

# Predicción del comportamiento biológico y el riesgo de metástasis del cáncer de recto localmente avanzado mediante biomarcadores de Radiómica con RM

**Pablo Rodríguez Carnero**<sup>1</sup>, Carlotta Masciocchi<sup>2</sup>  
Calogero Casà<sup>2</sup>, Luca Boldrini<sup>2</sup>, Maria  
Antonietta Gambacorta<sup>2</sup>, Vincenzo Valentini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España

<sup>2</sup> Policlinico Universitario A. Gemelli. Roma, Italia

**1. Objetivos**

**2. Material y Método**

**3. Resultados**

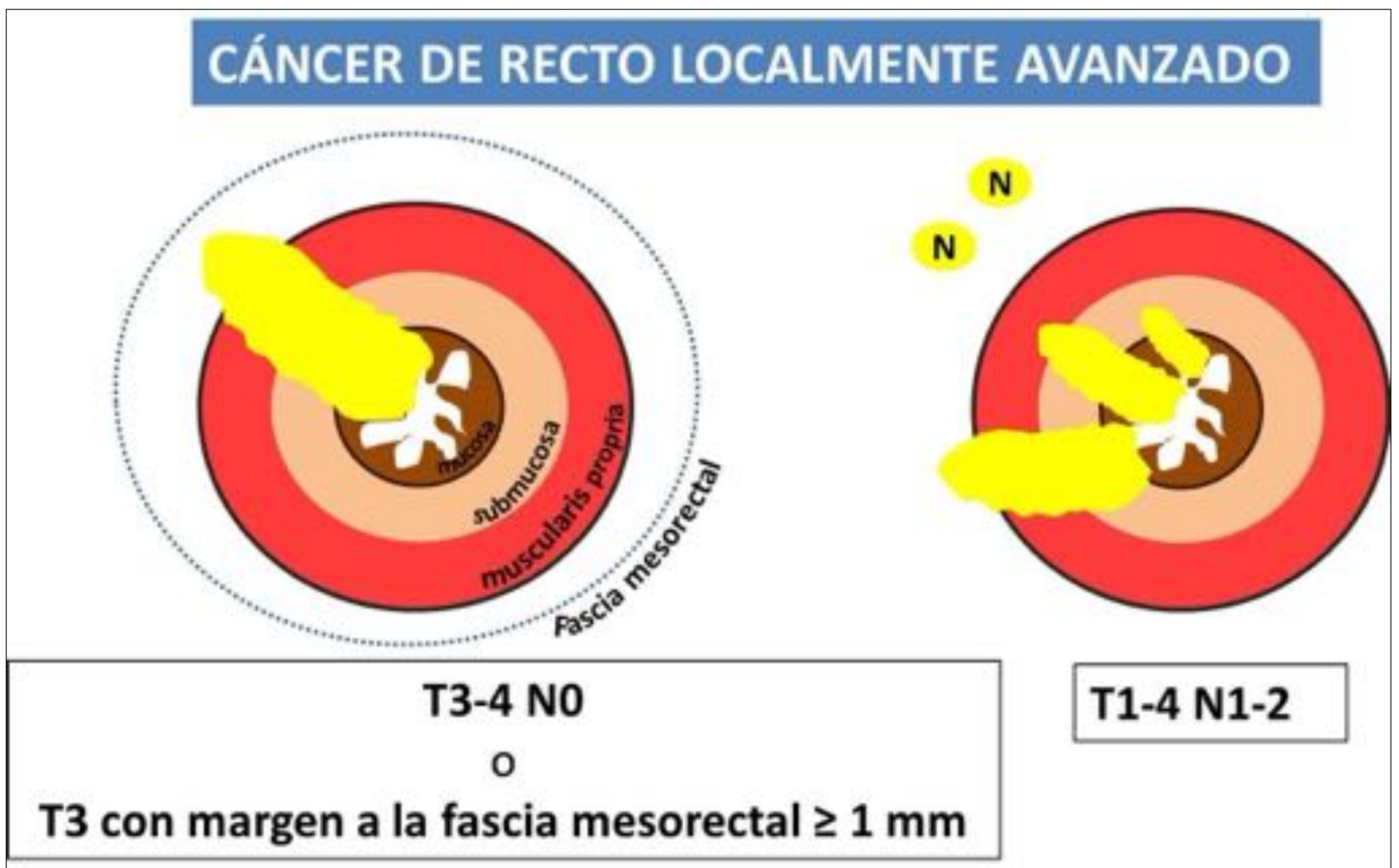
