelante”.

En conjunto, queremos agradecer al Profesor Yuri Berríos por ser un apoyo fundamental en nuestra tesis, gracias por la paciencia, la disposición y por entregarnos los conocimientos necesarios para realizar este hermoso proyecto, a pesar de lo difícil que pareció en muchos momentos.

Gracias al profesor Miguel Díaz por guiarnos en este proceso con una gran disposición en todo momento.

I. Contenidos

I.	PAUTA DE EVALUACIÓN INFORME ESCRITO.....	2
I.	CONTENIDOS	6
II.	ÍNDICE DE FIGURAS	8
III.	ÍNDICE TABLAS	9
IV.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS	10
V.	RESUMEN	11

II. Índice

1.	INTRODUCCIÓN	13
2.	MARCO TEÓRICO	15
2.1	ANATOMÍA DE RECTO	15
2.2	CÁNCER DE RECTO	19
2.3	EVALUACIÓN ANATÓMICA DEL RECTO EN RESONANCIA MAGNÉTICA.....	20
2.4	EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL E INTERNACIONAL	21
2.5	DIAGNÓSTICO.....	22
2.5.1	<i>Colonoscopia</i>	22
2.5.2	<i>Biopsia</i>	23
2.6	ESTADIFICACIÓN SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM.....	24
2.7	TRATAMIENTO	26
2.7.1	<i>Cirugía</i>	26
2.7.2	<i>Quimiorradioterapia neoadyuvante</i>	28
2.8	EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE	29
2.8.1	<i>Evaluación mediante Resonancia Magnética</i>	29
2.8.2	<i>Evaluación histopatológica</i>	30
2.8.3	<i>Política de “Esperar y ver”</i>	31
2.9	ANÁLISIS IMAGENOLÓGICO	31
2.9.1	<i>Potenciación T2</i>	32
2.9.2	<i>DWI</i>	32
2.10	BIOMARCADORES EN RESONANCIA MAGNÉTICA	33

2.10.1	Utilidad clínica en el cáncer de recto	34
2.10.2	ADC.....	35
2.10.3	IVIM.....	37
2.10.4	Kurtosis Difusional.....	38
3.	OBJETIVOS.....	40
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL:.....	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	40
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	41
4.1	TIPO DE DISEÑO.....	41
4.2	UNIVERSO	41
4.3	TIPO DE MUESTREO	42
4.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43
5.	RESULTADOS	45
5.1	PACIENTES.....	45
5.2	TRATAMIENTO	46
5.3	EVALUACIÓN DE LA REGRESIÓN TUMORAL	47
5.4	PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN EN RM	47
5.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	49
5.5.1	ADC.....	50
5.5.2	DKI	58
5.5.3	IVIM.....	60
6.	DISCUSIÓN	62
7.	CONCLUSIÓN.....	69
8.	BIBLIOGRAFÍA	70
9.	ANEXOS.....	78
9.1	DOCUMENTO N°1	78
9.2	DOCUMENTO N°2	79
9.3	DOCUMENTO N°3	81
9.4	DOCUMENTO N°4	82
9.5	DOCUMENTO N°5	82
9.6	DOCUMENTO N°6	83

III. Índice de Figuras

FIGURA I: ANATOMÍA DE RECTO Y PARED ANAL.....	16
FIGURA II: IMAGEN ILUSTRATIVA DE LAS CAPAS HISTOLÓGICAS DEL RECTO.....	17
FIGURA III: ILUSTRACIÓN DE LAS FASCIAS ASOCIADAS AL RECTO.	19
FIGURA IV: CORTE AXIAL DONDE SE OBSERVAN LAS CAPAS MUCOSAS.	21
FIGURA V: FÓRMULA VALOR B.....	33
FIGURA VI: FÓRMULA DEL VALOR ADC.....	36
FIGURA VII: FÓRMULA IVIM.....	37
FIGURA VIII: FÓRMULA DE KURTOSIS.	38
FIGURA IX: DESVIACIÓN DE LA SEÑAL DE RM ESPERADA EN DWI DE UN MODELO MONO- EXPONENCIAL..	39
FIGURA X: CURVA ROC PARA DOS TESTS, A Y B, DONDE A ES INEQUÍVOCAMENTE MEJOR	44
FIGURA XI: DIAGRAMA REPRESENTATIVO DE LA SELECCIÓN DE PAPERS.	45
FIGURA XII: NÚMERO DE PACIENTES CON LARC SEGÚN SEXO POR PAPER.	46
FIGURA XIII: RELACIÓN TEMPORAL ENTRE RM Y QRT NEOADYUVANTE POR PAPER.....	49
FIGURA XIV: PACIENTES SEGÚN TIPO DE RESPUESTA A LA QRT NEOADYUVANTE POR PAPER.	50
FIGURA XV: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS VALORES DE AUC.....	51
FIGURA XVI: EL VALOR DE CORTE DE $\Delta\%ADC$	51
FIGURA XVII: CURVA ROC DE ADC POST PCR VS NO PCR.....	52
FIGURA XVIII: EVIDENCIA DE QUE POST ADC TIENE MAYOR AUC EN COMPARACIÓN AL AUC DE ΔADC Y $\Delta\%ADC$	53
FIGURA XIX: RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS TRES PARÁMETROS.	53
FIGURA XX: ROC EN PACIENTES CON CARCINOMA RECTAL CON UNA DISTRIBUCIÓN NORMAL.	54
FIGURA XXI: EVIDENCIA DE UN AUC IGUAL A 1 EN ΔADC	55
FIGURA XXII: EVIDENCIA DE UN AUC MAYOR EN EL PARÁMETRO $\Delta\%ADC$ POST QRTN, EN COMPARACIÓN A LA $\Delta\%ADC$ DURANTE LA QRTN.	56
FIGURA XXIII: CURVA ROC DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA ΔADC	56

FIGURA XXIV: RM PONDERADA EN T2, DW-MRI.....	57
FIGURA XXV: IMÁGENES DE RM DE UN HOMBRE DE 62 AÑOS CLASIFICADO COMO NO PCR.	57
FIGURA XXVI: VALOR AUC DE LOS PARÁMETROS DKI.....	59
FIGURA XXVII: EL ANÁLISIS DE ROC PARA CARACTERIZAR CADA PARÁMETRO PARA PREDECIR EL RESULTADO DE LA QRTN	59
FIGURA XXVIII: IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE UNA MUJER DE 36 AÑOS CON UN PCR...	59
FIGURA XXIX: IMÁGENES DE RM DE UNA MUJER DE 43 AÑOS CON UN NO-PCR.	60
FIGURA XXX: GRÁFICO CON AUC DE LA $\% \Delta D$	61
FIGURA XXXI: PACIENTE CON LARC DE LOS GRUPOS PCR Y NO PCR.	61
FIGURA XXXII: IMÁGENES DE RM SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM.	78
FIGURA XXXIII: IMÁGENES DE RM SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM.	78
FIGURA XXXIV: IMÁGENES DE RM SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM.....	79
FIGURA XXXV: ESQUEMA DE LA SECUENCIA SE EPI DWI.....	82
FIGURA XXXVI: ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN BIOMARCADOR EN IMAGEN.....	82
FIGURA XXXVII: LOGARITMO DE LA INTENSIDAD RELATIVA DE LA SEÑAL EN FUNCIÓN DE B..	83

IV. Índice Tablas

TABLA 1.....	50
TABLA 2.....	52
TABLA 3.....	52
TABLA 4.....	53
TABLA 5.....	54
TABLA 6.....	55
TABLA 7.....	58
TABLA 8.....	60
TABLA 9.....	81

V. Índice de abreviaturas

ADC	COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE.
ACR	ADENOCARCINOMA COLORRECTAL.
AJCC	AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER.
CCR	CÁNCER COLORRECTAL.
D	DIFUSIÓN REAL EN IVIM.
DEIS	DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICAS E INFORMACIÓN DE SALUD.
DKI	IMAGEN DE KURTOSIS DIFUSIONAL.
DRE	EXAMEN DIGITAL RECTAL.
DWI	IMAGEN POTENCIADA EN DIFUSIÓN.
f	FRACCIÓN DE PERFUSIÓN EN IVIM.
IVIM	MOVIMIENTO INCOHERENTE INTRAVOXEL.
LARC	CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.
MK	MEDIA DE KURTOSIS
MD	MEDIA DE DIFUSIÓN REAL.
QRTN	QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE.
QT	QUIMIOTERAPIA.
RM	RESONANCIA MAGNÉTICA.
RT	RADIOTERAPIA.
TNM	TUMOR-NÓDULO-METÁSTASIS.
TRG	GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL.
$\Delta\%$ ADC	VARIACIÓN PORCENTUAL DE ADC.
Δ ADC	VARIACIÓN DE ADC.
$\Delta\%$ D	VARIACIÓN DE DIFUSIÓN.

VI. RESUMEN

Objetivo: evaluar, mediante una revisión bibliográfica, el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores Coeficiente de Difusión Aparente, Movimiento incoherente Intravoxel y Kurtosis potenciados en Difusión, en la respuesta del cáncer de recto localmente avanzado a la quimiorradioterapia neoadyuvante.

Materiales y métodos: se realiza una búsqueda en EBSCO HOST y PUBMED, obteniendo un tamaño muestral de 78 papers a los cuales se aplica en primera instancia filtros por título, idioma, y biomarcadores. Luego de esto, se ejecutan los criterios de inclusión que son confirmación histopatológica de adenocarcinoma rectal, pacientes en estadio T3/T4 con o sin ganglios linfáticos positivos (estadio II y III), o T2 con ganglios linfáticos positivos (estadio IIIA), pacientes sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante, pacientes con imágenes DWI-RM pre y post quimiorradioterapia neoadyuvante y análisis ROC en pacientes pCR y no pCR. Los Criterios de exclusión son adenocarcinoma mucinoso en evaluación de ADC y utilización de análisis de histograma en ROI volumétrico.

Resultados: los parámetros $\Delta\%ADC$, $\Delta\%D$ y MK-post QRTn fueron los más representativos en base al rendimiento diagnóstico. La $\Delta\%ADC$ tiene un AUC de 0,94, sensibilidad 95% y especificidad 82,4%. La $\Delta\%D$ tiene un AUC de 0,807, sensibilidad 93%, especificidad 75%. El MK post tiene un AUC de 0,908, sensibilidad 92,9% y especificidad 83,3%.

Conclusión: estos biomarcadores tienen un buen rendimiento diagnóstico para la evaluación de la QRTn en LARC, sin embargo, no existe una estandarización en su ejecución y análisis.

VII. ABSTRACT

Objective: the Objective of this work is to evaluate, through a bibliographic review, the diagnostic performance of the biomarkers Apparent Diffusion Coefficient, Incoherent Intravoxel Movement and Kurtosis -all of them boosted with Diffusion- and his response to the neoadjuvant chemoradiotherapy treatment for the locally advanced rectal cancer.

Materials and methods: the information was searched in EBSCO HOST and PUBMED, obtaining a sample size of 78 papers wich where initially filtered by title, language, and biomarkers type. Afterward, the following inclusion criterias were added: histopathological confirmation of rectal adenocarcinoma; patients in stage T3 / T4 with or without positive lymph nodes (stage II and III) or T2 with positive lymph nodes (stage IIIA); patients trated with neoadjuvant chemoradiotherapy; patients with DWI-RM images before and after the neoadjuvant chemoradiotherapy and finally ROC analysis in pCR and non-pCR patients. The exclusion criteria were mucinous adenocarcinoma in the evaluation of ADC and the use of histogram analysis in volumetric ROI.

Results: the parameters $\Delta\%ADC$, $\Delta\%D$ and MK-post QRTn were the most representatives based on the diagnostic performance. The $\Delta\%ADC$ has an AUC of 0.94, sensitivity 95% and specificity 82.4%. The $\Delta\%D$ has an AUC of 0.807, sensitivity 93%, specificity 75%. The MK post has an AUC of 0.908, sensitivity 92.9% and specificity 83.3%.

Conclusion: these biomarkers have a good diagnostic performance for the evaluation of the QRTn in LARC, however, there is no standardization in his execution and analysis.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de recto es una neoplasia maligna que se genera en la parte distal del tubo digestivo, siendo uno de los más recurrentes dentro de la población mundial luego del cáncer de próstata, mama y pulmón. Actualmente han aumentado los factores de riesgo de esta patología debido al estilo de vida sedentario y al mal hábito alimenticio que rodea a la comunidad en general.

Para el seguimiento de esta enfermedad se considera una línea cronológica que incluya todas las etapas evolutivas del cáncer de recto. En primer lugar, para la confirmación del diagnóstico se utiliza la colonoscopia con o sin biopsia (dependiendo de lo que se observe in situ). Luego de esto, para determinar el estadio del cáncer se realiza la etapificación tumoral, siendo la Resonancia Magnética (RM) la técnica Gold Estándar debido a la gran resolución tisular que se obtiene para la evaluación de la lesión neoplásica. Si el cáncer del paciente se encuentra categorizado como localmente avanzado (se extiende a las capas histológicas más externas pero sin generar metástasis), se procede con el tratamiento, que generalmente es la quimiorradioterapia neoadyuvante (terapia seguida de cirugía).

Se reconoce además, la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante como un procedimiento muy útil para observar los cambios tumorales que se produjeron después de la quimiorradioterapia logrando así definir la real envergadura de la cirugía.

La utilización de la Resonancia magnética ha resultado ser una herramienta imprescindible en la evaluación morfológica del tumor. Sin embargo, existen otros factores que se pueden evaluar mediante esta técnica, como características fisiopatológicas, funcionales y microestructura de la masa neoplásica, las cuales no están siendo usadas debido principalmente a su desconocimiento. Es así, cómo surge el concepto de biomarcador, siendo éste un indicador o una característica biológica de un proceso normal o patológico que puede ser medido objetivamente. Para obtener esta información, se utilizan datos numéricos adquiridos estadísticamente en base a potenciaciones de Resonancia Magnética. Gracias a estos biomarcadores se puede

conseguir información cuantitativa que se correlaciona con lo observado imagenológicamente, haciendo aún más certero el diagnóstico.

Pese al aporte que se produce a partir de los biomarcadores, a nivel mundial no existe una estandarización e implementación de la información que entregan, ya que algunos de estos aún están en etapa de validación, evaluación o simplemente no han sido difundidos oficialmente. Es por esto, que depende de la expertiz del médico radiólogo la utilidad que se les puede dar, siendo usados casi en la totalidad de los casos para la evaluación morfológica de la lesión.

Estos biomarcadores tienen un alto potencial para la evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante sin producir un aumento significativo en la duración del examen, ya que la obtención de los valores cuantitativos no necesita de mayor tiempo en la adquisición en el examen. Además, en el caso de los biomarcadores que definiremos, no se utiliza medio de contraste Gadolinio en su ejecución, por ende, no existen restricciones en la aplicación del examen en los pacientes que tengan patologías renales.

Por todo lo mencionado anteriormente, el objetivo de esta tesis es evaluar el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores Coeficiente de Difusión Aparente, Movimiento Incoherente Intravoxel y Kurtosis potenciados en Difusión, en la respuesta del cáncer de recto localmente avanzado a la quimiorradioterapia neoadyuvante.

Todo esto, con el fin de generar mayor conocimiento sobre este nuevo concepto y comprobar su potencial utilidad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Anatomía de recto

El recto es el órgano visceral más posterior de la cavidad pélvica, formando un ángulo anorrectal agudo de 90° a 115° con el canal anal dirigido dorsalmente. Mide entre 12 y 15 cm de longitud y se puede dividir en tres partes: recto superior, medio e inferior. El recto inferior va de los 0 a 6 cm, el recto medio de 7 a 11 cm, y el recto superior de 12 a 15 cm desde el borde anal (Drake, Vogl y Mitchell, 2009). El diámetro de esta estructura en su porción más proximal es similar a la del colon Sigmoides, pero a nivel más distal se dilata para formar la ampolla rectal, que se sitúa inmediatamente superior al músculo Elevador del ano, siendo sostenida por el mismo (Moore, Dalley y Agur, 2007). La ampolla rectal representa la porción más ancha con un perímetro variable de 8-16 cm (Wedel, 2017).

Dentro de las funciones fisiológicas, se encuentran el servir como un depósito temporal para el almacenamiento de heces, control de la defecación y en el mantenimiento de la continencia de las heces.

Anatómicamente, es la porción más distal del intestino grueso con su origen a nivel de la vértebra S3, luego de la unión Rectosigmoidea, hasta el punto de convergencia en la línea dentada del canal anal, siendo esta transición a nivel del músculo elevador del ano. El recto se diferencia del colon Sigmoides al no tener haustras ni apéndices epiploicos los cuales se dispersan en la unión rectosigmoidea. Aproximadamente 5 cm por encima de esta unión, dos bandas musculares anchas descienden por la pared rectal anterior y posterior. Estas bandas musculares se fusionan y forman una capa envolvente de músculo longitudinal que invierte el recto a lo largo de toda su longitud. Además, el recto presenta 2 o 3 curvas dentro de su lumen, creadas por pliegues submucosos, llamadas válvulas de Houston (Figura I).

La reflexión del peritoneo es variable, pero se produce aproximadamente de 6 a 8 cm por encima del borde anal. El tercio superior del recto es intraperitoneal a nivel anterior y lateral, el tercio medio está cubierto por peritoneo únicamente en su cara anterior, y el tercio inferior es totalmente extraperitoneal (Neves y Habr-Gama, 2007). Desde el punto de vista radiológico, el recto superior es intraperitoneal y se extiende desde la reflexión

Rectosigmoidea hasta la segunda válvula rectal (válvula de Kohlrausch). Esta válvula representa el límite superior del recto medio y la válvula de Houston inferior, el límite superior del recto inferior.

En los hombres, el peritoneo se refleja desde el recto anterior hasta la pared posterior de la vejiga formando el fondo de saco Rectovesical, y en las mujeres se refleja desde el recto anterior hasta la parte posterior del fórnix de la vagina formando el fondo de saco Rectouterino. Las reflexiones del peritoneo desde la parte lateral del recto forman la fosa Pararrectal (Moore y Dalley, 2007).

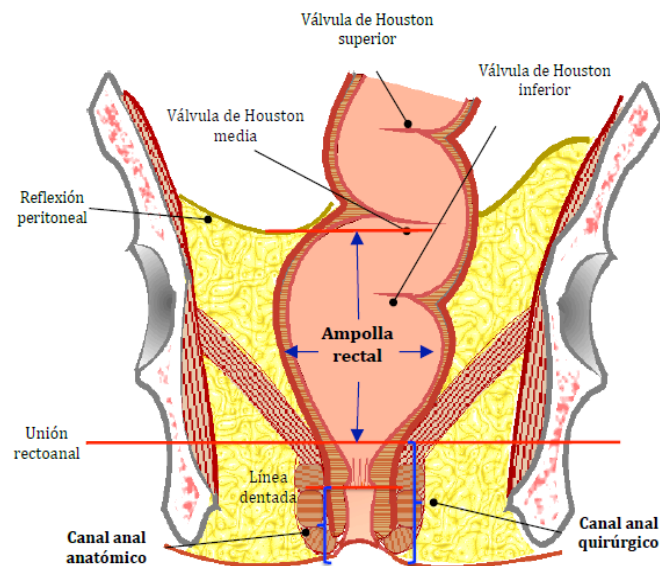


Figura I: anatomía de recto y pared anal (Mulas, 2015).

Posterior al recto se encuentra la concavidad sacra donde se localizan los vasos Sacros medios y las raíces nerviosas Sacras. En la mujer por anterior el recto se relaciona con el cérvix uterino y la pared vaginal posterior, y en el hombre con la vejiga, la ampolla de los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata.

La pared rectal consta de 4 capas histológicas distintas, siendo de profundo a superficial (Figura II):

1. Capa mucosa recubierta por epitelio columnar.
2. Capa submucosa.

3. Capa muscular propia formada por capas circulares internas y longitudinales externas.
4. Capa serosa formada por grasa perirrectal.

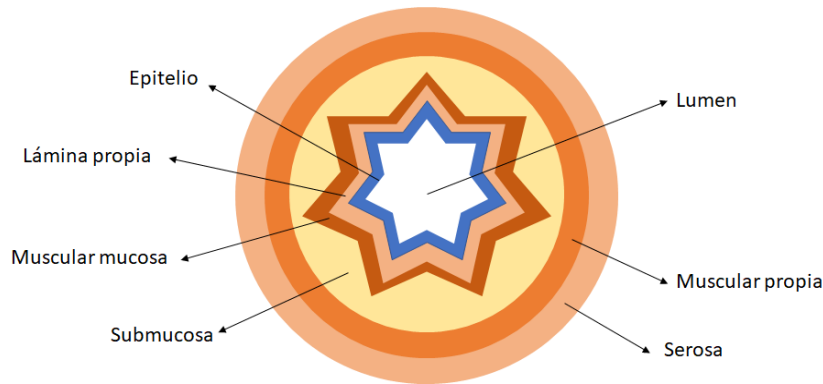


Figura II: imagen ilustrativa de las capas histológicas del recto (elaboración propia).

Respecto a la irrigación arterial, ésta va a depender de la porción del recto, siendo la arteria Rectal superior, rama de la arteria Mesentérica inferior (Gray, Howden, Pick y Carter, 2010) la encargada de los dos tercios superiores, proporcionando más del 80% del aporte sanguíneo al recto (Wedel, 2017). La arteria Rectal media y sus ramas aportan parte de la vascularización del recto medio, aunque esto puede ser variable. Las ramas ascendentes de la arteria Rectal inferior irrigan el tercio inferior del recto.

El drenaje venoso sigue básicamente la irrigación arterial. El colon Descendente y parte del colon Transverso, junto con el recto drenan a través del sistema Portal, vía vena Mesentérica inferior, y el anorrecto lo hace al sistema venoso central a través de las venas Hemorroidales media e inferior que drenan en la vena Ilíaca Interna y posteriormente en la vena Cava Inferior.

El drenaje linfático, al igual que el del resto del colon, sigue el recorrido de su drenaje venoso. La mucosa y submucosa rectal presentan una red de plexos linfáticos que drenan en los linfáticos extramurales (Gordon y Nivatvongs, 2007). Los vasos del tercio superior y medio del recto drenan a los ganglios linfáticos Pararrectales, para ascender posteriormente a los ganglios Mesentéricos inferiores, tanto por los ganglios linfáticos Sacros, como de forma más directa a través de los ganglios de los vasos Rectales superiores. Los ganglios Mesentéricos inferiores drenan en los linfáticos Lumboaórticos.

La linfa del tercio inferior del recto drena directamente en los linfáticos Sacros o, desde la ampolla rectal, drenan lateralmente a lo largo de los vasos Rectales medios en los ganglios linfáticos Ilíacos internos.

Es importante mencionar que el recto está rodeado de tejido adiposo y conectivo, conocido como Mesorrecto. Comenzando en el promontorio del sacro, el Mesorrecto es más pronunciado en la zona dorsal del recto y disminuye por debajo de la fascia Rectosacra alrededor de los músculos elevadores del ano en el extremo del tercio distal del recto. El Mesorrecto está envuelto por la fascia visceral de la fascia endopélvica, que a menudo se conoce como fascia Mesorrectal, la cual es una vaina de tejido conectivo que engloba el recto y la grasa perirrectal, la cual contiene ganglios, vasos linfáticos, arterias, venas y septos fibrosos. El Mesorrecto ha cobrado gran importancia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto, por lo que se recomienda su extirpación total en las neoplasias de tercio medio e inferior de recto, y la extirpación subtotal (5 cm de mesorrecto por debajo del límite inferior del tumor) en las neoplasias de tercio superior del recto (Heald, Husband y Ryall, 1982).

Entre la fascia propia del recto y la fascia parietal o Presacra se encuentra un tejido laxo areolar que se diseca fácilmente, formando así un espacio virtual denominado espacio Retrorectal.

La fascia Endopélvica está formada por un componente visceral y otro parietal. El componente parietal, del que una parte es la fascia Presacra, forma el revestimiento interno de las paredes y el suelo de la pelvis, mientras que el componente visceral constituye la fascia de revestimiento de las vísceras pélvicas, siendo la fascia Mesorrectal una parte de la misma (Neves y Habr-Gama, 2007).

La fascia Presacra (fascia de Waldeyer) es un engrosamiento de la fascia endopélvica parietal que cubre la concavidad del sacro y el coxis, junto con los nervios, la arteria Sacra media y las venas Presacras que se conectan con el sistema venoso vertebral interno (Figura III).

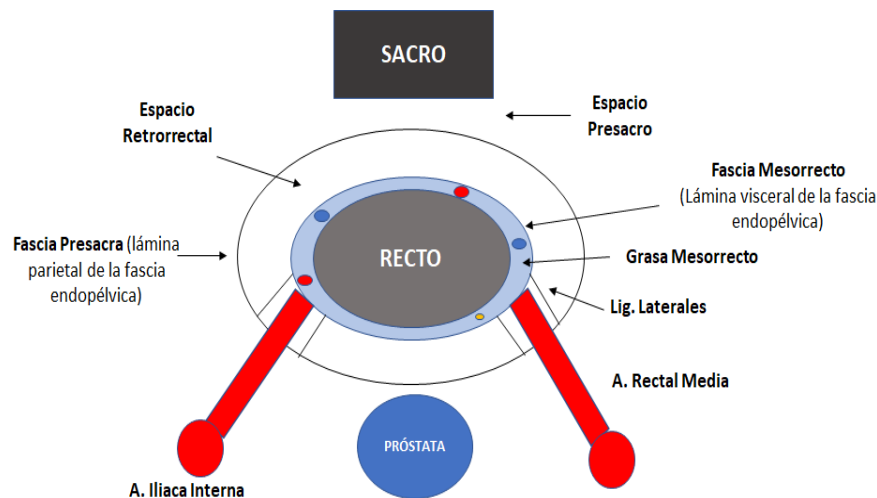


Figura III: ilustración de las fascias asociadas al recto (elaboración propia).

La fascia Próstato-Semino-Vesicular (fascia de Denonvilliers) está compuesta macroscópicamente por una capa única blanquecina de tejido que se extiende caudalmente sobre el aspecto posterior de las Vesículas Seminales y la Próstata hasta unirse en la línea media con el tendón central del Periné. Aunque macroscópicamente está formada por una sola capa, en la mayoría de los casos, aunque no siempre, la fascia de Denonvilliers está compuesta histológicamente de 2 capas distinguibles al microscopio. Esta fascia continúa alrededor del mesorrecto donde se puede adelgazar e interrumpirse.

2.2 Cáncer de recto

El cáncer de recto es una neoplasia maligna que se caracteriza por un amplio rango de diferenciación de células parenquimatosas de alta proliferación celular, con la capacidad de generar invasión local y metástasis por vía hematógena, linfática o siembra en cavidades corporales.

El tipo de cáncer de recto que con mayor frecuencia se presenta es el Adenocarcinoma, el cual genera metástasis en hígado y pulmón. A menudo surge de pólipos colónicos adenomatosos. Los pólipos pueden crecer y progresar a cáncer, pero también pueden permanecer estáticos en tamaño, retroceso o resolución.

La invasión local y diseminación tumoral se lleva a cabo mediante múltiples factores moleculares como lo son las metaloproteinasas, las moléculas de adhesión, los factores de transcripción nuclear y los factores de crecimiento celular, entre otros. (Kumar, Abbas, Fausto y Aster, 2010; Dworak, Keilholz y Hoffmann, 1997).

Respecto a la predisposición genética, el gen supresor de tumores APC (Adenomatous Polyposis coli), es el encargado de regular diversas funciones celulares, entre las que se encuentran la división, migración o el mantenimiento de la estabilidad genómica. Un alto número de tumores colorrectales contienen mutaciones en APC, y la herencia de mutaciones concretas del gen provoca invariablemente la aparición de cáncer de colorrectal a edad temprana en humanos (enfermedad poliposis adenomatosa familiar). Entre los factores de riesgos más establecidos se encuentra el índice de masa corporal alta, diabetes tipo II, el consumo excesivo de carne roja y tabaco, así como el consumo moderado/ intenso de alcohol (Kirkegaard et al., 2010). Existen además, patologías de base que conllevan a una predisposición en la generación de cáncer de recto, como es el caso de la Colitis ulcerosa de larga evolución, la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Lynch, y la Poliposis Adenomatosa familiar.

La sintomatología del paciente va a depender del estadio del cáncer, ya que en etapas tempranas puede ser asintomático. Entre los más comunes se encuentra el dolor e hinchazón abdominal constante, rectorragia, estreñimiento, heces acintadas, pérdida de peso, debilidad o anemia sin causa conocida.

2.3 Evaluación anatómica del recto en Resonancia magnética

Imagenológicamente, se logran diferenciar casi todas las capas que conforman el recto. Sin embargo, la capa serosa no se diferencia de la muscular por RM. La capa mucosa se representa por una línea de intensidad de señal baja, con la capa submucosa debajo de ésta representada como una estructura más gruesa de intensidad de señal más alta (ambas hiperintensas). Con imágenes de alta calidad, la musculatura propia a veces se puede visualizar como dos capas distintas de músculo circular y longitudinal. La capa muscular externa a menudo tiene un aspecto irregular en forma de surco debido a los vasos sanguíneos que entran en la pared rectal (Villalba, 2012). La grasa mesorrectal se

muestra hiperintensa y contrasta claramente con la muscular, facilitando en gran medida la observación de una posible infiltración mesorrectal (Fig. IV).

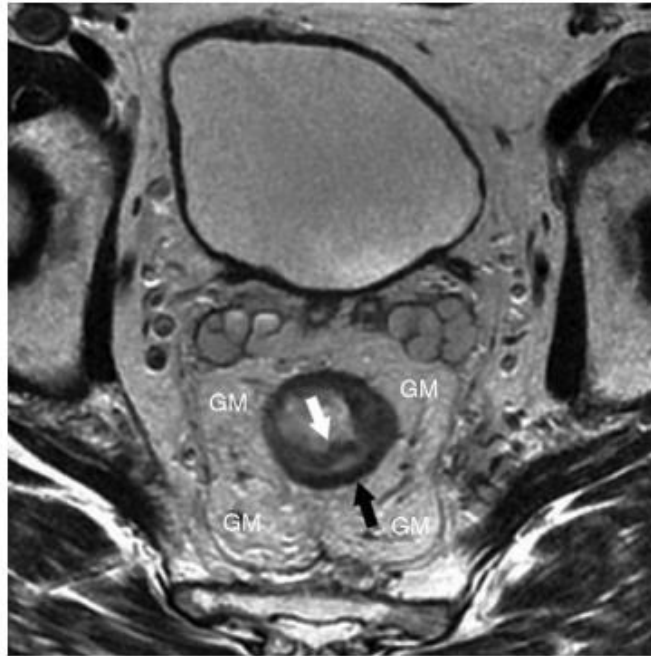


Figura IV: corte axial donde se observan las capas mucosas (flecha blanca), submucosa (señal propia hiperintensa) y muscular (flecha negra). Alrededor del recto se encuentra la grasa mesorrectal (GM) y, envolviendo esta grasa, la fascia mesorrectal, visible como una línea hipointensa que rodea todo el paquete graso (Villalba, 2012).

2.4 Epidemiología nacional e internacional

El adenocarcinoma colorrectal se encuentra dentro de las tres primeras causas de muerte por cáncer en la mayoría de los países desarrollados (Jemal, Siegel, Xu, Ward, 2010). Basado en las estimaciones de GLOBOCAN 2018 producidas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), la mortalidad por esta patología se encuentra en el segundo lugar, antecedido por el cáncer de Pulmón (18.4%). A nivel mundial, el cáncer colorrectal en hombres es el tercero más frecuente (10,9%), antecedido por el cáncer de pulmón (14.5%) y próstata (13,5%), siendo en mortalidad el cuarto más frecuente (9.0%). En mujeres, tiene el segundo lugar con mayor incidencia (9,5%), luego del cáncer de mama (24.2%), representando respecto a mortalidad el tercer lugar (9.5%), antecedido por el cáncer de mama (15.0%) y de pulmón (13,8%). La

incidencia de esta patología es levemente mayor en los hombres respecto a las mujeres con una relación de 1,14:1 (Bray et al., 2018).

A nivel nacional, según el Departamento de estadísticas e información de salud (DEIS) en hombres la mortalidad por cáncer de recto es de 2,9%, mientras que en las mujeres es de 2,4% (DEIS, 2011). Según el informe de estimación de incidencia de cáncer para Chile actualizado en Junio 2018, realizado por el Departamento de epidemiología de Chile, la incidencia de cáncer de recto y ano entre los años 2003-2007, en mujeres es de 4.5% y en hombres es de 5,3% (MINSAL, 2018). Respecto a la incidencia por edad 1.5% de todos los pacientes con cáncer colorrectal tienen bajo 45 años de edad, y 85% sobre 60.

2.5 Diagnóstico

Para el diagnóstico del cáncer de recto es necesario realizar primero una historia clínica completa del paciente. Luego, ante la sospecha de la patología o por examen de rutina, se realiza el examen digital rectal (DRE), en el cual el médico introduce el dedo índice en el recto para palpar la zona y detectar la presencia de nódulos, áreas de consistencia blanda o dura y otras anormalidades. En presencia de alguna anormalidad en el examen digital rectal, se realizan estudios de laboratorio correspondientes a biometría hemática completa con pruebas de función renal, hepática y antígeno carcinoembrionario (Decanini-Terán, González-Acosta, Obregón-Méndez, y Vega-de Jesús, 2011). El Gold Estándar para el diagnóstico es la Colonoscopia con biopsia, sin embargo, si con este método no se obtiene una muestra histológica diagnóstica se puede confirmar el cáncer mediante una colonoscopia virtual (MINSAL, 2013).

2.5.1 Colonoscopia

Es un procedimiento invasivo que utiliza el médico cirujano para observar el interior del colon y del recto con un colonoscopio, el cual es un tubo flexible del grosor de un dedo que tiene una luz y una pequeña cámara de video en uno de sus extremos (American Cancer Society, 2019).

El paciente debe acostarse de lado, con las rodillas flexionadas hacia el tórax. Acto seguido el especialista introduce el colonoscopio a través del ano y lo desplaza lentamente a través del intestino. Simultáneamente se introduce aire a través del equipo para separar las paredes del órgano y verlo con más detalle. A través de la observación y dependiendo de la necesidad, se puede utilizar una vía disponible en el aparato, llamada canal de trabajo, a la cual se pueden adaptar pinzas, elementos de corte y otros utensilios con los que se pueden retirar muestras de tejido para analizar (biopsia), tratar lesiones (poner grapas para evitar sangrados) o aplicar otras técnicas de coagulación con calor o, incluso, extraer pólipos.

Dependiendo de los antecedentes del paciente y lo que se observe en la colonoscopia, existen distintos caminos a tomar por parte del médico en beneficio de la salud del paciente.

2.5.2 Biopsia

La poliposis es el crecimiento de tejido anormal en una membrana mucosa. En caso de pólipos mayor a 10 mm se realiza la extirpación in situ de estos. Se han descrito tres subgrupos morfológicos generales de pólipos: sésiles, pedunculados y planos.

Según la clasificación histopatológica de la OMS 2010 para tumores de colon y recto (MINSAL, 2013) se encuentran los siguientes tipos de cáncer:

Adenocarcinoma, Carcinoma medular, Adenocarcinoma mucinoso, Carcinoma con células en anillo de sello, Carcinoma de células escamosas (epidermoide), Carcinoma adenoescamoso, Carcinoma de células pequeñas, Carcinoma indiferenciado, otros (por ej., Carcinoma papilar).

El Adenocarcinoma es un tipo de cáncer que comienza en las células que forman las glándulas que produce el moco para lubricar el interior del colon y el recto. Este es el tipo más común de cáncer de colon y recto. A medida que el cáncer crece y se propaga más allá del revestimiento interno del colon (mucosa), se llama adenocarcinoma invasivo.

El adenocarcinoma mucinoso es un tipo de cáncer rectal difícil de evaluar mediante RM debido a sus características celulares. La mucina es un tipo de moco que lubrica y

protege el intestino. En estado patológico se produce una gran cantidad de moco, lo que favorece que las células tumorales se extiendan rápidamente. Esto representa una característica común de los adenocarcinomas colorrectales, pero cuando ésta llega a ser abundante, dichos tumores se consideran un grupo clínico e histopatológicamente diferente (Segarra et al., 2002).

La diferenciación es el grado del cáncer que se basa en qué tan anormales se ven las células al microscopio. Los cánceres que son de más alto grado o pobremente diferenciados tienden a crecer y a propagarse más rápidamente. El cáncer de recto generalmente se divide en tres grados: bien diferenciado (de bajo grado), moderadamente diferenciado (de grado intermedio), pobremente diferenciado (de alto grado). Los cánceres de colon pobremente diferenciados (de alto grado) tienden a crecer y propagarse más rápidamente que los cánceres de colon bien y moderadamente diferenciados. Sin embargo, otros factores también son importantes para determinar el pronóstico de una persona, tales como hasta qué punto el cáncer se ha propagado (American Cancer Society, 2019).

2.6 Estadificación según clasificación TNM

La clasificación recomendada para realizar la estadificación del cáncer de recto es la TNM, Tumor - Nódulo, Metástasis, publicada y revisada periódicamente por la International Union Against Cancer y el American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2018).

La técnica Gold Estándar para la estadificación TNM es la RM, debido a su gran resolución tisular. La etapificación del cáncer rectal se relaciona específicamente con la capacidad de delimitar la extensión del tumor con respecto a puntos de referencia quirúrgicamente relevantes, principalmente la fascia Mesorrectal y el complejo del esfínter. Esto tiene implicaciones terapéuticas significativas con respecto a la necesidad o no de la terapia neoadyuvante, la preservación del esfínter y el plano quirúrgico, lo que puede tener un gran impacto en la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

En el diagnóstico por RM, cualquiera de las capas de la pared rectal se considera infiltrada en cualquier punto de su extensión cuando su intensidad de señal propia queda sustituida por la de la masa tumoral.

Respecto a la clasificación TNM, la categoría T para el cáncer de recto se basa en la extensión del tumor en las capas del recto (Ver Anexo: Documento N°1).

- Tx: no se puede determinar la extensión tumoral por falta de información.
- Tis: el cáncer se encuentra en la fase más precoz (in situ), afectando exclusivamente a la mucosa. El tumor no ha crecido más allá de la capa muscular interna.
- T1: el cáncer ha crecido a través de la capa muscular mucosa y se extiende hasta la submucosa.
- T2: el cáncer ha crecido a través de la submucosa y se extiende hasta la muscular propia.
- T3: el cáncer ha crecido a través de la muscular propia y afecta a las capas más externas del recto, sin atravesarlas. No existe afectación de órganos vecinos.
- T4a: el cáncer ha crecido a través de la serosa (también conocido como el peritoneo visceral), la capa más externa del colon y recto.
- T4b: el cáncer ha crecido a través de la pared del recto y existe invasión de órganos o tejidos vecinos.

La categoría N para el cáncer rectal es en base a la afectación de ganglios linfáticos regionales:

- Nx: no se puede determinar la afectación ganglionar por falta de información.
- N0: ausencia de afectación de ganglios linfáticos.
- N1: presencia de células tumorales en 1-3 ganglios linfáticos regionales (Ver Anexo: Documento N°1).
- N1a: células tumorales en 1 ganglio linfático regional.

- N1b: células tumorales en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
- N1c: depósitos de células tumorales en la grasa alrededor de los ganglios linfáticos regionales, pero no en los ganglios linfáticos.
- N2: presencia de células tumorales en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
- N2a: células tumorales en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
- N2b: células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

La categoría M para el cáncer colorrectal es en base a la afectación de órganos o ganglios linfáticos a distancia, por lo que no necesariamente se evalúa con RM:

- M0: ausencia de metástasis a distancia.
- M1: con metástasis a distancia.
- M1a: el cáncer se ha extendido un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia.
- M1b: el cáncer se ha extendido a más de un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo.

2.7 Tratamiento

Para la mayoría de las neoplasias, la extensión del tumor en el momento del diagnóstico y el tratamiento determina la probabilidad de curación. El cáncer rectal suele requerir más de un tipo de tratamiento, a esto se le llama terapia multimodal.

2.7.1 Cirugía

Los abordajes quirúrgicos van a depender del estadio y grado del cáncer, de la ubicación del tumor en el recto, del tamaño, del estado de salud y edad del paciente, entre otros.