**4. Conclusiones**

**5. Referencias**

# Introducción:

El cáncer colorrectal es un **problema oncológico mundial**. Es la 3ª malignidad en incidencia [1].

El **cáncer de recto localmente avanzado (CRLA)** es un estadio especial, con diseminación local pero todavía sin metástasis a distancia, **Fig.1**, y es potencialmente curable con quimiorradioterapia neoadyuvante (CRT) y cirugía con excisión total de mesorrecto (TME).



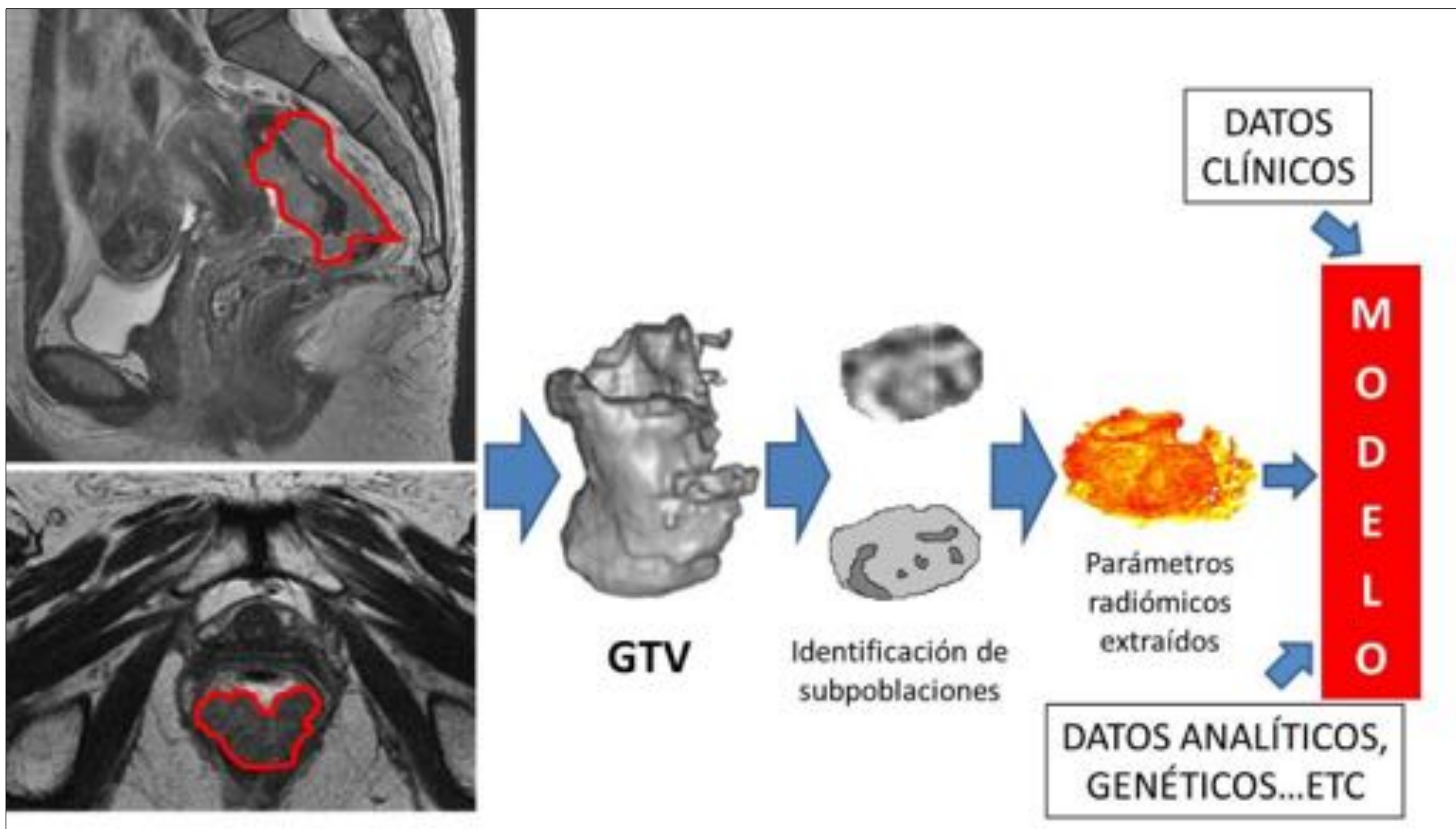
**Figura 1.** Cáncer de recto localmente avanzado