- Resección abdominoperineal con colostomía terminal: se utiliza para tumores de recto ubicados muy cerca del esfínter anal. Se extirpa tanto el tumor como el

esfínter. De lo contrario, no es posible tomar un margen de tejido sano alrededor del tumor y los márgenes sanos reducen el riesgo de que reaparezca el cáncer. Después de este tipo de resección, no es posible que las heces se evacúen por el ano.

- Anastomosis colorrectal (cirugía abdominal con preservación de esfínter): esta cirugía busca preservar el esfínter, siendo una excelente opción en cáncer de recto si el tumor mide por lo menos 1 cm y se encuentra en la parte superior del esfínter anal. El cirujano extrae todo el recto y una cantidad suficiente del tejido circundante para obtener márgenes limpios. Luego, con el extremo restante del colon se forma una bolsa que se conecta al colon. Como alternativa, el extremo del colon se puede conectar directamente al ano.
- Resección anterior baja: este procedimiento, que también deja el ano intacto, se puede realizar si el tumor se encuentra en la parte superior del recto. El cirujano extrae el tumor y un margen de tejido sano circundante, y deja la parte inferior del recto. Luego, se une el extremo del colon a la sección restante del recto. La resección baja de recto incluye la resección y anastomosis por debajo de la reflexión peritoneal con ligadura de las arterias hemorroidales superiores y media.
- Escisión local: Mediante la escisión local se extrae el tumor del recto, junto con un margen de tejido saludable y la sección de la pared rectal que se encuentra debajo del tumor. Esta técnica, generalmente, se reserva para tipos de cáncer de recto pequeños en estadio I, después de que una biopsia demuestre que es poco probable que el tumor se extienda o reaparezca. A diferencia de los otros procedimientos mencionados, la escisión local no incluye la extracción de ganglios linfáticos. Esta cirugía está actualmente relacionada con una política de “esperar y ver”.
- Escisión total del Mesorrecto: la escisión total del mesorrecto, en conjunto con la resección anterior baja del recto o la resección abdomino-perineal, incluye la disección precisa con la remoción total del mesorrecto, desde el sitio distal hasta al tumor, todo como una sola unidad. Se deben preservar los nervios autonómicos, practicar hemostasia completa y evitar la lesión de las coberturas del Mesorrecto.

Dependiendo de la estadificación en que se encuentre el cáncer será el tipo de tratamiento que se le da al paciente (Pedroza, 2014) (Ver anexo, Documento N°2).

2.7.2 Quimiorradioterapia neoadyuvante

Según las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) se aboga a la quimiorradioterapia neoadyuvante como el estándar para el tratamiento en los estadios T3, T4 con o sin ganglios positivos, T2 con ganglio positivo (N+) de cáncer rectal, reduciendo la recurrencia local y permitiendo la preservación de esfínter (Benson et al., 2018). Para el estadio T1 se recomienda resección completa o parcial dependiendo de las características tumorales.

Esta técnica de tratamiento consiste en la administración de Quimioterapia (QT) en conjunto con radioterapia (RT) unas semanas antes de realizar la cirugía reseccional. Esto, con el fin de reducir el tamaño tumoral logrando disminuir la complejidad del procedimiento o en algunas situaciones inclusive, evitar la cirugía. Para los casos de cáncer rectal en etapas avanzadas que se han extendido a otros órganos como el hígado, la quimioterapia puede utilizarse también para ayudar a encoger tumores y aliviar los síntomas. Aunque sea poco propenso a combatir el cáncer, a menudo ayuda a las personas a sentirse mejor y vivir más tiempo, por lo que se utiliza como terapia paliativa. En Chile, la guía de práctica clínica AUGÉ del cáncer colorectal en personas de 15 años o más (MINSAL, 2013), describe que el tratamiento estándar en los pacientes con cáncer de recto T3 o N+ es la quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante de 5 a 6 semanas, seguido por cirugía de 4 a 6 semanas posterior a este tratamiento. La dosis de radioterapia administrada va de los 45 a 50,4 Gy y la quimioterapia se realiza con 5-fluorouracilo (5-FU) en infusión continua en la primera y quinta semana de la RT. La QT con 5-FU aumenta la supervivencia en 4-6 meses. Con este esquema de tratamiento se logra un mejor control local y mejor tasa de conservación de esfínter. Cabe mencionar, que este esquema de tratamiento fue desarrollado en 2013, por lo que en la actualidad se han generado ciertos cambios a nivel mundial, que en Chile aún no han sido aplicados, como por ejemplo las dosis entregadas en el tratamiento radioterapéutico o

los fármacos utilizado en la quimioterapia dirigidos a los distintos estadios tumorales (Gollins, Sebag-Montefiore, 2016).

2.8 Evaluación de respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante

Para lograr determinar si la quimiorradioterapia neoadyuvante (QRTn) ha logrado reducir el tamaño tumoral, se utilizan distintas técnicas, siendo la más estandarizada el estudio anatomopatológico mediante una muestra tomada con biopsia. Sin embargo, actualmente se han incorporado otras técnicas que apoyan el diagnóstico de los cambios tumorales, en beneficio de la rapidez en la evaluación y de no invadir al paciente innecesariamente.

2.8.1 Evaluación mediante Resonancia Magnética

La técnica de RM es útil dado su mayor contraste de tejidos blandos, la capacidad de permitir la obtención de imágenes multiplanares y obtener una evaluación funcional. Dentro de los cambios morfológicos del tumor que se pueden visualizar mediante RM se encuentra la fibrosis, que representa el cambio de las células tumorales por este tejido, los cambios mucinosos en el tejido, que se correlacionan con la respuesta al tratamiento y evidencia de necrosis, que representa grado de malignidad del tejido (Kalisz, Enzerra, Paspulati, 2019). Para lograr esto, se debe realizar como mínimo dos adquisiciones de imágenes, ya sea pre y post QRTn, o durante y post QRTn. Para optimizar el análisis de las imágenes se deben tomar las imágenes con la misma técnica que se usó durante la estadificación inicial.

Para lograr evaluar el tumor y generar una estadificación después de la terapia de quimiorradiación, se utilizan los criterios TNM, específicamente los estadios patológicos neoadyuvantes (ypTNM) (AJCC cancer staging manual, 2018).

Tradicionalmente, para tumores sólidos, se ha utilizado una disminución en el volumen del tumor como un marcador de la respuesta al tratamiento. La fibrosis después de la QRT se aprecia en imágenes de RM ponderadas en T2 como una combinación de una reducción en el tamaño del tumor y una reducción en la intensidad de la señal. En las

imágenes de RM ponderadas en T2, la fibrosis tumoral demuestra una intensidad de señal similar a la de la musculatura propia normal, y el tumor residual demostrará una intensidad de señal más intermedia similar a la de las imágenes de RM pretratamiento. La fibrosis también tiende a mostrar márgenes irregulares, algo lineales, mientras que un tumor exhibirá una estructura morfológica más nodular. La fibrosis reactiva se representa en imágenes de RM ponderadas en T2 como espiculaciones hipointensas lineales que irradian hacia la grasa Mesorrectal.

La mucina dentro del tumor aparece como un área de alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2. Con respecto a esta característica, los tumores pueden manifestarse con una de tres respuestas de mucina diferentes después de la quimiorradioterapia neoadyuvante:

- i. La respuesta a la mucina puede ocurrir en tumores no mucinosos que se vuelven mucinosos después de la quimiorradioterapia neoadyuvante (Patel et al., 2012). Indica una respuesta al tratamiento y mejor pronóstico (Nagtegaal et al., 2004).
- ii. La respuesta de la mucina acelular representa una respuesta patológica de un tumor mucinoso sin impacto en la supervivencia sin recidiva.
- iii. El tumor mucinoso sin respuesta se caracteriza como un tumor mucinoso en la estadificación primaria que no respondió a la quimiorradioterapia neoadyuvante.

2.8.2 Evaluación histopatológica

Para realizar una correcta evaluación de la respuesta a la QRTn se debe hacer una correlación entre los resultados histológicos y los imagenológicos, para obtener un diagnóstico certero. Para esto, existen distintos autores, que definen el Grado de Regresión tumoral (TRG), en base a las características histológicas del tumor post-QRTn. Estos autores son Dworak (Dworak, Keilholz y Hoffmann, 1997), Mandard (Mandard et al., 1994) y Ryan, del cual el más utilizado es el TRG de Dworak (Ver anexo, Documento N°3).

Existen además otras variables en que se evalúa la regresión tumoral. Es aquí donde aparecen los siguientes conceptos:

- Respuesta patológica completa (pCR): definido como la ausencia de células tumorales residuales detectadas en la muestra operativa, tanto en el sitio del tumor primario como en los ganglios linfáticos regionales (evaluación ypTNM ypT0-N0). Esto es equivalente a los pacientes clasificados como TRG 1.
- Respuesta patológica no completa (no-pCR): definido como la presencia de células tumorales residuales, donde se considera en esta categoría a la respuesta patológica parcial (pPR) y sin respuesta tumoral (pSD).
- Buenos respondedores: se define como los pacientes que luego de la quimiorradioterapia neoadyuvante disminuyeron al menos una categoría T según la clasificación TNM. Respecto a la evaluación histopatológica, se consideró buenos respondedores a pacientes en TRG 1 y 2 según Mandard.
- Malos respondedores: en esta categoría se encontraron todos los pacientes que no disminuyeron al menos una categoría T según la clasificación TNM. Se consideraron en esta sección los pacientes TRG2-5 según Mandard.

2.8.3 Política de “Esperar y ver”

Existe además, una política llamada “esperar y ver (wait and see)”, en donde se determina un tiempo para observar la respuesta a la QRT antes de realizar la cirugía, ya que se han informado casos de pacientes que tienen una respuesta clínica completa, por lo que no es necesario realizar la intervención quirúrgica (Glynne, y Hughes, 2012). Esta política es relativamente nueva y se ha ido confirmando mediante estudios de la utilidad del biomarcador.

2.9 Análisis imagenológico

La RM en la actualidad tiene un uso bastante masificado gracias al gran aporte que genera en beneficio del diagnóstico de diversas patologías. El análisis imagenológico, es decir, cualitativo, corresponde a la caracterización de la lesión tumoral por parte de un

médico radiólogo en base a sus conocimientos y experiencia, definiendo lo que se observa en el examen. En el cáncer recto las técnicas más utilizadas y por ende, con un alto valor diagnóstico son el análisis por medio de la potenciación T2 y la imagen ponderada en difusión (DWI)

2.9.1 Potenciación T2

El tiempo de relajación T2 es una potenciación que permite la evaluación anatómica óptima respecto al tumor y su relación con el entorno pélvico.

Se obtienen imágenes de todo el Mesorrecto en planos axiales y coronales y otras series que se ajusten a la masa tumoral, con el fin de evaluar las relaciones anatómicas y todos los tejidos blandos adyacentes al tumor, definiendo así su extensión.

Se emplean secuencias de alta resolución Turbo Spín Eco (TSE) ponderadas en T2, las cuales se obtienen en relación a la orientación del Mesorrecto. El plano sagital obtenido aporta información de la extensión cráneo-caudal del tumor y el grado de infiltración en las paredes del recto y grasa mesorrectal. Los planos perpendiculares y paralelos al eje longitudinal del recto que incluye al Mesorrecto, evalúan posibles lesiones tumorales mesorrectales. Los planos coronales estrictos y oblicuos en relación al tumor, evalúan tanto la lesión tumoral como la afectación de la pared rectal y del Mesorrecto.

Es por esto que la evaluación imagenológica en T2 entrega información necesaria para la estadificación tumoral y re-estadificación luego de terapias oncológicas (Silviera y Hoffman, 2019; Kalisz, Enzerra y Paspulati, 2019).

2.9.2 DWI

La imagen ponderada en Difusión (DWI) es una técnica utilizada en RM con el fin de estudiar el movimiento molecular de traslación del agua libre. Este principio físico nos permite determinar características de la composición de los tejidos. En el caso del estudio tumoral es utilizada principalmente para determinar la celularidad de las lesiones a partir de la interpretación imagenológica de difusión libre o restricción de la difusión.

La potenciación de difusión se basa en la aplicación de dos gradientes de difusión idénticos en magnitud y duración sobre una secuencia eco-planar (EPI). Un parámetro

importante para la adquisición de estas imágenes es el valor b, el cual determina la difusibilidad de las partículas. El valor b está determinado por la figura 5:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

Figura V: fórmula valor b (Gili, 2009).

Donde, (γ) es el coeficiente giromagnético, (G) la intensidad del gradiente de difusión, (δ) la duración de la gradiente y (Δ) el intervalo de tiempo entre ambos gradientes. La intensidad de la gradiente de Difusión generalmente no se modifica. Sin embargo, la amplitud de los gradientes y el tiempo transcurrido entre ellos sí es modificable, lo cual nos lleva al concepto de valores b bajos y valores b altos.

Los valores b utilizados normalmente van de 0 a 2000 s/mm², de los cuales solo se obtiene información cualitativa, gracias a la interpretación de la difusión libre y restricción de la difusión.

La aplicación actual de las imágenes ponderadas en Difusión se obtienen en un plano oblicuo axial con respecto al tumor para permitir la evaluación complementaria del tumor junto con las imágenes anatómicas (Gili, 2009). El uso de un FOV más grande también permite la representación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos (Ver anexo: Documento N°4).

2.10 Biomarcadores en Resonancia Magnética

El concepto de biomarcador hace referencia a una característica que se mide objetivamente, siendo un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuesta a una intervención o tratamiento. Puede representar características moleculares, histológicas, imagenológicas o fisiológicas. Respecto a la utilización de biomarcadores en imagen, puede incluir características anatómicas, funcionales y moleculares (European Society of Radiology, 2015). Las ventajas de las imágenes son su versatilidad, la poca invasión hacia el paciente y su naturaleza inherentemente cuantitativa. Los biomarcadores de imágenes pueden reflejar un sello general de cáncer, por ejemplo, proliferación, metabolismo, angiogénesis, apoptosis, interacciones

moleculares específicas (Gillies, Kinahan y Hricak, 2015). Para el caso del cáncer de recto se incluyen biomarcadores para la detección (la identificación de la enfermedad), la predicción (la predicción del riesgo de enfermedad o el resultado terapéutico), el pronóstico (la predicción del resultado oncológico) y la evaluación de la respuesta (la evaluación de cambio con la terapia).

Para que un biomarcador en RM se ejecute en la práctica clínica, debe pasar por varias etapas, a menudo en paralelo y complementarias entre sí. Estos se pueden dividir en las siguientes fases después del descubrimiento:

- Fase inicial: desarrollo, evaluación y validación.
- Segunda fase: implementación y calificación.
- Utilización en la práctica clínica.

En la fase inicial, que incluye el desarrollo, la evaluación y la validación, el objetivo es garantizar que el biomarcador potencial sea adecuado para su propósito. La validación incluye la evaluación de la exactitud, la precisión, la reproducibilidad, la validación biológica y clínica que garantiza que los biomarcadores están relacionados con la biología del tumor. Durante esta fase, también se puede realizar un análisis económico inicial de salud para identificar si existen barreras de costo para la implementación. Una vez que se establece el biomarcador, éste debe ser lo suficientemente confiable como para ser implementado en ensayos clínicos para probar las hipótesis de investigación. Durante la segunda fase, la calificación del biomarcador también se puede realizar en grandes ensayos prospectivos. La calificación tiene como objetivo confirmar que el biomarcador está asociado con el punto final clínico de interés y tiene como objetivo demostrar la rentabilidad y el impacto en la salud (Dregely et al, 2018). Esta evidencia de apoyo es clave para la traducción a la práctica clínica y la utilización generalizada (Ver anexo, Documento N°5).

2.10.1 Utilidad clínica en el cáncer de recto

Dzik-Jurasz et al. informó por primera vez que DWI podría utilizarse como un biomarcador de imágenes que predice la respuesta a la quimioterapia o la QRTn en

pacientes con cáncer de recto (Dzik-Jurasz et al., 2002). El uso de los biomarcadores está en un ascendente crecimiento, debido a que estos permiten una mejor comprensión del comportamiento de las células del tejido tumoral y un manejo más personalizado, con el fin de disminuir la morbilidad quirúrgica o generar tratamientos enfocados al paciente. Sin embargo, aún existen obstáculos para la implementación generalizada del biomarcador de Difusión para evaluar el cáncer de recto después de la QRTn. Esto se debe principalmente a que las mediciones y los análisis de este método radiológico aún no están establecido. Además, la validación y reproducción son características que necesitan cumplir estos métodos, y que lamentablemente no se pueden llevar a cabo debido a que no existe una estandarización del proceso de investigación.

En los últimos años, ha habido un creciente interés en las modalidades de imagen funcional, esto gracias a que los biomarcadores aumentan la precisión diagnóstica para la evaluación de la respuesta a la terapia neoadyuvante. Estas modalidades reflejan las propiedades microestructurales y metabólicas del tumor, lo que permite la evaluación de los cambios inducidos por el tratamiento.

DWI y sus derivados (IVIM, DKI y ADC) han surgido como herramientas valiosas para predecir y evaluar la respuesta a la QRTn en el LARC, demostrando que los cambios fisiopatológicos son más precisos que la evaluación morfológica al momento de definir una respuesta patológica parcial, completa o para discriminar un tumor residual viable. Estas técnicas se basan en el estudio de la difusibilidad de las partículas, entregando información de su celularidad, pseudo difusión y composición tumoral. Gracias a estos biomarcadores se pueden determinar los cambios fisiopatológicos que sufre el tumor, pudiendo distinguir tejido tumoral, fibrosis, necrosis o mucina. Es por esto que estas técnicas son un aporte para esta evaluación, complementando a la biopsia. Este tipo de información permite desarrollar terapias más personalizadas y por lo tanto obtener resultados prometedores.

2.10.2 ADC

El coeficiente de difusión aparente (ADC) es una medida cuantitativa de la magnitud del movimiento de protones de agua dentro de un tejido. Este coeficiente se define como

Difusión aparente debido a que es un modelo monocompartmental, el cual integra en un mismo compartimento a los espacios extracelular, intracelular e intravascular. Es por esto que está influenciado principalmente por la celularidad del tejido, la integridad de las membranas celulares y la viscosidad de los fluidos, entregando así una medida indirecta de la composición microcelular de un tejido.

Para calcular el valor ADC es necesario como mínimo la participación de dos valores b, uno bajo y uno alto, el uso de más de dos valores b en la adquisición de imágenes generalmente proporciona valores ADC más precisos. La obtención del valor de ADC se explica en la siguiente expresión (figura 6):

$$S = S(0) \cdot \text{EXP}(-b \cdot D)$$

Figura VI: fórmula del valor ADC (Gili, 2009).

Donde, (S0) es la intensidad de señal sin la aplicación de los gradientes de difusión, (S) es la intensidad de señal con la aplicación de los gradientes de difusión, (b) es el factor b anteriormente descrito y (D) es el coeficiente de difusión aparente.

El cálculo se realiza en cada voxel de la DW-MRI, por lo que el valor de ADC para cada voxel de imagen puede derivarse y mostrarse como un mapa paramétrico de ADC.

En la actualidad el uso imagenológico de ADC permite corregir la influencia de la contaminación T2 en difusión y confirmar si la hiperintensidad de un determinado tejido para los valores b más altos se debe a una verdadera restricción de la difusión.

La utilización cuantitativa describe valores bajos de ADC cuando se tiene restricción, un ejemplo es en la evaluación tumoral, por esto se considera un biomarcador prometedor, debido a que se han realizado numerosos estudios donde se demuestra el aporte que entrega en la re-estadificación tumoral, esto gracias a los valores de ADC obtenidos antes y después de la quimiorradioterapia neoadyuvante. Además, permite evaluar los ganglios posiblemente afectados para determinar la estadificación exacta del tumor, ya que los valores ADC sumado a la evaluación imagenológica en T2, permiten determinar con mayor seguridad si existe diseminación tumoral linfática (Napoletano et al., 2019).

2.10.3 IVIM

El Movimiento Incoherente Intravoxel (IVIM) es una técnica bicompartimental que determina los movimientos de traslación microscópicos que se producen en cada imagen, donde se incluye el movimiento molecular del agua y la microcirculación de la sangre presente en ese voxel. El movimiento de la microcirculación también se considera un movimiento incoherente debido a la disposición aleatoria de la red de capilares presentes en el voxel.

Esta técnica se desarrolló con el fin de obtener un valor real de difusión, ya que en múltiples estudios se describe que el mapa ADC obtenido a partir de imágenes ponderadas en difusión, como bien describe su nombre, solo entrega el coeficiente de difusión aparente, ya que en este coeficiente integra tanto el movimiento molecular del agua en el espacio extracelular como el movimiento de la sangre en los vasos sanguíneos. Por lo tanto, el coeficiente de difusión aparente sobreestima la difusión de las estructuras.

IVIM al ser una técnica bicompartimental permite discriminar el movimiento de las partículas en cada compartimento, considerando un compartimento intravascular y un compartimento extracelular.

Este modelo avanzado se basa en el mismo principio físico de Difusión, por lo que considera valores b con los que determina la difusibilidad de las partículas. El propósito de IVIM es generar imágenes combinadas y/o separadas del coeficiente de difusión (D) y el factor (f) de perfusión, independiente de la geometría capilar y la velocidad del flujo sanguíneo, por lo que:

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1-f) \cdot e^{-bD}}_{\text{Término de difusión}} + \underbrace{f \cdot e^{-b(D^*+D)}}_{\text{Término de perfusión}}$$

Figura VII: fórmula IVIM (Giraldo, 2014).

Donde, (f) es la fracción de perfusión presente en el voxel, (D) el coeficiente de Difusión, (D^*) coeficiente de pseudo Difusión, ($1-f$) describe la fracción de difusión en el espacio extracelular.

Debido a que la velocidad del flujo de los protones en el espacio intravascular es mayor que la velocidad de los protones del espacio intra y extracelular, el flujo relacionado a D^* se espera que sea de mayor magnitud que el coeficiente de difusión D . En consecuencia, el término relacionado a la perfusión en la ecuación recién descrita necesita de valores b menores a $200 \text{ mm}^2/\text{s}$, esto debido a que se busca eliminar la contribución a la intensidad de señal que genera el movimiento rápido de las partículas que se encuentran en el compartimento intravascular (Ver anexo: Documento N°6). De este modo, solo se considera el movimiento lento de las partículas del compartimento extracelular entregando un valor más cercano a la difusión real del tejido (Nougaret et al., 2016; Le Bihan, 2008).

2.10.4 Kurtosis Difusional

Kurtosis es una técnica derivada de Difusión, por lo que se basa en el mismo principio físico, el cual determina los movimientos de traslación microscópicos de los protones. Sin embargo, tiene un comportamiento más complejo que el modelo tradicional, ya que no se basa en la distribución Gaussiana.

La distribución normal o Gaussiana posee una desviación estándar proporcional al Coeficiente de Difusión, mientras que en la Kurtosis la compleja estructura de los tejidos, que consta de varios tipos de células y sus membranas, puede hacer que la distribución de probabilidad de desplazamiento de la difusión se desvíe. Esta desviación del comportamiento Gaussiano se puede cuantificar utilizando una métrica adimensional conveniente llamada el exceso de Kurtosis.

La kurtosis difusional es un modelo bicompartimental que refleja la diferencia de la distribución no gaussiana con respecto a la distribución normal, la cual será mayor cuanto más heterogéneo sea el tejido estudiado. Siendo descrita por la siguiente fórmula:

$$S_{(b)} = S_0 e^{-b D_{app} + \frac{1}{6} b^2 D_{app}^2 K_{app}}$$

Figura VIII: fórmula de Kurtosis (Yu J. et al., 2017).

Donde (S_0) es la intensidad de señal sin la aplicación de los gradientes de difusión, (S) es la intensidad de señal con la aplicación de los gradientes de difusión, b es el valor b (s/mm^2), D_{app} es el parámetro de difusión aparente de la distribución gaussiana ($10^{-3} mm^2/s$), y K_{app} , un parámetro adimensional, es la kurtosis aparente coeficiente. El método se basa en el mismo tipo de secuencias EPI utilizadas para difusión (Figura IX), pero los valores b requeridos son más extensos, sobre los $1500 mm^2/s$, permitiendo estudiar el movimiento de traslación del agua ligada que forma parte del compartimento intracelular y membrana celular (Jensen, Helpers, Ramani, Lu y Kaczynski, 2005).

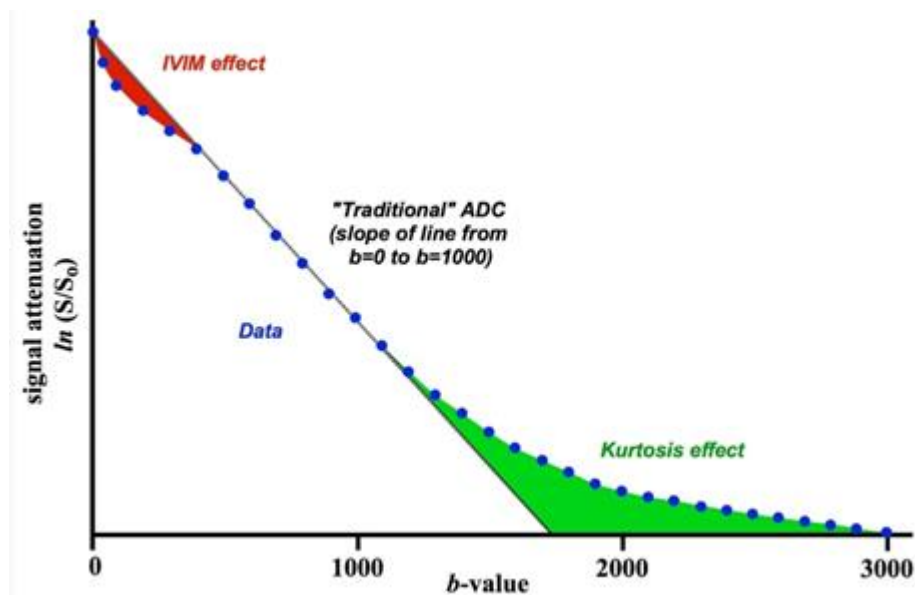


Figura IX: Desviación de la señal de RM esperada en DWI de un modelo mono-exponencial. En valores b bajos, los efectos de IVIM debidos a perfusión microscópica deben considerarse (rojo), mientras que a valores b altos los efectos de kurtosis deben considerarse (verde) (Elster, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar, mediante una revisión bibliográfica, el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores Coeficiente de Difusión Aparente, Movimiento Incoherente Intravoxel y Kurtosis potenciados en Difusión, en la respuesta del cáncer de recto localmente avanzado a la quimiorradioterapia neoadyuvante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Describir la aplicación de los biomarcadores Coeficiente de Difusión Aparente, Movimiento Incoherente Intravoxel y Kurtosis potenciados en Difusión.
- 2) Evidenciar los parámetros cuantitativos de los biomarcadores Coeficiente de Difusión Aparente, Movimiento Incoherente Intravoxel y Kurtosis potenciados en Difusión.
- 3) Analizar los parámetros cuantitativos de los biomarcadores Coeficiente de Difusión Aparente, Movimiento Incoherente Intravoxel y Kurtosis potenciados en Difusión.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se detalla la metodología que se utilizó para el desarrollo de este proyecto de investigación. Se muestran aspectos como el tipo de investigación, los filtros y criterios utilizados para llevar a cabo la selección de papers.

4.1 Tipo de diseño

De acuerdo con Hernández et al (2006), existen 3 tipos de investigación: Exploratoria, descriptiva y correlacional.

En esta revisión se utiliza el tipo de investigación descriptiva, ya que, según su definición, busca especificar las propiedades, características y los perfiles importantes de cualquier fenómeno que se someta a un análisis (Hernández et al., 2006). Además, podemos clasificar este estudio según periodo temporal como longitudinal, ya que se obtienen valores en varios puntos durante el tratamiento para observar un proceso de cambio. Respecto a la cronología de la investigación es retrospectivo, debido a que los eventos de interés ya se han ejecutado. Específicamente, la revisión se realizó en base a Estudios de Cohorte, porque se analizó un grupo particular que presentó ciertas características que se observaron durante un periodo de tiempo.

El proceso de búsqueda se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la lista de comprobación PRISMA, por la claridad y transparencia de búsqueda que recomienda (Moraga T., Cartes-Velásquez, 2015).

4.2 Universo

Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos EBSCO host y PUBMED, las cuales permiten recuperar información de varios recursos, como Ebsco, ProQuest, Sage Journals, Science Direct, Springerlink, Wiley, Oxford, Nature, Dialnet, Ovid, Taylor & Francis, libros electrónicos de Ebsco y además de algunos recursos open Access como Scielo y Doaj, entre otros.

Se llevó a cabo una búsqueda con los tópicos de interés: rectal cancer AND neoadjuvant chemoradiotherapy OR chemoradiation AND resonance magnetic AND “IVIM” OR “intravoxel incoherent motion” OR “ADC” OR “apparent diffusion coefficient” OR “DKI” OR “Kurtosis”. Esta búsqueda se realizó solo en inglés, ya que las investigaciones más recientes son publicadas en revistas científicas de habla inglesa.

Se integraron todas las publicaciones desde enero de 2012 a mayo 2019. Además, se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente útiles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed y de Google Scholar.

4.3 Tipo de muestreo

El tipo de muestreo que se utilizó en esta investigación es no probabilístico, dado que se seleccionaron muestras basadas en un juicio subjetivo en lugar de realizar la selección al azar. Para esto, se realizó en el universo muestral, obtenido en base a los tópicos de búsqueda anteriormente mencionados, la aplicación de filtros para descartar los papers que, a pesar de estar dentro del universo obtenido, no cumplían con los criterios de búsqueda.

Estos filtros fueron:

- a. Título: se descartaron los papers que consideraban biomarcadores en otras técnicas imagenológicas, revisiones bibliográficas, o títulos en el que no se especificara los términos quimiorradioterapia neoadyuvante y/o cáncer de recto.
- b. Biomarcador: se descartaron los papers que consideraban otros biomarcadores en RM que no se especificaron en los tópicos de búsqueda.
- c. Idioma: se descartaron los papers que estuvieran en cualquier otro idioma que no fuera inglés.

Luego de esto, se escogieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para obtener la muestra final:

Criterios de inclusión:

- 1) Estudios de tipo casos controles.
- 2) Confirmación histopatológica de adenocarcinoma rectal.
- 3) Pacientes en estadio T3/T4 con o sin ganglios linfáticos positivos (estadio II y III), o T2 con ganglios linfáticos positivos (estadio IIIA). Esta estadificación se denomina “cáncer rectal localmente avanzado”.
- 4) Pacientes sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante.
- 5) Pacientes con imágenes DWI-RM pre y post quimiorradioterapia neoadyuvante.
- 6) Análisis estadístico con curva característica del receptor (ROC) en pacientes con respuesta patológica completa (pCR) y no completa (no pCR).

Criterios de exclusión:

- 1) Adenocarcinoma mucinosos en evaluación de ADC.
- 2) Utilización de análisis de histograma en ROI volumétrico.

4.4 Análisis estadístico

Para la realización de esta revisión bibliográfica se utilizó un método analítico cuantitativo para cumplir con el objetivo general y los objetivos específicos. En el proceso de selección de papers, se observaron y analizaron todas las variables estadísticas de tipo paramétricas y no paramétricas.

Durante el análisis logramos identificar una cantidad considerable de tipos de análisis estadísticos. Entre estos se observó repetidamente la utilización del Coeficiente de correlación intraclase (ICC), con el cual se generaba un valor de correlación entre los observadores de las muestras. Otro tipo de análisis que destacó fue la prueba U de Mann-Whitney, que es de tipo no paramétrica utilizada para comprobar la heterogeneidad de dos muestras. Sin embargo, ambas técnicas no evidenciaban el valor diagnóstico de los biomarcadores, es por esto por lo que se decidió no utilizarlas.

La curva característica operativa del receptor (ROC) es un gráfico en el que se observan todos los pares de Sensibilidad y complemento de la Especificidad, resultantes de la variación continua de todos los puntos de corte en todo el rango de resultados observados (Sackett et al., 1989). La curva ROC desempeña un papel fundamental en la evaluación de la precisión de las pruebas usadas para diagnosticar enfermedades. Mediante la utilización del Área Bajo la Curva ROC (AUC) es posible afirmar si una curva ROC es uniformemente mejor que otra tendrá mayor área bajo ella y la prueba correspondiente será la prueba de elección, debido a su superior capacidad de discriminación (Figura X).

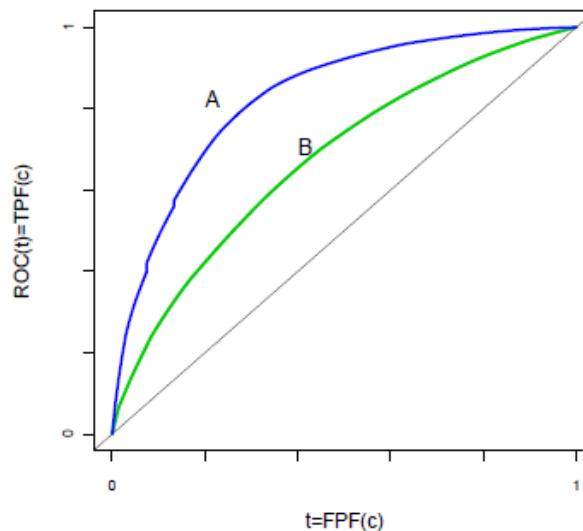


Figura X: Curva ROC para dos pruebas, A y B, donde A es inequívocamente mejor (Torres A., 2010).

Por lo mencionado con anterioridad, se escogió ROC como prueba de análisis estadístico para definir el valor diagnóstico de los biomarcadores ADC, IVIM y DKI, en respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado.

5. RESULTADOS

Una vez realizada la búsqueda en las bases de datos mencionadas con anterioridad, se obtuvo un universo muestral de 78 papers. A partir de esto, se aplicó un filtro preliminar, descartando 49 papers, siendo 19 por título, 28 por biomarcador y 2 por idioma.

De los 29 papers resultantes (22 ADC, 5 IVIM y 2 DKI), se analizaron respecto a los criterios de inclusión y de exclusión.

Finalmente se obtuvo un tamaño muestral de 8 papers, clasificados según biomarcador: ADC: 6 papers, IVIM: 1 paper, DKI: 1 paper. En base a estos papers se realizó la revisión bibliográfica (Figura XI).

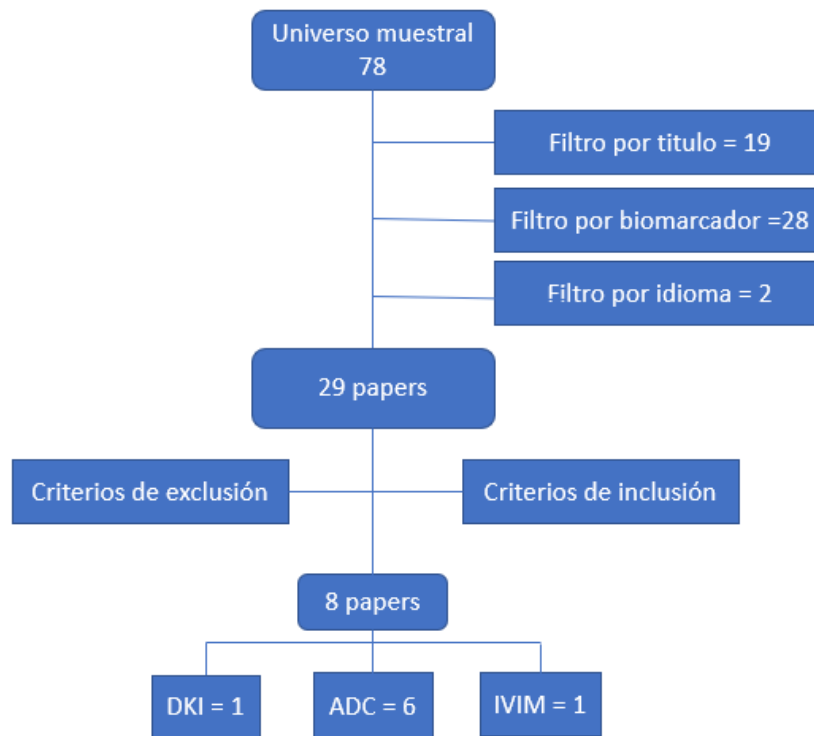


Figura XI: Diagrama representativo de la selección de papers (elaboración personal).

5.1 Pacientes

Para esta revisión se utilizaron 5 papers de tipo prospectivo, los contaron con la aprobación del comité de ética y/o consentimiento informado de los pacientes. Los 3

papers restantes fueron retrospectivos, no requiriendo pasar por un comité de ética. Además, todos los estudios se realizaron en un solo centro de salud.

El tamaño muestral de pacientes en todos los papers varió de 21 a 100, con una media de 43,5. Sin embargo, solo 1 paper consideró 100 pacientes en su estudio, mientras que el resto, utilizó como máximo un número de 56 (Figura XII).

En todos los papers se catalogó el tamaño muestral según sexo. El número de hombres varió desde 16 a 68, con una media de 29,5. El sexo femenino varió desde 5 a 32 pacientes con una media de 14.

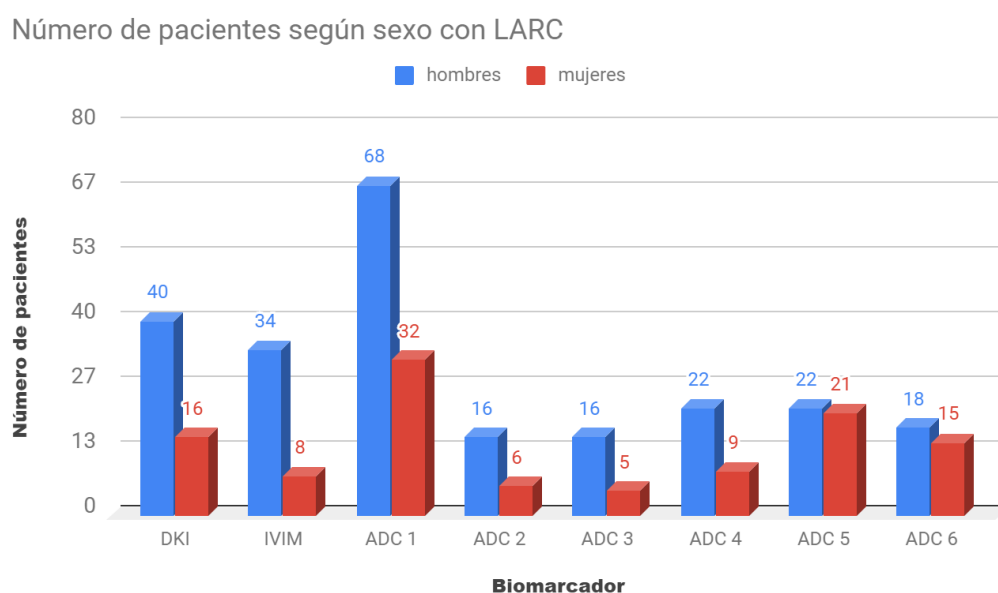


Figura XII: número de pacientes con LARC según sexo por paper (elaboración propia).

5.2 Tratamiento

Para la evaluación de la respuesta a la terapia neoadyuvante se llevó a cabo un tratamiento de radioterapia y quimioterapia concomitante. La quimiorradioterapia debe tener un tiempo determinado de duración, sin embargo, solo en 3 papers se especificó éste, siendo entre 5 a 8 semanas, con una media de 6,5. El resto de los papers no mencionó el tiempo de duración del tratamiento.

- a. La Radioterapia (RT) consideró una dosis entre 45-55 Gy, con una media de 48,2 Gy. Las dosis por día variaron de 1,8 a 2 Gy.
- b. La Quimioterapia (QT) concomitante utilizada en los estudios tuvo variaciones en los fármacos utilizados. En 6 papers el fármaco a elección fue de 5-fluorouracilo (5-FU), en relación con Capecitabina, Oxaliplatino o Cisplatino, mientras que en los 2 papers restantes se utilizó solo Capecitabina.
- c. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía después de la QRT. El tiempo entre el término del tratamiento y la cirugía varió entre 4 y 84 días, con una media de 57,5 días. Sin embargo, 2 papers no especificaron esta variación de tiempo. En 4 papers los pacientes se sometieron a una Escisión Mesorrectal Total, mientras que en 3 papers se realizó más de una categorización de cirugía según paciente, las cuales son resección Anterior Baja, resección Abdominoperineal y resección Extendida.

5.3 Evaluación de la regresión tumoral

Para evaluar el grado de regresión tumoral (TRG) se realizó un análisis imagenológico e histopatológico. En todos los papers se utilizó ypTNM como protocolo para la evaluación mediante RM. Respecto a la evaluación histopatológica, 4 papers se basaron en el grado de regresión tumoral, definido por la Unión Americana del Comité de Cáncer (AJCC), 3 con TRG según Mandard y 1 con TRG según Dworak.

5.4 Protocolo de adquisición en RM

En todos los papers se realizó una evaluación imagenológica convencional basada en la secuencia Turbo Spín Eco (TSE), potenciada en T2, con al menos un plano axial y la secuencia Eco Planar (EPI), potenciada en Difusión (DWI). Además, en 1 paper de ADC se utilizó medio contraste Gadolinio para la técnica DCE y así evaluar la perfusión tumoral.

Todos los papers describieron haber utilizado una Región de Interés (ROI) a mano alzada, siendo 5 los que usaron un único ROI, considerando la imagen con el diámetro

mayor del tumor, excluyendo necrosis y fibrosis. Solo 2 papers de ADC usaron múltiples ROI's, promediando los valores obtenidos en estos. Mientras que solo 1 paper, correspondiente a ADC, no especificó la aplicación del ROI.

Referente al Teslaje del Resonador, 4 papers utilizaron 3 T, siendo 1 DKI, 3 ADC. El artículo de IVIM utilizó en su estudio un Resonador de 1.5 T, al igual que 3 papers de ADC.

En relación a los factores b, el biomarcador DKI usó 4 valores, desde 0 a 2100 s/mm². IVIM usó 12 valores entre 0 y 800 s/mm², siendo 9 de estos bajo 200 s/mm². Los 6 papers de ADC utilizaron entre 2 a 6 valores b, siendo el más bajo 0 y el más alto 1000 s/mm². El protocolo de RM llevado a cabo en los distintos papers varió en relación al tiempo entre el tratamiento y la adquisición de imágenes, siendo estos RM pre-QRTn (RM-pre), RM durante-QRTn (RM-durante), y RM post-QRTn (RM-post).

En 6 papers se realizó una RM pre y post QRT con la potenciación Difusión (aplicando los biomarcadores correspondientes). El tiempo en la adquisición de la RM-pre y el tratamiento varió entre 1 y 28 días, con una media de 15 (4 ADC, 1 DKI, 1 IVIM), mientras que, la RM post QRT fue realizada entre 38 y 77, con una media de 52,1 (Figura XII).

En 2 papers se hizo una RM-durante y post tratamiento, sin considerar una evaluación previa como en los papers anteriores. El tiempo en que se sometió al paciente a la RM durante la QRT varió de 14 a 21 días, con una media de 17,5, mientras que la RM posterior a la terapia varió entre 28 y 56 días, con una media de 42.

Pacientes según tipo de respuesta a la QRT neoadyuvante

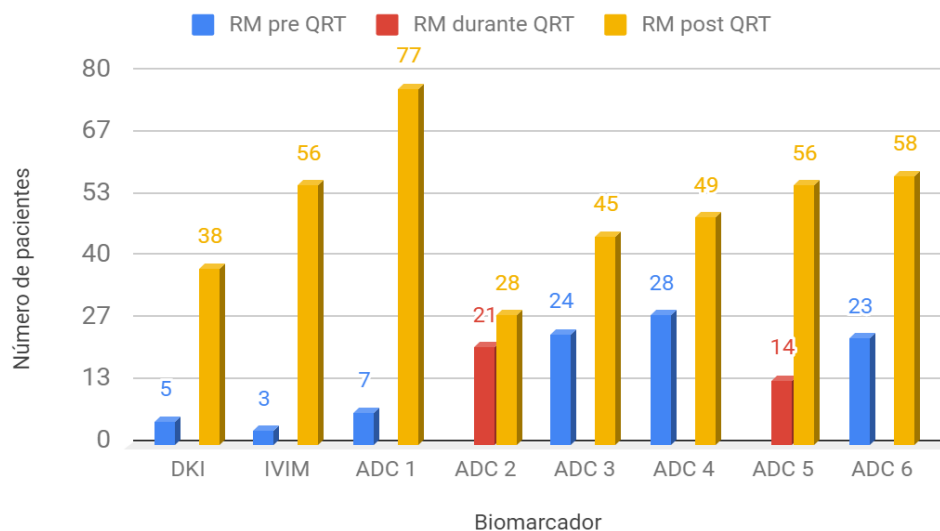


Figura XIII: relación temporal entre RM y QRT neoadyuvante por paper (elaboración propia).

5.5 Análisis estadístico

Previo a la ejecución del análisis estadístico ROC, todos los papers realizaron mediciones numéricas en relación a uno o varios ROI's en el tejido tumoral en distintos periodos de tiempo respecto a la QRT (pre, durante y post). Estos, al ser estudiados y comparados, mostraron características cuantitativas que difirieron entre sí. Por ende, los valores que tuvieron una diferencia significativa, es decir, que presentaron una variación importante durante las mediciones, fueron utilizadas para el posterior análisis del rendimiento diagnóstico de la técnica (ROC).

Para esto, 7 papers efectuaron una evaluación en base a la respuesta al tratamiento neoadyuvante, según 2 variables: respuesta patológica completa (pCR) v/s respuesta patológica no completa (no pCR) y buenos respondedores v/s malos respondedores. De los pacientes clasificados como pCR se obtuvo una media de 17,375, mientras que en los pacientes no pCR se calculó una media de 28,5. En relación a los buenos y malos respondedores, solo un paper clasificó sus pacientes según estas variables obteniendo 9 pacientes con buena respuesta y 13 pacientes con mala respuesta (Figura XIV).

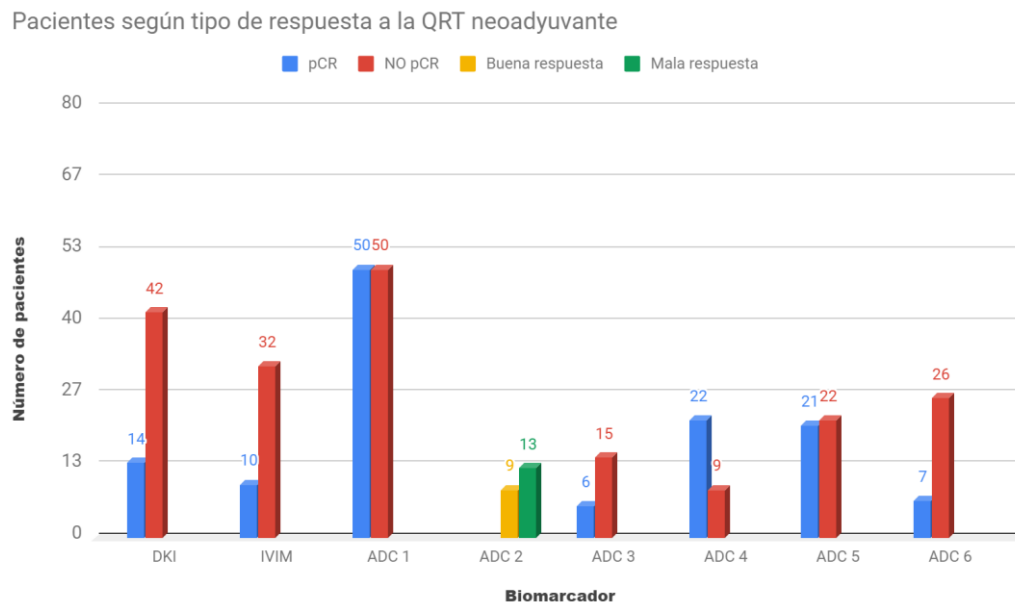


Figura XIV: pacientes según tipo de respuesta a la QRT neoadyuvante por paper (elaboración propia).

5.5.1 ADC

En ADC los parámetros estadísticos para evaluar ROC son: ADC-pre, ADC-post, ADC-durante, Δ ADC (variación de ADC) y $\Delta\%$ ADC (variación porcentual de ADC). Los parámetros Δ ADC y $\Delta\%$ ADC se obtienen en base a una relación matemática de los datos de ADC-pre, post y durante. Cabe destacar, que en ninguno de los papers analizados se evidenció un estándar en el cálculo matemático para determinar estos valores.

En 4 papers de ADC, los parámetros utilizados para la realización del análisis ROC se obtuvieron en base a ADC-pre y ADC-post a la QRTn.

5.5.1.1 Paper N°1 de ADC

A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 1: evaluación del ROC mediante ADC pre-QRTn y el $\Delta\%$ ADC en base a pCR y no pCR. (Elaboración propia).

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte (x 10 ⁻³ mm ² /s)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ADC-pre	0.67	0.866	60	64
Δ%ADC*	0.856	58	80	76

Valor AUC de los parámetros ADC

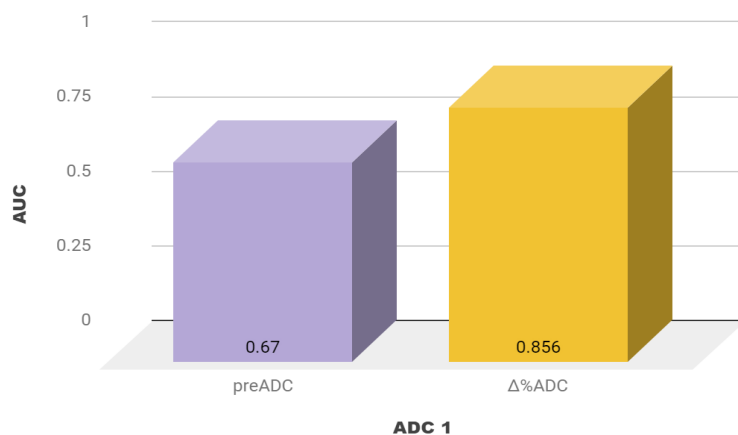


Figura XV: Representación gráfica de los valores de AUC en los dos parámetros utilizados en el artículo ADC 1. Se evidencia que Δ%ADC tiene un valor mayor que ADC pre (elaboración propia).

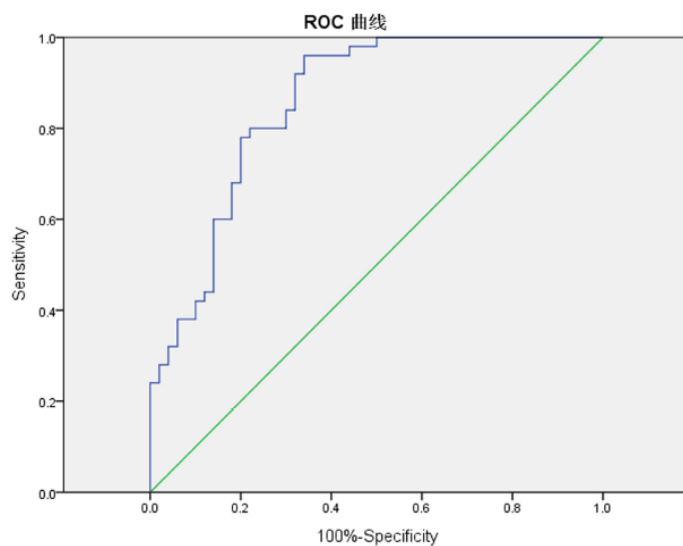


Figura XVI: El valor de corte de Δ%ADC en el punto más cercano a la esquina superior izquierda fue del 58%. La sensibilidad y especificidad correspondientes al diagnóstico de pCR fueron 0.800 y 0.760, respectivamente y el valor de AUC fue 0.856 (IC del 95%: 0.783–0.930) (Chen Y. G. et al., 2016).

5.5.1.2 Paper N°3 de ADC

A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 2: Evaluación del ROC mediante ADC post en base a pCR y no pCR (elaboración propia).

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ADC-post	0.9722	1.35	93.3	83.3

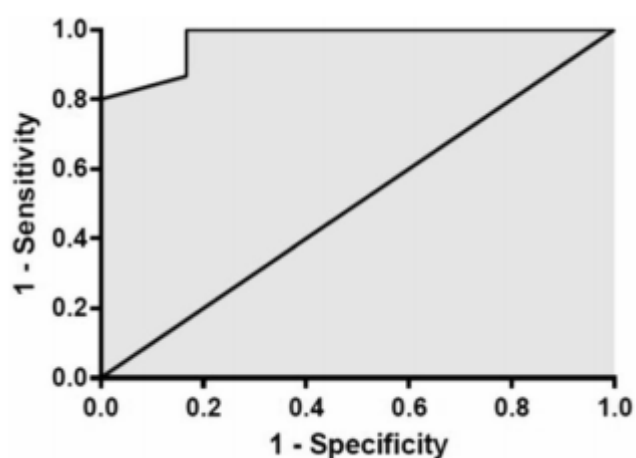


Figura XVII: curva ROC de ADC post pCR vs no pCR. El corte óptimo es $1.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensibilidad 93.3%, especificidad 83.3%). AUC 0.9722 (Napoletano M. et al., 2019).

5.5.1.3 Paper N°4 de ADC

A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 3: Evaluación del ROC mediante ADC post, ΔADC , $\Delta \% \text{ADC}$ en base a pCR y no pCR. (elaboración propia)

* $\Delta \text{ADC} = \text{ADC post} - \text{ADC pre}$. ** $\Delta \% \text{ADC} = (\text{ADC post}/\text{ADC pre}) \times 100$.

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ADC-post	0.825	1.286	88.635	66.67
ΔADC^*	0.785	0.5	79.545	66.67
$\Delta \% \text{ADC}^{**}$	0.66	60.15	93.185	61.115

Valor AUC de los parámetros ADC

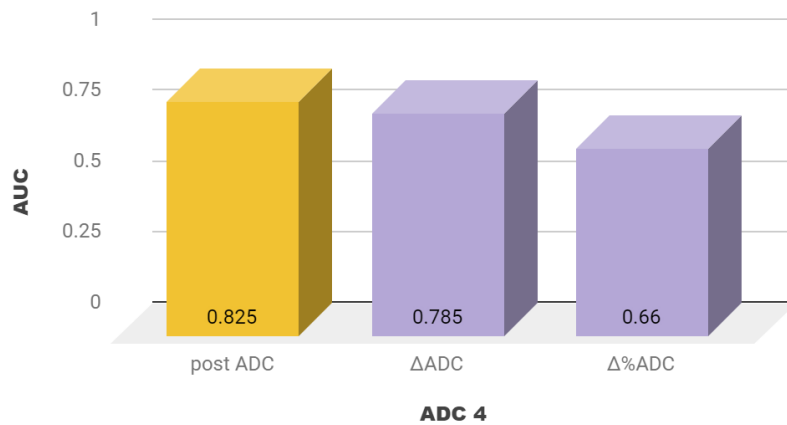


Figura XVIII: el gráfico evidencia que post ADC tiene mayor AUC en comparación al AUC de Δ ADC y $\Delta\%$ ADC (elaboración propia).

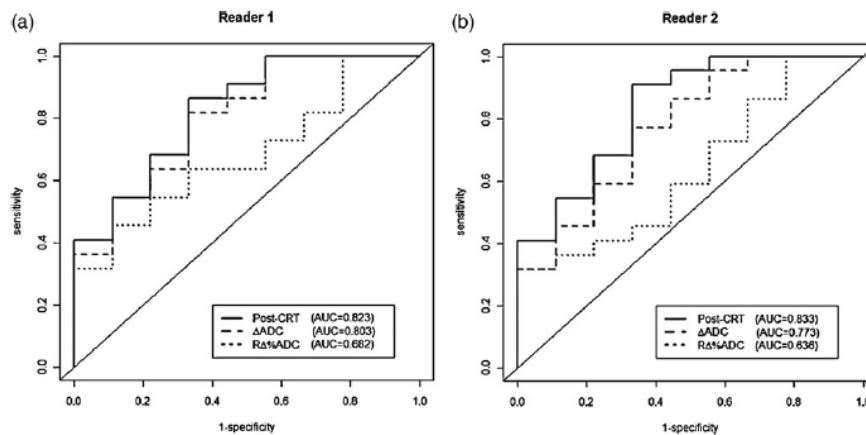


Figura XIX: Se muestran el rendimiento diagnóstico de los tres parámetros basados en ADC en la identificación de respondedores a QRTn. Esto se realizó mediante dos lectores, de los cuales se obtuvo un promedio (Monguzzi L. et al., 2013).

5.5.1.4 Paper N° 6 de ADC

A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 4: evaluación del ROC mediante ADC post en base a pCR y no pCR (elaboración propia).

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ADC-post	0.95	1.49	100	71.40

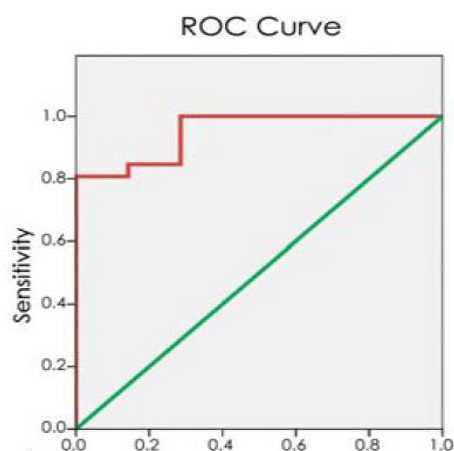


Figura XX: Curva de características operativas del receptor (ROC) en pacientes con carcinoma rectal con una distribución normal. El valor de corte óptimo ADC post-QRT fue de $1.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con AUC de 0,95 (Bassaneze T. et al., 2017).

En 2 papers de ADC las mediciones obtenidas se realizaron en base a ADC-durante y ADC-post a la QRTn. A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

5.5.1.5 Paper N°2 de ADC

A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 5: Evaluación de ROC respecto las variaciones de ADC (ΔADC) mediante RM durante-QRT y post-QRT, en base a pacientes con buena y mala respuesta (elaboración propia). * ΔADC = ADC durante - ADC pre. ** ΔADC durante = ADC post - ADC pre. *** ΔADC post = ADC pre-cirugía - ADC pre.

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ΔADC^*	1	34%	100	100
$\Delta\text{ADC-durante}^{**}$ (4 semanas desde inicio QRT)	1	34%	100	100
$\Delta\text{ADC post}^{***}$	0.98	34%	87.5	1

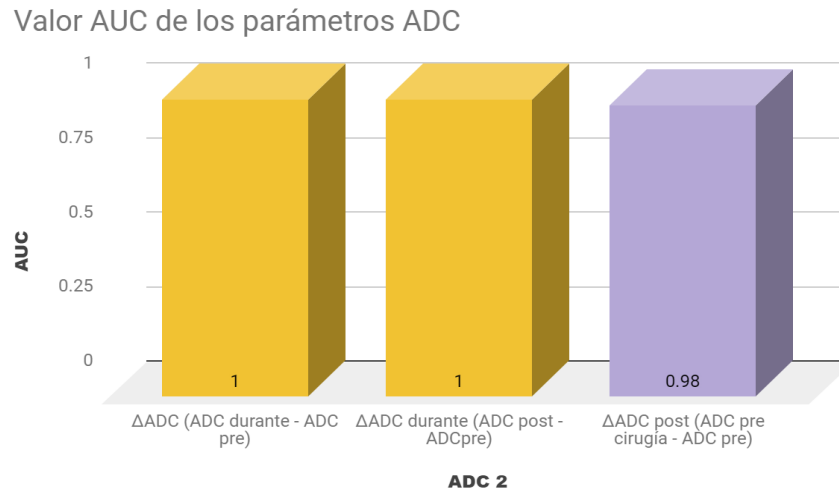


Figura XXI: El gráfico evidencia un AUC igual a 1 en Δ ADC (ADC durante - ADC pre) y Δ ADC durante (ADC post - ADC pre), lo cual refleja una alta sensibilidad y especificidad de estos parámetros en comparación de la AUC de la Δ ADC post (ADC pre-cirugía - ADC pre QRT) (Elaboración propia).

5.5.1.6 Paper N°5 de ADC

A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 6: evaluación del ROC respecto a la $\Delta\%$ ADC mediante RM durante y posterior a la QRTn, en base a pCR y no pCR (elaboración propia). * Δ ADC durante = (ADC durante - ADC pre) / ADC pre x 100. ** Δ ADC post = (ADC post - ADC pre) / ADC pre x 100.

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte (x 10 ⁻³ mm ² /s)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
$\Delta\%$ ADC durante (2 semanas desde inicio QRT)	0.78	20.60%	75	76.5
$\Delta\%$ ADC post (8 semanas después del término de QRT)	0.94	22%	95	82.4

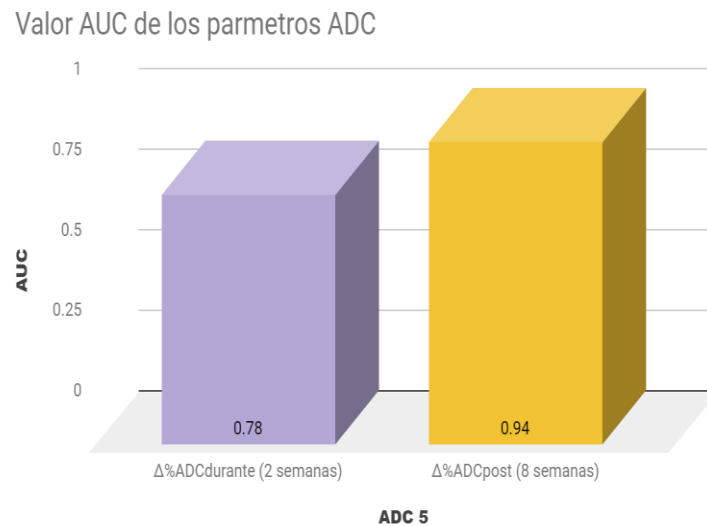


Figura XXII: el gráfico evidencia un AUC mayor en el parámetro $\Delta\%ADC$ post QRTn, en comparación a la $\Delta\%ADC$ durante la QRTn (Elaboración propia).

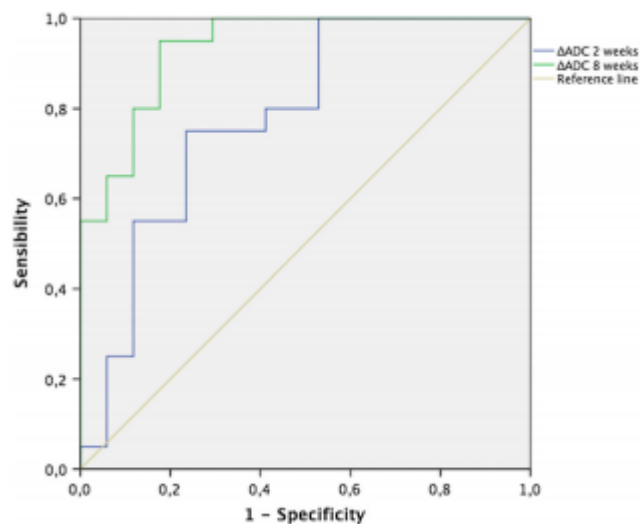


Figura XXIII: Curva ROC que compara el rendimiento diagnóstico de la variación porcentual de ADC (ΔADC) en la diferenciación del respondedor completo de pacientes no respondedores completos a las 2 semanas durante el tratamiento (ΔADC 2 semanas) y a las 8 semanas posteriores a la finalización de la QRTn (ΔADC 8 semanas) (Pizzi A. et al., 2018).

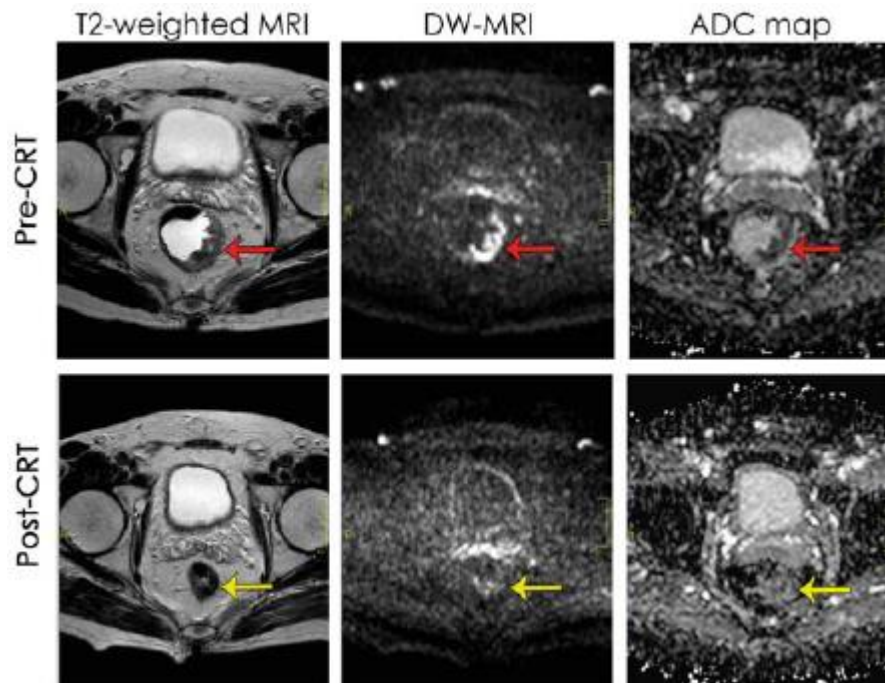


Figura XXIV: Muestra de una RMI ponderada en T2, DW-MRI (valor b 1000 s/mm²) y mapa ADC de un tumor rectal localmente avanzado. Las flechas rojas apuntan a diferentes aspectos del área del tumor pre-QRT lateral izquierdo. Las flechas amarillas apuntan a la contracción del cáncer en el post-QRT. Los valores de ADC previos y posteriores a la QRT fueron de $0,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y de $1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con pCR en la pieza quirúrgica.

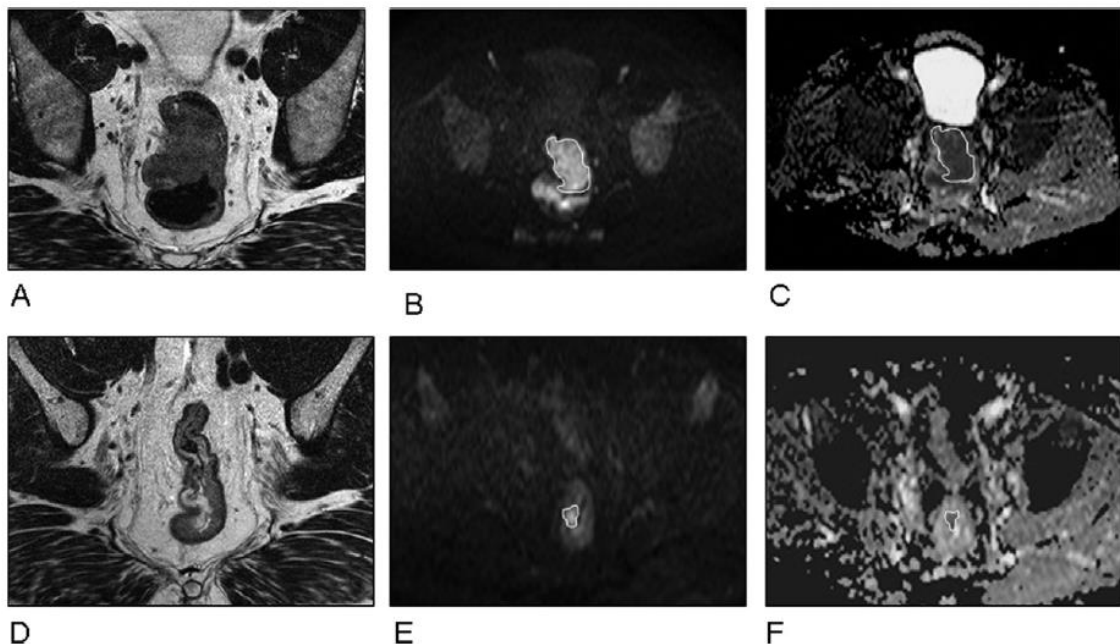


Figura XXV: imágenes de RM de un hombre de 62 años clasificado como no pCR (TRG 3). (A) La imagen axial ponderada en T2 pre-QRTn muestra tejido neoplásico. El tumor se diseminó a través de la pared rectal (lado izquierdo) hacia la grasa perirrectal (etapa T3-N1), estrechando la luz rectal. (B) La imagen DWI previa a la QRTn ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) muestra un área de alta intensidad de señal debido a la masa neoplásica; El ROI se dibuja y se copia manualmente de la imagen DWI al mapa ADC. (C) El mapa ADC pre QRTn en el mismo nivel muestra un área de baja intensidad de señal; el valor de ADC fue $0,841 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (D) La imagen axial ponderada en T2

post-QRTn muestra una contracción del tumor y un tejido de intensidad de señal intermedia en la pared rectal, que no se muestra claramente como fibrosis. (E) La imagen DWI posterior a TRC ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) muestra una reducción del área de alta intensidad de señal, que ahora está limitada a un punto focal en la pared rectal derecha. El ROI dibujado manualmente posicionado teniendo en cuenta el lecho del tumor primario se copia al mapa ADC. (F) Mapa ADC post QRTn: el valor de ADC fue $1,468 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Monguzzi L. et al., 2013).

5.5.2 DKI

Solo un paper de Kurtosis realizó mediciones obtenidas en relación a la temporalidad de la QRTn, donde se describen MK (Kurtosis media), MD (media de Difusión real) y ADC. A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

*Tabla 7: Evaluación de ROC mediante RM pre-QRTn, post-QRTn y Ratio, en base a pCR y no pCR (elaboración propia). *ADC ratio = (ADC post-ADC pre) / ADC pre. **MD ratio = (MD post-MD pre) / MD pre. ***MK ratio = (MK pre-MK post) / MK pre.*

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad(%)
Pre-QRTn				
ADC	0.583	0.8178	57.1	69
MK	0.901	0.8199	92.9	81
MD	0.587	1.4505	64.3	61.9
Post-QRTn				
ADC	0.823	1.1665	92.9	66.7
MK	0.908	0.6196	92.9	83.3
MD	0.71	2.0326	92.9	71.43
Ratio				
ADC*	0.793	0.4321	78.6	73.81
MK**	0.546	0.2343	71.4	50
MD***	0.825	0.3439	85.7	71.4

Valor AUC de los parámetros de DKI

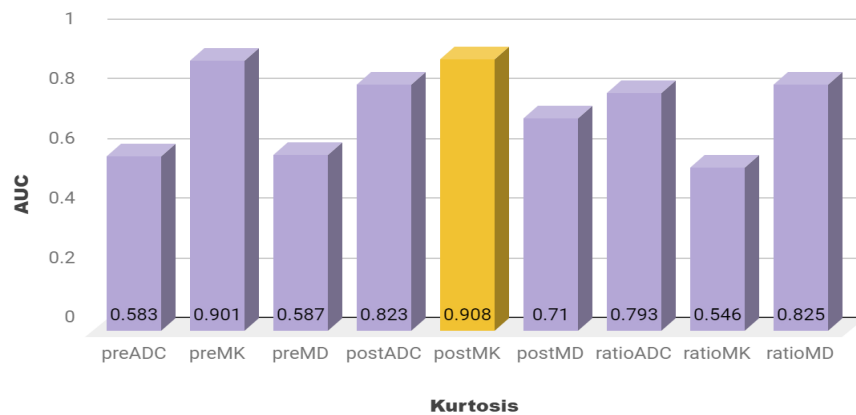


Figura XXVI: valor AUC de los parámetros DKI. Se observa que MK post tiene un valor de AUC mayor al resto (0,908) (elaboración propia).

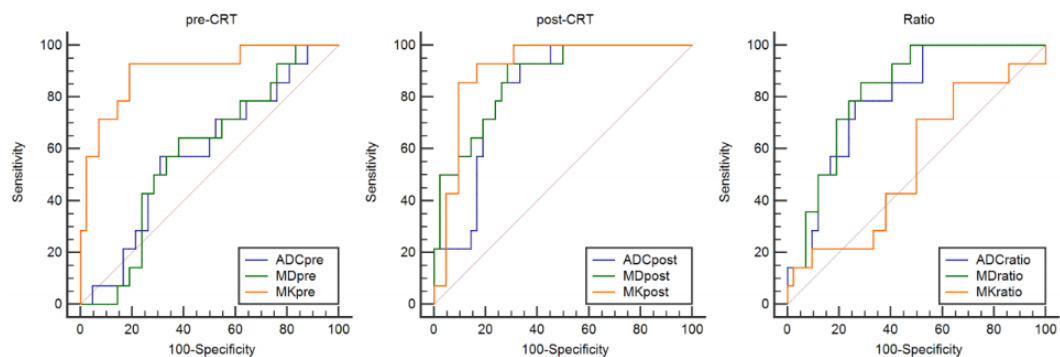


Figura XXVII: El análisis de ROC se realizó para caracterizar cada parámetro para predecir el resultado de la QRTn. Permite identificar una mayor AUC tanto en MK pre y MK post QRTn, por lo cual tiene mayor valor diagnóstico que ADC y MD en pre y post QRT, sin embargo, MK ratio tiene menor AUC por lo que su valor diagnóstico disminuye en comparación a ADC ratio y MD ratio (HU F. et al., 2017).

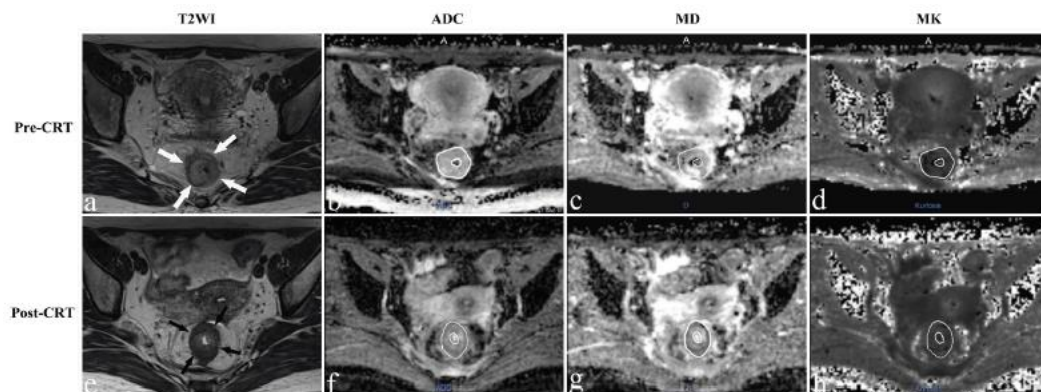


Figura XXVIII: Imágenes representativas de una mujer de 36 años con un pCR. Las imágenes en cada fila son de dos puntos de tiempo de medición: 2-5 días antes de la QRT (pre-QRT) y 1-4 días antes de la cirugía (posterior a la QRT). Antes y después, la imagen de RM ponderada en T2 con QRT muestra que hay un tumor con forma de

anillo visible en el recto (flechas). El mapa ADC, el mapa D y el mapa K tienen un contraste de imagen y un rastreo manual similares de las del ROI dentro del área del tumor. Los valores de ADC, MD y MK fueron $0.932 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.580 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y 0.657 antes del tratamiento. Los valores de ADC y MD aumentaron a $1.240 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $2.601 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mientras que el valor de MK disminuyó ligeramente a 0.535 después de la QRT (RM 3T) (Hu F. et al., 2017).

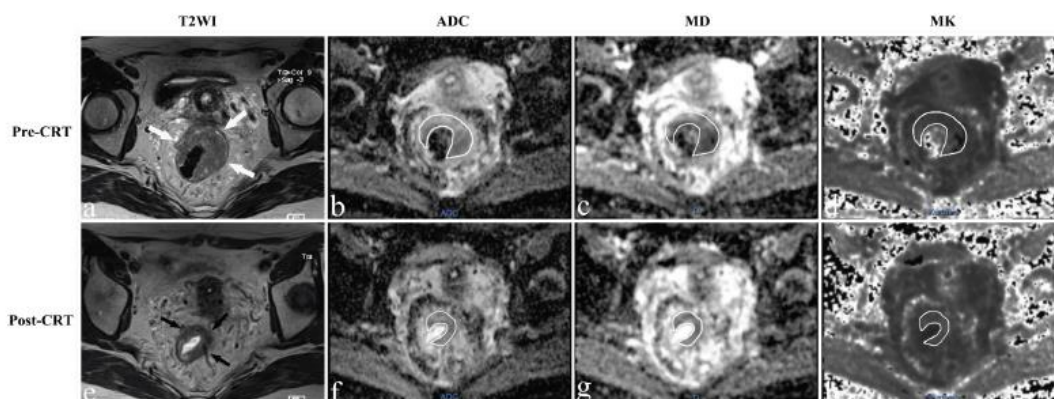


Figura XXIX: Imágenes de RM de una mujer de 43 años con un no-pCR. La imagen de RM ponderada en T2 antes y después de la QRT muestra que hay un tumor visible con forma de herradura en el recto (flechas). Los valores de ADC, MD y MK fueron $0.924 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.424 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, y 0.876 antes del tratamiento. Después de la QRT, el ADC y el MD aumentaron ligeramente a $0.947 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y $1.533 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente, y el valor MK disminuyó ligeramente a 0.812 (RM 3T) (HU F. et al., 2017).

5.5.3 IVIM

Respecto al paper de IVIM, las mediciones obtenidas se realizaron en base a los parámetros de Difusión real (D), Fracción de perfusión (f) y ADC. A continuación, se muestra el detalle de cada una de las variables analizadas en esta categoría:

Tabla 8: Evaluación de ROC mediante RM pre-QRT, post-QRT y la variación de ADC y D (elaboración propia).
 $*\% \Delta D = (D \text{ post} - D \text{ pre}) / D \text{ pre} \times 100$.

Parámetro	AUC (95% IC)	Valor de corte ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Pre-QRTn				
D-pre	0.744	72.2	60	84.4
f-pre	0.713	0.2	80	71,9
Post-QRTn				
D post	0.797	1.67	60	96.90
Variación				
$\Delta\% \text{ADC}$	0.716	47.60	80	65.60
$\Delta\% D^*$	0.881	65.8	90	75

Valor AUC de los parámetros IVIM

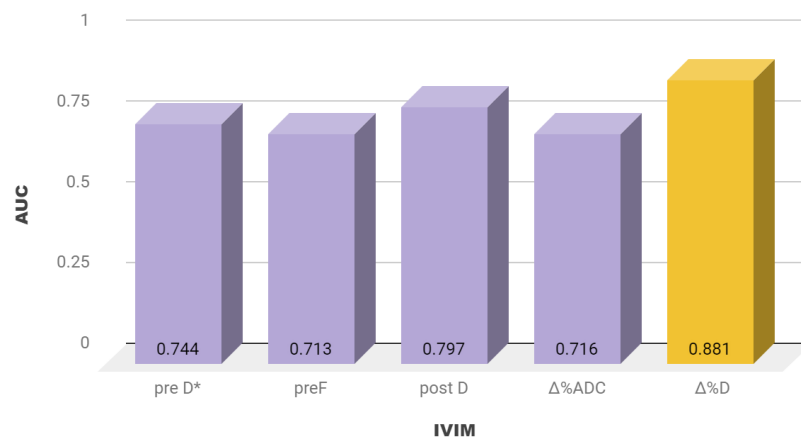


Figura XXX: a partir del gráfico se puede inferir que el AUC de la %ΔD es mayor en comparación a los otros parámetros expuestos en esta representación (elaboración propia).

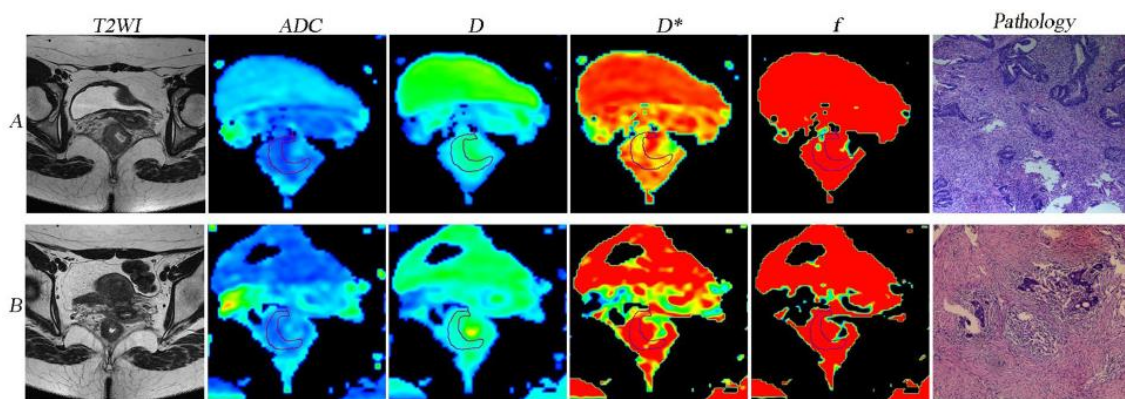


Figura XXXI: paciente con LARC de los grupos pCR y no pCR (TRG 2). La fila A corresponde a imágenes obtenidas pre-QRTn, y la fila B post-QRTn. De izquierda a derecha en ambas filas las imágenes corresponden a: potenciación T2, IVIM junto con sus parámetros, y una muestra histopatológica. Los valores de ADC, D, D* y f antes de QRTn fueron $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $0.925 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $40.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y 0.165, respectivamente. Los valores de ADC, D, D* y f después de QRTn fueron $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $37.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ y 0.118, respectivamente. La muestra patológica (tinción con hematoxilina-eosina, aumento original x40) después de la QRTn indica un aumento en el número de células cancerosas residuales con fibrosis predominante (TRG 2). RM 1.5T (Lu W. et al., 2017).

6. DISCUSIÓN

La QRTn se utiliza para los pacientes con LARC, con la finalidad de generar una disminución de la extensión tumoral en las distintas capas del recto y así modificar el enfoque actual de la cirugía.

El tratamiento neoadyuvante inherentemente genera cambios morfológicos e histopatológicos en el tejido tumoral, los cuales son la inflamación de la masa neoplásica y el tejido adyacente, la fibrosis en el lecho tumoral, la necrosis de las células malignas, y la producción parcial o total de mucina. Es importante mencionar que los tumores con aspecto totalmente mucinosos (sin partes sólidas) se excluyeron, ya que se sabe que estos tumores tienen valores altos de ADC, lo que puede sesgar los resultados del estudio (Yu J. et al., 2017).

En relación a los cambios fisiopatológicos que genera la QRTn, se encuentra la muerte celular, lo que causa una disminución en la densidad tumoral y, en consecuencia, valores más altos de ADC. En segundo lugar, este tratamiento causa cambios en el microentorno del tumor lo que conduce a un edema. El edema después del inicio de la QRTn aumenta la movilidad de las moléculas de agua y, por lo tanto, aumenta el valor de ADC. Este es probablemente un efecto presente en todos los pacientes, pero más prominente en los que responden bien al tratamiento (Jacobs L., et al., 2016). Los tumores necróticos se pueden asociar con más frecuencia con una perfusión deficiente de los tejidos, un microentorno ácido y una baja concentración de oxígeno, lo que lleva a una mayor resistencia a la quimioterapia y la radioterapia (Jacobs L. et al., 2016).

Para la evaluación imagenológica del grado de regresión tumoral, actualmente se utiliza RECIST (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) para medir el área tumoral luego de la QRTn. Sin embargo, esta técnica no refleja con precisión los cambios volumétricos globales del LARC por varias razones: el diámetro medido varía con la posición del paciente y los planos de adquisición de imágenes, el recto es un órgano hueco y el tumor puede asumir una morfología irregular, y la reducción tumoral inducida por el tratamiento puede no ser uniforme (Napoleitano M. et al., 2019).

En relación a los papers analizados en esta revisión bibliográfica, el biomarcador ADC es uno de los más investigados, con numerosos estudios destinados a comprobar su utilidad en la evaluación de la respuesta a la QRTn en LARC. A partir de esto, se correlacionan distintos autores que realizaron investigaciones respecto a este tema, antes de las publicaciones de los papers escogidos. Entre estos, se destacan Kim et al. los cuales informaron, basándose en el TRG según Dworak, que los valores de ADC post-QRT en el grupo de los pacientes con pCR eran significativamente más altos que los del grupo sin pCR, con una sensibilidad del 100% y una especificidad de 84.6% para predecir pCR, mientras que el ADC pre-QRTn no difirió significativamente entre los pacientes con pCR y los que no lo eran. Este autor fue utilizado como base en la investigación de los 8 paper estudiados (Kim S. H. et al., 2011).

Por otro lado, Semedo et al., informaron que las mediciones de ADC no podían utilizarse para diferenciar con precisión el pCR y no pCR (Curvo-Semedo L et al., 2011).

Por último, Sun et al., mostraron que el bajo valor pre-ADC en el carcinoma rectal se correlacionó con una buena respuesta a la QRTn (Sun Y.S. et al., 2009). Estos estudios han sugerido que la interpretación cuantitativa del ADC podría ser utilizada como un biomarcador confiable de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, como se observa, no existe consenso respecto al uso de diferentes valores de corte de ADC o su uso clínico final. Los estudios a pequeña escala con metodologías variables y conclusiones contradictorias han contribuido a la amplia gama de resultados (Bassaneze T. et al., 2017).

Según esta revisión bibliográfica, se logró determinar que los valores bajos de ADC representan una celularidad tumoral disminuida y, por lo tanto, baja malignidad neoplásica. El valor ADC pre QRTn en todos los estudios determinó que no tuvo un alto valor diagnóstico como predictor a una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, ya que las diferencias entre los valores analizados no fueron significativas. Sin embargo, esta idea no se descarta, debido a que todas las investigaciones obtuvieron valores ADC pre QRTn altos en el grupo de pacientes pCR, lo cual puede representar bajo grado de malignidad tumoral.

Los parámetros que sí resultaron significativos variaron respecto al paper. Pese a esto, la mayoría llegó a la conclusión de que los valores ADC durante y post QRTn tienen un mayor valor diagnóstico. De los parámetros analizados el ADC-post QRTn (3 papers) presentó un AUC entre 0,825 y 0,972 con una sensibilidad y especificidad máxima del 93,3% y 83,3% respectivamente (Bassaneze T. et al., 2017; Monguzzi L. et al., 2013; Napoletano M. et al., 2019). En contraste, la $\Delta\%$ ADC en 2 papers también fue considerada con un alto valor diagnóstico, sin embargo, es importante mencionar que no se obtuvieron mediante los mismos cálculos matemáticos. En ambos papers, se describe un AUC de 0,856 (sensibilidad del 80% y especificidad del 76%) y un AUC de 0,94 (sensibilidad del 95% y especificidad del 82,4%) respectivamente. Esto sugiere la posible limitación de usar valores absolutos de ADC para evaluar la respuesta al tratamiento, y respalda la utilización de un valor relativo como la $\Delta\%$ ADC y Δ ADC siendo una herramienta más confiable, ya que evidenció un rendimiento diagnóstico más alto para predecir pCR en comparación con el ADC pre y el ADC post a la QRTn (Chen Y. G. et al., 2016; Pizzi A.D. et al., 2018).

Dos papers de ADC evaluaron la respuesta al tratamiento durante la QRTn, ambos representaron un buen rendimiento diagnóstico, aunque estos se vieron influenciados por el tiempo en el cual se obtuvieron. El primero, se midió 14 días después de iniciada la QRTn, con un AUC de 0,78, sensibilidad del 75% y una especificidad del 76,5%, mientras que la medición obtenida a los 21 días entregó un AUC de 1, sensibilidad del 100% y una especificidad del 100%, evidenciando que los valores de ADC aumentan respecto al tiempo de exposición a la QRTn (Jacobs L., et al., 2016; Pizzi A.D. et al., 2018). Esto concuerda con la investigación realizada por Lambrecht M et al., el cual evaluó rendimiento predictivo de Δ ADC a las 2 semanas mediante el análisis ROC, con lo que demostró un AUC del 100% en un punto de corte óptimo del 50% (Lambrecht M. et al., 2012).

ADC es un modelo monocompartimental, por lo que no diferencia entre el espacio intracelular y extracelular, generando una sobreestimación de las difusiones de las estructuras medidas. A partir de esta premisa, se investigaron otros biomarcadores que representan más fielmente la composición de la microestructura tumoral. DKI, por medio de sus parámetros MD y MK, permite determinar la heterogeneidad del tejido,

logrando distinguir específicamente las diferentes composiciones de éste. Existen estudios que concluyen que DKI genera una mejor evaluación del tejido que DWI convencional (Hu F. et al., 2017). Este modelo fue propuesto por Jensen et al., en el 2005, el cual calcula el coeficiente de Kurtosis (K) que describe la desviación de la difusión del tejido de un modelo gaussiano (Jensen, J. H. et al., 2005). En esta revisión sistemática, MK fue el parámetro con mayor valor diagnóstico en todos los periodos de evaluación de la terapia, siendo el más significativo MK post QRTn con un AUC de 0,908, una sensibilidad del 92,9% y especificidad del 83,3% (Hu F. et al., 2017).

La técnica Movimiento Incoherente intravoxel fue estudiada por primera vez en el año 1988 por Le bihan et al., basándose en un modelo bicompartimental que permite evaluar tanto la fracción de perfusión, como la difusión real del tejido. Dentro de los parámetros que se obtienen de esta técnica f-pre QRTn se considera un indicador de buena respuesta en el grupo pCR, ya que determina una alta vascularización permitiendo exponer al tumor a una mayor concentración del fármaco de la QT y a una mayor oxigenación aumentando su radiosensibilidad. Sin embargo, f-pre QRTn no fue considerado para la caracterización tumoral, ya que posee un bajo valor diagnóstico (AUC 0,713, sensibilidad 80% y especificidad 71,9%) en comparación a otros valores. Entre los parámetros de IVIM (D_{post} , $\Delta\%$ ADC y $\Delta\%$ D), que fueron útiles para distinguir pCR y no pCR, D_{post} QRTn tuvo la mayor especificidad (100%) con un AUC de 0.790, mientras que el $\Delta\%$ D tuvo la mayor sensibilidad (93.3%) con un AUC de 0.807. A partir de esto, se puede concluir que $\Delta\%$ D logra representar con mayor fiabilidad la difusión real del tejido, ya que la fracción de perfusión del voxel en este valor no es considerada (Lu W. et al, 2017).

A pesar de que estos estudios han entregado un atisbo de la utilidad diagnóstica de estos biomarcadores, existieron muchas limitantes en su ejecución, principalmente por no existir un estándar de investigación debido a que son técnicas en desarrollo. En todas los papers, el tamaño muestral fue pequeño, lo cual genera un sesgo significativo, ya que los resultados de un estudio en una muestra pequeña son menos representativos que en una muestra más grande.

En esta investigación se logró evidenciar que el número de pacientes con LARC fue mucho mayor en hombres que mujeres, lo cual deja en evidencia la alta prevalencia masculina de esta patología.

En estudios recientes, la QRTn ha demostrado tener una menor toxicidad aguda en los pacientes, logrando un mejor control local del tumor (Chen Y. G. et al., 2016). Sin embargo, su amplia gama de variantes en relación a la dosis entregada en RT y los fármacos utilizados en QT, puede generar cambios en las respuestas tumorales de los pacientes. Por esto, es importante considerar que las variaciones de las mediciones de los parámetros de ADC, IVIM y DKI pueden ser influenciadas por las distintas técnicas del tratamiento.

El que no exista un estándar en la adquisición de las imágenes de RM genera una disminución en la calidad de la investigación, debido a que las distintas variables utilizadas para obtener los datos numéricos influyen los resultados obtenidos a través de los biomarcadores. Uno de los factores que más afecta en la variación de los valores obtenidos, es el tipo de ROI utilizado. Todos los papers analizados en esta revisión bibliográfica, usaron un ROI a mano alzada con distintos tamaños y ubicaciones sobre la masa tumoral, por lo que se produce un sesgo significativo entre los estudios. Cabe destacar que este sesgo se ve aumentado en las mediciones post-QRTn de los pacientes pCR, ya que la ubicación del ROI se realiza sobre lo que antiguamente era el lecho tumoral. Este tema está siendo investigado en la actualidad, con la utilización de un ROI volumétrico, el cual es analizado por medio de un histograma para reducir el sesgo en la obtención de los valores (Nougaret et al., 2016). Otro punto que considerar es el Teslaje del Resonador, ya que en los papers analizados se utilizó de 1.5 y 3 T. Para estos estudios es suficiente un equipo de 1.5 T, debido a que genera imágenes con calidad suficiente para la aplicación de los biomarcadores. Sin embargo, un equipo de 3 T disminuye la susceptibilidad magnética y el ruido de las imágenes potenciadas en Difusión, por lo que los biomarcadores obtenidos se ven menos afectados por estas problemáticas (Monguzzi L. et al., 2013). Los valores b afectan directamente en la precisión de los datos obtenidos por los biomarcadores. Esto se debe a que la implementación de estas técnicas con solo dos

valores b tienen una mayor probabilidad de generar errores en su cálculo, en comparación a una que se obtuvo en base a más de 2 valores b .

La preparación de los pacientes que se someten a la evaluación de LARC con biomarcadores aún no está protocolizada, debido a que en algunos estudios se les realizó una preparación previa mediante un Enema rectal, y al momento de realizar el examen se les administró antiespasmódicos (Napoletano M. et al., 2019). En contraste a esto, existen estudios que no especifican la utilización de ninguna de estas preparaciones previas a la evaluación imagenológica (Chen Y. G. et al., 2016).

Sin embargo, a pesar de todas estas limitaciones, existen múltiples estudios que pueden generar un respaldo del rendimiento diagnóstico que poseen los biomarcadores en la re-estadificación tumoral luego de la QRTn.

Actualmente se han publicado datos en la literatura que describen que un 15-27% de los tumores tratados con QRTn obtienen una respuesta patológica completa (Monguzzi L. et al., 2013). La alta tasa de respuesta positiva frente al QRTn ha generado nuevas propuestas de tratamiento a esta patología buscando un enfoque menos invasivo. Aunque todavía estas técnicas son controversiales, se han propuesto enfoques alternativos a la cirugía radical, entre estos se considera un tratamiento quirúrgico más conservador, como la realización de la escisión local para la conservación del esfínter anal, el cual no solo genera un aumento en la calidad de vida postoperatoria del paciente, sino que también disminuye la morbilidad debido a los abordajes quirúrgicos mucho menos invasivos (Monguzzi L. et al., 2013). Otra propuesta mucho más reciente es la política de "esperar y ver" (Jacobs L. et al., 2016; Napoletano M. et al., 2019; Monguzzi L. et al., 2013; Hu F. et al., 2017), la cual se enfoca en aplazar la cirugía para dar mayor tiempo de que las posibles células tumorales viables terminen muriendo por apoptosis y aberraciones mitóticas. Este concepto fue evaluado por uno de los papers de ADC, en donde se determinó que a las 8 semanas después de la QRTn aún se podían encontrar células cancerosas en las muestras histológicas, pero después de 12 semanas estaban completamente ausentes (Jacobs L. et al., 2016).

Por último, pero no menos importante los pacientes luego de la realización de la QRTn, pasan por un periodo de tiempo en que no reciben ningún tipo de tratamiento, esta

etapa da pie a que el tumor siga evolucionando en los casos en que no se obtuvo una buena respuesta. Es por esto, que es fundamental la utilización de técnicas no invasivas que permitan la evaluación constante de la evolución del cáncer en relación a la terapia administrada. En este punto se fundamenta la importancia de incluir la realización de una adquisición de imagen durante la QRTn, con el fin de observar los cambios tumorales en este periodo, y así poder realizar modificaciones en el tratamiento en los momentos más oportunos.

Tomando como premisa la realización de la imagen en esta etapa, se puede evidenciar que el tumor de cada paciente reacciona de distinta forma respecto a las terapias. A partir de esto, se desarrolla el concepto de medicina personalizada, en el cual cada tratamiento dependerá de las características fisiopatológicas tumorales de cada paciente, gracias a lo observado mediante esta técnica diagnóstica, esto quiere decir, que ya no existiría una técnica terapéutica universal.

7. CONCLUSIÓN

Los biomarcadores ADC, IVIM y DKI representaron tener un buen rendimiento diagnóstico para la evaluación de la respuesta a la QRTn en LARC. Según esta revisión, los parámetros ($\Delta\%$ ADC, Δ ADC, $\Delta\%$ D y MK-post) fueron los más representativos. Sin embargo, los estudios tuvieron distintas limitaciones que conllevaron a obtener variaciones en sus resultados. Se hace necesario realizar estudios más específicos para confirmar las conclusiones presentes en estos papers. No existe una estandarización para los parámetros considerados en la evaluación a la respuesta a la QRTn, por lo que en este análisis no se logró determinar valores estadísticos que represente un patrón de conducta tumoral.

Se necesita crear un protocolo universal de estas técnicas en relación a los factores de adquisición, hardware, software, protocolo de preparación del paciente, y además de una metodología de análisis .

Es importante en esta evaluación a la QRTn aplicar el concepto de esperar y ver, ya que el tejido tumoral se comporta de manera diferente en relación al tiempo.

Finalmente, la medicina personalizada representa un avance importante en la evaluación de esta patología, gracias a la identificación de los cambios tumorales durante el tratamiento mediante los biomarcadores.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Cederquist, L., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... & Garrido-Laguna, I. (2018). NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(4), 359-369.
- Bassaneze, T., Gonçalves, JE, Faria, JF, Palma, RT, y Waisberg, J. (2017). Aspectos cuantitativos de la resonancia magnética ponderada por difusión en la respuesta del cáncer de recto a la terapia neoadyuvante. *Radiología y oncología* , 51 (3), 270-276.
- Bray, F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Chen, Y. G., Chen, M. Q., Guo, Y. Y., Li, S. C., Wu, J. X., & Xu, B. H. (2016). Apparent diffusion coefficient predicts pathology complete response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *PloS one*, 11(4), e0153944.
- Curvo-Semedo, L., Lambregts, D. M., Maas, M., Thywissen, T., Mehsen, R. T., Lammering, G., ... & Beets-Tan, R. G. (2011). Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy—conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 260(3), 734-743.
- Decanini-Terán, C. Ó., González-Acosta, J., Obregón-Méndez, J., Vega-de Jesús, M. (2011). *Cáncer de recto*. Diagnóstico, estadificación y tratamiento. *Cirugía y Cirujanos*, 79(5), 481-487.

DEIS. (2011). *Defunciones y mortalidad general y por grupos de edad*. Recuperado de <http://www.deis.cl/estadisticas-mortalidad/>

Departamento de epidemiología, Ministerio de Salud. (2018). *Puesta al día de la situación epidemiológica del cáncer en Chile*. Recuperado de <http://epi.minsal.cl/registros-poblacionales-de-cancer-informes/>

Drake, R., Vogl, A. W., Mitchell, A. W. (2010). *Gray's Anatomy for Students* (2ª ed.). España: Elsevier.

Dregely, I., Prezzi, D., Kelly-Morland, C., Roccia, E., Neji, R., Goh, V. (2018). Imaging biomarkers in oncology: Basics and application to MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 48(1), 13-26.

Dworak, O., Keilholz, L., Hoffmann, A. (1997). Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International journal of colorectal disease*, 12(1), 19-23.

Dzik-Jurasz, A., Domenig, C., George, M., Wolber, J., Padhani, A., Brown, G., & Doran, S. (2002). Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *The Lancet*, 360(9329), 307-308.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 8th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2018;17(6):1471–1474.

Elster. (2018). ¿Qué es el movimiento incoherente intravoxel (IVIM)? ¿Es esto lo mismo que la difusión? Recuperado de <http://mriquestions.com/ivim.html>

- European Society of Radiology. (2015). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights into imaging*, 6(2), 141-155.
- Gili, J. (2009). Introducción Biofísica a la resonancia magnética aplicada a la clínica. (9ª edición) Barcelona, Elsevier
- Gillies, R. J., Kinahan, P. E., Hricak, H. (2015). Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*, 278(2), 563-577.
- Giraldo, A. (2014). *Análisis en imágenes de resonancia magnética pesada por difusión* (tesis de magíster). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Glynn-Jones, R., Hughes, R. (2012). Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *British Journal of Surgery*, 99(7), 897-909.
- Gollins, S., Sebag-Montefiore, D. (2016). Neoadjuvant treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Clinical oncology*, 28(2), 146-151.
- Gordon, P. H., Nivatvongs, S. (2007). *Surgical Anatomy. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus* (3ª ed). New York: Informa Healthcare.
- Gray, H., Howden, R., Pick, T.P., Carter, H.V. (2010). *Anatomy: descriptive and surgical*. 15ª ed. New York: Barnes and Noble.
- Heald, R., Husband, E., Ryall, R (1982). The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69(10) 613--6.
- Hernandez R., Fernandez C., Baptista L. (2006). Metodología de la investigación. *Megraw-Hill*, 115-117.

- Hu, F., Tang, W., Sun, Y., Wan, D., Cai, S., Zhang, Z., ... & Peng, W. (2017). The value of diffusion kurtosis imaging in assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer: a comparison with conventional diffusion-weighted imaging. *Oncotarget*, 8(43), 75597.
- Jacobs, L., Intven, M., van Lelyveld, N., Philippens, M., Burbach, M., Seldenrijk, K., ... & Reerink, O. (2016). Diffusion-weighted MRI for Early Prediction of Treatment Response on Preoperative Chemoradiotherapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Annals of surgery*, 263(3), 522-528.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(5), 277-300.
- Jensen, J. H., Helpert, J. A., Ramani, A., Lu, H., & Kaczynski, K. (2005). Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6), 1432-1440.
- Kalisz, K. R., Enzerra, M. D., Paspulati, R. M. (2019). MRI evaluation of the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *RadioGraphics*, 39(2), 538-556.
- Kim, S. H., Lee, J. Y., Lee, J. M., Han, J. K., & Choi, B. I. (2011). Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *European radiology*, 21(5), 987-995.
- Kirkegaard, H., Johnsen, N. F., Christensen, J., Frederiksen, K., Overvad, K., Tjønneland, A. (2010). Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *Bmj*, 341, 5504.

- Kumar, V., A. K. Abbas, N. Fausto & J. C. Aster. (2010). Robbins y Cotran - *Patología estructural y funcional*. 8ª edición. Madrid: Ed. Elsevier.
- Lambregts, D. M., Maas, M., Riedl, R. G., Bakers, F. C., Verwoerd, J. L., Kessels, A. G., ...Beets-Tan, R. G. (2011). Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer - a per lesion validation study. *European radiology*, 21(2), 265-273.
- Lambrecht, M., Vandecaveye, V., De Keyzer, F., Roels, S., Penninckx, F., Van Cutsem, E., ... & Haustermans, K. (2012). Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 82(2), 863-870.
- Le Bihan, D. (2008). Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. *Radiology*, 249(3), 748-752.
- Lu, W., Jing, H., Ju-Mei, Z., Shao-Lin, N., Fang, C., Xiao-Ping, Y., ... & Ying, H. (2017). Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for discriminating the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Scientific reports*, 7(1), 8496.
- Mandard, A. M., Dalibard, F., Mandard, J. C., Marnay, J., Henry-Amar, M., Petiot, J. F., ... & Ollivier, J. M. (1994). Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*, 73(11), 2680-2686.
- Ministerio de Salud. (2013). *Guía Clínica Cáncer Colorrectal en Personas de 15 años o más*. Recuperado de <https://diprece.minsal.cl/>

- Monguzzi, L., Ippolito, D., Bernasconi, D. P., Trattenero, C., Galimberti, S., Sironi, S. (2013). Locally advanced rectal cancer: value of ADC mapping in prediction of tumor response to radiochemotherapy. *European journal of radiology*, 82(2), 234-240.
- Moore, K, Dalley, A., Agur A., (2007). *Anatomía con orientación clínica* (5ª ed.). México DF: Editorial Médica Panamericana.
- Moraga, J., & Cartes-Velásquez, R. (2015). Pautas de chequeo, Parte II: Quorum y Prisma. *Revista chilena de cirugía*, 67(3), 325-330.
- Mulas C. (2015). *Descripción anatómica del espacio Rectogenital: fascia de Denonvilliers y espacio rectovaginal* (Tesis doctoral). Universidad de Valencia, Valencia.
- Napoletano, M., Mazzucca, D., Prosperi, E., Aisa, M. C., Lupattelli, M., Aristei, C., Scialpi, M. (2019). Locally advanced rectal cancer: qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in restaging after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Abdominal Radiology*, 1-10.
- Nagtegaal, I., Gaspar, C., Marijnen, C., van de Velde, C., Fodde, R., & van Krieken, H. (2004). Morphological changes in tumour type after radiotherapy are accompanied by changes in gene expression profile but not in clinical behaviour. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 204(2), 183-192.
- Neves, J. M., Habr-Gama, A. (2007). Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*, 1-22.
- Nougaret, S., Vargas, H. A., Lakhman, Y., Sudre, R., Do, R. K., Bibeau, F., ... Rouanet, P. (2016). Intravoxel incoherent motion–derived histogram metrics for assessment of response after combined chemotherapy and radiation therapy in rectal cancer:

- initial experience and comparison between single-section and volumetric analyses. *Radiology*, 280(2), 446-454.
- Patel, U. B., Blomqvist, L. K., Taylor, F., George, C., Guthrie, A., Bees, N., & Brown, G. (2012). MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response—the MERCURY experience. *American Journal of Roentgenology*, 199(4), W486-W495.
- Pedroza, A. (2014). Tratamiento quirúrgico del cáncer de recto, revisión bibliográfica. *Revista Colombiana de Cirugía*, 29(3), 230-242.
- Pizzi, AD, Ciani, R., Genovesi, D., Esposito, G., Timpani, M., Tavoletta, A., ... y Caravatta, L. (2018). El rendimiento de la resonancia magnética ponderada por difusión a 3.0 T para la evaluación temprana de la respuesta del tumor en el cáncer rectal localmente avanzado tratado con quimiorradiación preoperatoria. *Radiología abdominal*, 43 (9), 2221-2230.
- Rosen G. (2019). American cancer society. <https://www.cancer.org/>.
- Sackett, D., Haynes, R., and Tugwell, P. (1989). Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid.
- Segarra, M. A., Pellicer, V., Gamón, R., Bayón, A. M., Canales, M., Torner, A., Marcote, E. (2002). ¿Es el adenocarcinoma colorrectal mucinoso una entidad diferente? *Gastroenterología y hepatología*, 25(9), 534-540.
- Silviera, M., Hoffman, R. L. (2019). Rectal cancer staging. In *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. WB Saunders.
- Soffia, P. (2009). Difusión por resonancia magnética: bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneanos. *Revista chilena de radiología*, 15, 17-24.

- Sun, YS, Zhang, XP, Tang, L., Ji, JF, Gu, J., Cai, Y., y Zhang, XY (2009). Carcinoma rectal avanzado localmente tratado con quimioterapia preoperatoria y radioterapia: análisis preliminar de imágenes de RM ponderadas por difusión para la detección temprana de tumores histopatológicos downstaging. *Radiología* , 254 (1), 170-178.
- Torres, A., 2010. *Curvas ROC para Datos de Supervivencia. Aplicación a Datos Biomédicos (tesis magister)*. Universidad de Santiago de Compostela, Compostela.
- Villalba, F. J. C. (2012). Estadificación del carcinoma de recto mediante resonancia magnética. *Imagen Diagnóstica*, 3(2), 56-62.
- Wedel, T. (2017). Anatomy of the Colon, Rectum, Anus, and Pelvic Floor. *Coloproctology*. (7-22). doi: 10.1007/978-3-662-53210-2_2
- Yu, J., Xu, Q., Song, J. C., Li, Y., Dai, X., Huang, D. Y., ... & Shi, H. B. (2017). The value of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging for assessing treatment response of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *European radiology*, 27(5), 1848-1857.

9. ANEXOS

9.1 Documento N°1

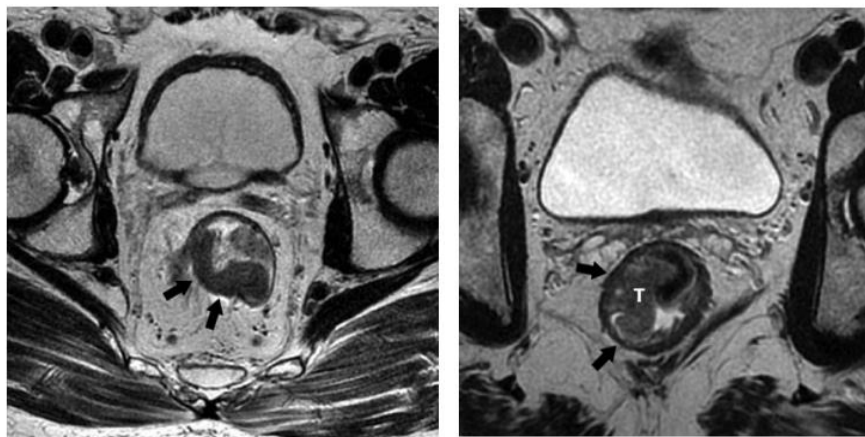


Figura XXXII: imágenes de RM según clasificación TNM. La imagen izquierda representa el estadio T1. El tumor (T) se localiza en la mucosa y submucosa, sin invasión de la línea hipointensa (flechas negras) que define la capa muscular. En la imagen derecha se observa el estadio T2. El tumor (flechas negras) invade la capa muscular, perdiéndose la hipointensidad propia de esta capa, pero sin desbordarse ni invadir la grasa mesorrectal (Villalba, 2012).

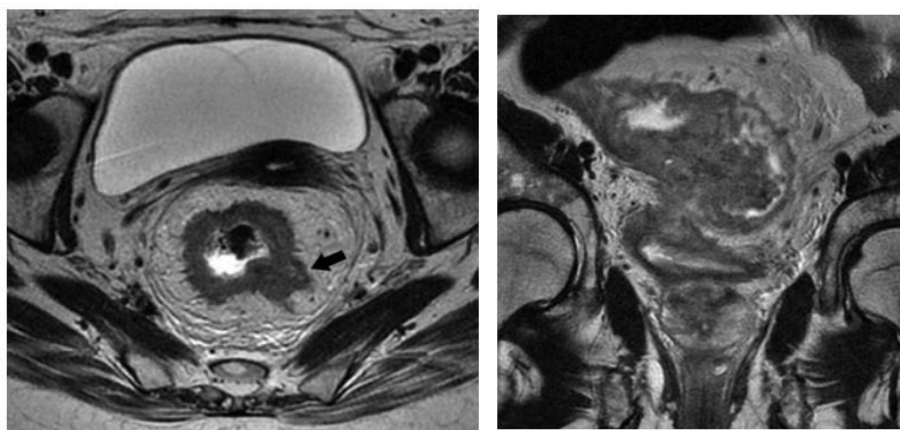


Figura XXXIII: en la imagen izquierda se observa el estadio T3. El tumor (flecha negra) infiltra en la grasa mesorrectal tras rebasar la capa muscular del recto. En la imagen derecha se observa el estadio T4. El tumor presenta una infiltración de gran alcance, rebasando la fascia mesorrectal e invadiendo la vejiga y otras estructuras (Villalba, 2012).

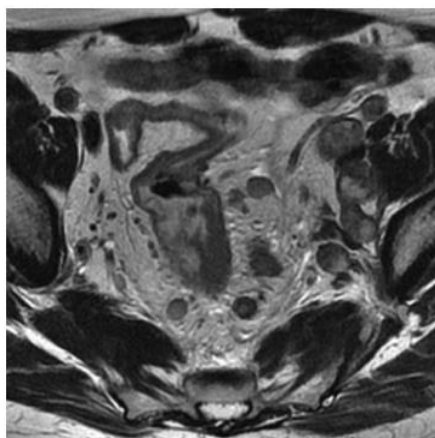


Figura XXXIV: Se observan más de 3 nódulos linfáticos afectados de diferentes tamaños, señal heterogénea y bordes irregulares. Representando al estadio N1 (Villalba, 2012).

9.2 Documento N°2

Tratamiento según estadio de cáncer de recto (clasificación TNM).

Estadio I

T1N0, T2N0: tumor confinado a la pared rectal sin compromiso ganglionar

Tercio distal.

- T1: invasión solamente hasta la submucosa.
 - Escisión local.
 - Resección radical (resección abdomino-perineal).
 - No se recomienda tratamiento adyuvante.
- T2: invasión hasta la muscular propia.
 - Escisión local con tratamiento adyuvante preoperatorio o postoperatorio.
 - Resección radical abdomino-perineal sin tratamiento adyuvante.

Tercio medio

- T1
 - Microcirugía endoscópica transanal.
 - Resección radical, generalmente resección anterior baja con anastomosis ultrabaja y ostomía proximal de protección.
 - No se recomienda tratamiento adyuvante.

- T2
 - Microcirugía endoscópica transanal con tratamiento adyuvante preoperatorio o postoperatorio.
 - Resección radial similar a la de tumores T1.
 - El tratamiento adyuvante no se recomienda con resecciones radicales, pero sí con microcirugía endoscópica transanal.

Estadios II Y III

El estadio II tiene invasión a la grasa perirrectal (estadio T3) pero no tiene compromiso ganglionar. El estadio III es cualquier cáncer rectal (estadios T1, T2, T3), pero con compromiso ganglionar mesorrectal.

Tercio superior

- T1 o T2.
- Resección anterior baja.

Tercio distal

- El tratamiento neoadyuvante es lo recomendado, seguido de una resección radial usualmente resección abdomino-perineal.
- Si las imágenes preoperatorias no definen claramente el estadio de la enfermedad, la resección se puede hacer seguida de tratamiento adyuvante postoperatorio.

Tercio medio

- Similar a lo del tercio distal, pero en lugar de una resección abdomino-perineal se hace una resección anterior baja.

Tercio superior

- Resección anterior baja con tratamiento adyuvante preoperatorio o postoperatorio.

Estadio IV

El tratamiento para cualquier cáncer en este estadio depende de la extensión de las metástasis. El control local y regional de la enfermedad debe ser agresivo, similar a lo de los casos anteriores excepto en los avanzados.

9.3 Documento N°3

Tabla 9: grados de regresión tumoral histopatológico en comparación con el grado de regresión del tumor de RM (Kalisz, Enzerra, Paspulati, 2019).

GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL	DEFINICIÓN DE GRADO
Grado histopatológico de regresión tumoral (TRG Mandard)	
Grado 0: no hay regresión	Sin cambios en el tratamiento.
Grado 1: regresión menor	Masa tumoral dominante con fibrosis evidente en $\leq 25\%$ de la masa tumoral.
Grado 2: regresión moderada	Masa tumoral dominante con fibrosis evidente en $26\% - 50\%$ de la masa tumoral.
Grado 3: buena regresión	Fibrosis dominante que supera la masa tumoral ($> 50\%$ de regresión tumoral).
Grado 4: regresión total	No hay células tumorales viables (solo masa fibrótica).
Grado de regresión tumoral en RM	
TRG 1: respuesta radiológica completa	Sin evidencia de tumor.
TRG 2: buena respuesta	Fibrosis densa ($> 75\%$) sin tumor residual evidente.
TRG 3: respuesta moderada	$> 50\%$ de fibrosis o mucina con una minoría de tumor visible.
TRG 4: respuesta leve	$< 50\%$ de fibrosis o mucina con una mayoría de tumor visible.
TRG 5: sin respuesta	Sin cambios posteriores al tratamiento (igual que antes del tratamiento).

9.4 Documento N°4

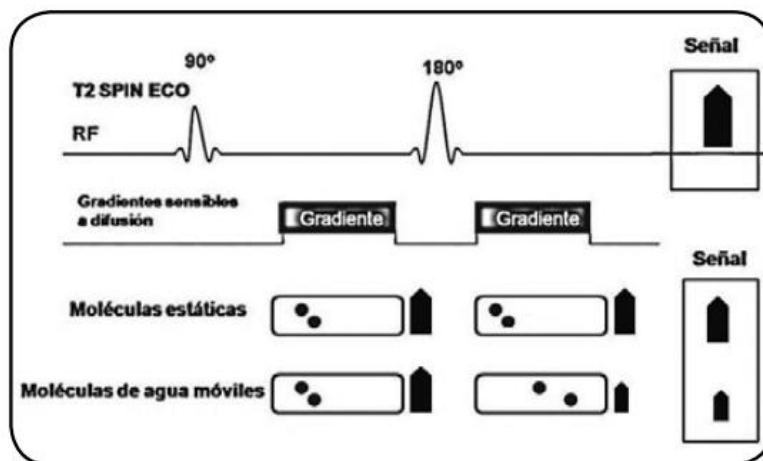


Figura XXXV: Esquema de la secuencia SE EPI DWI. Se aplican gradientes bipolares antes y después del pulso de 180°, lo que impide el refase de las moléculas de agua móviles, generando caída de la señal (Soffia, 2009).

9.5 Documento N°5

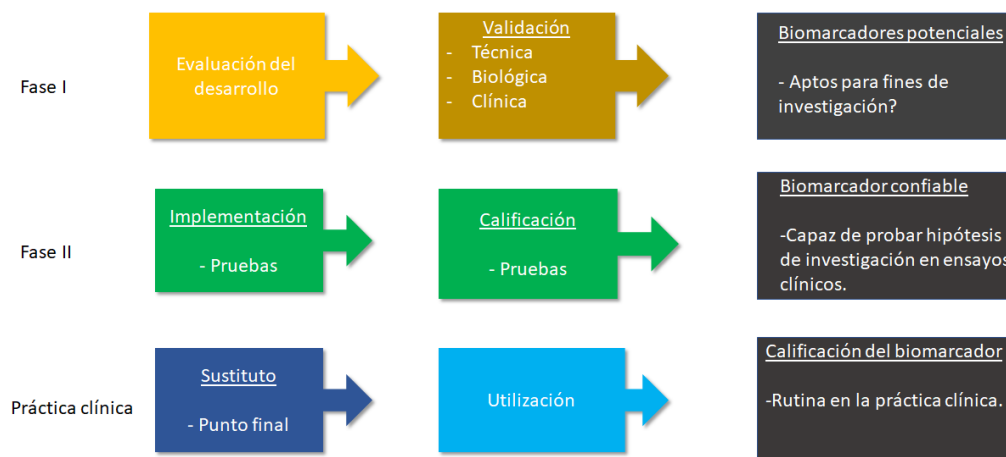


Figura XXXVI: etapas del desarrollo de un biomarcador en imagen. Esquema que destaca los pasos en el desarrollo de un potencial biomarcador de imágenes (Dregely et al., 2018).

9.6 Documento N°6

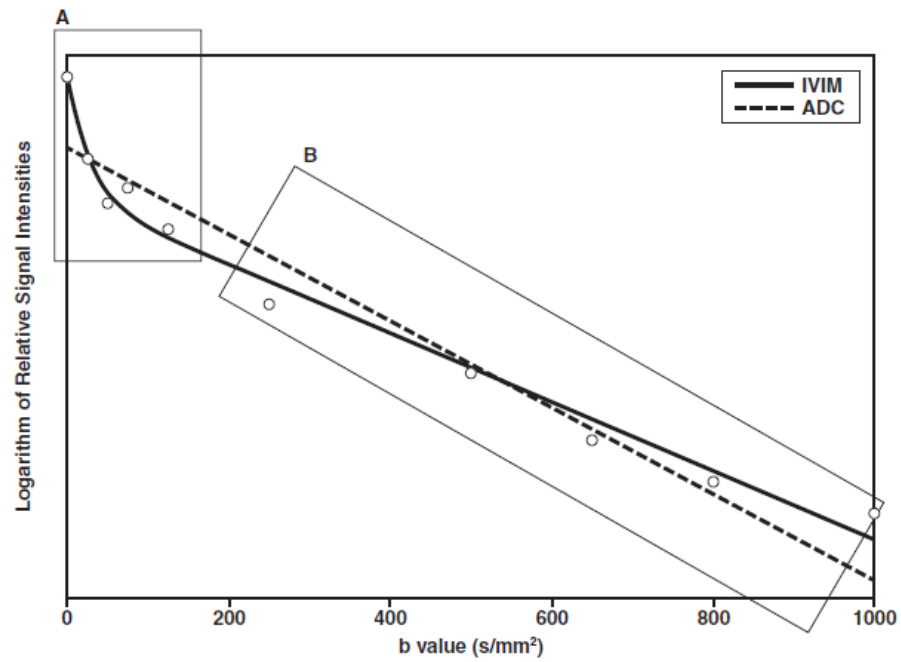


Figura XXXVII: logaritmo de la intensidad relativa de la señal en función de b . Inicialmente hay un decrecimiento pronunciado en los valores de la señal (círculos) a bajos valores b (dentro de la caja A) comparado con una atenuación más gradual de la señal a altos valores de b (dentro de la caja B). Aplicando el análisis con el modelo IVIM, se evidencia un comportamiento bi-exponencial de la señal atenuada (línea sólida), resultando en una apariencia típica similar a la de un disco de hockey para la curva ajustada (Giraldo, 2014).