# Introducción:

Las **metástasis** son la principal causa de **fallo del tratamiento** en el CRLA. Además su aparición en los 2 primeros años tras el tratamiento es un marcador de **agresividad biológica** [3].

El adenocarcinoma rectal es asimismo una entidad **heterogénea** en su histología, inmunohistoquímica y genética, lo cual explica su variabilidad en comportamiento biológico y respuesta al tratamiento [6].

La **radiómica** puede reflejar esa heterogeneidad tumoral. Consiste en la extracción de datos de la imagen radiológica no visibles al ojo humano, que contienen parámetros cuantitativos que pueden correlacionarse con las características tisulares, actuando como una biopsia “virtual” [8, 10]. **Fig.2.**



**Figura 2.** Extracción de parámetros radiómicos

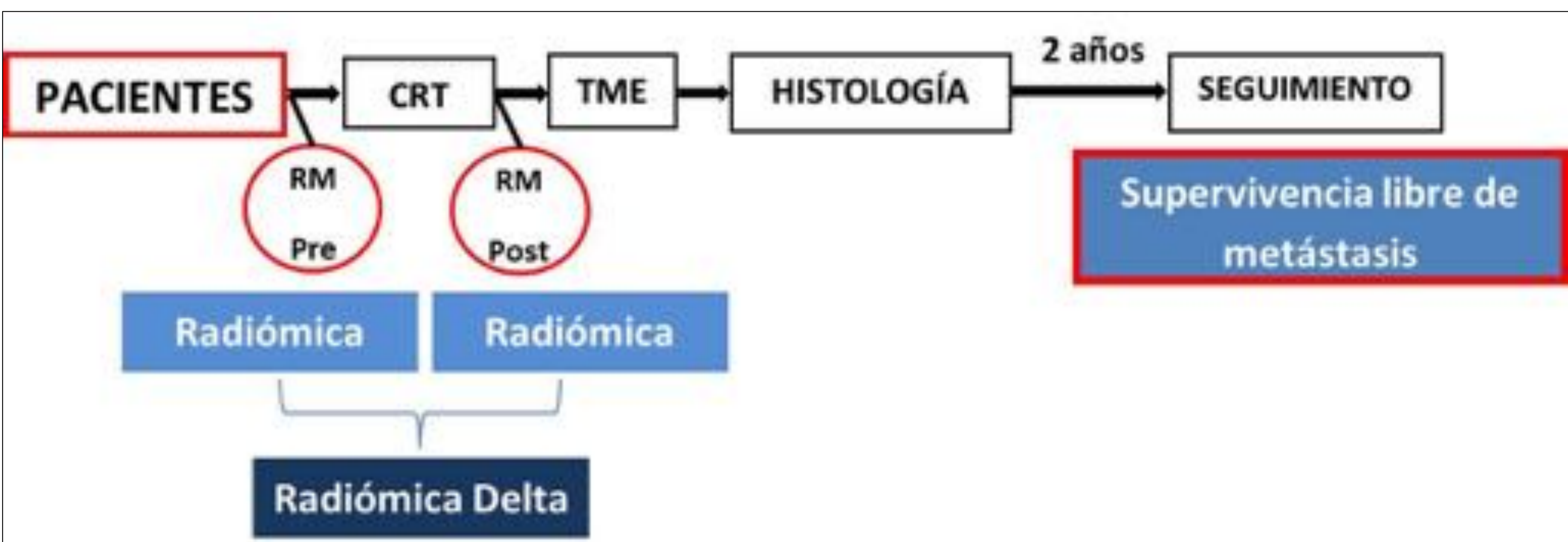
# Objetivos:

- Identificar **parámetros de radiómica** que **predigan el riesgo de metástasis** en los pacientes con **cáncer de recto localmente avanzado (CRLA)** tratados con **quimioradioterapia neoadyuvante (CRT)** y **excisión total de mesorrecto (TME)**.
- Evaluar si la radiómica es una potencial fuente de biomarcadores capaces de **predecir la agresividad biológica del CRLA**.

# Material y Método:

## Población de estudio y muestra:

Seleccionamos retrospectiva y consecutivamente todos los **pacientes con CRLA tratados con CRT y TME** en nuestro hospital (centro de referencia nacional para el tratamiento del cáncer de recto) entre **mayo de 2008 y junio de 2015**. Todos adenocarcinomas histológicamente comprobados, con RM pre y post-CRT, y **2 años de seguimiento** tras el tratamiento. La variable resultado fue la **supervivencia libre de metástasis a los 2 años tras el tratamiento. Fig. 3.**



**Figura 3.** Diagrama de flujo de los pacientes del estudio

Los criterios de inclusión y exclusión detallados se muestran en la **Tabla 1**.

# Material y Método:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes &gt; <b>18 años</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metástasis a distancia</b> al diagnóstico o durante el tratamiento</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cáncer de recto localmente avanzado</b> (AJCC TNM 7ª ed.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cáncer de recto recurrente</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adenocarcinoma</b> histológicamente comprobado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasia maligna rectal <b>no adenocarcinoma</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento realizado en nuestro centro: <b>CRT</b> (al menos 55 Gy en el tumor primario, y capecitabina o 5-fluorouracilo) + <b>TME</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Otras neoplasias malignas</b> (previas o concurrentes), o <b>quimio o radioterapia previas</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RM de recto pre y post CRT</b> realizada en nuestro centro, incluyendo al menos <b>secuencia T2 FSE 3D HR oblicua</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Radioterapia de ciclo corto o no dosis estándar</b> (al menos 55 Gy en el tumor primario), o <b>ningún ciclo de quimioterapia</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>3 meses de intervalo máximo</b> entre la RM de estadificación-CRT, CRT-RM de reevaluación, y RM-TME</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ausencia de alguna de las RM</b>, imagen de calidad insuficiente, o falta de la secuencia T2 FSE 3D HR oblicua</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Al menos 2 años de seguimiento clínico y de imagen</b> tras la cirugía en nuestro centro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cirugía sin TME</b>, o subóptima, o con márgenes afectados, o con enfermedad residual</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pacientes perdidos durante el seguimiento post-tratamiento</b></li> </ul>

**Tabla 1.** Criterios de inclusión y exclusión

# Material y Método:

## Adquisición de las RM:

Se emplearon máquinas de **1,5 T** (*Signa Excite, GE Medical Systems, EE.UU.*) con antenas pelvianas de superficie en fase. Los pacientes en decúbito supino, administrándose un enema de gel ecográfico y 20 mg de hioscina-N-butylbromida i.m. Las RM siguieron nuestro **protocolo para cáncer de recto** (secuencias T2 FSE axial, coronal y sagital, DWI axial con b de 0 y 1000 s/mm<sup>2</sup>) y T2 FSE 3D HR perpendicular al tumor. En la **tabla 2** se detallan los parámetros técnicos de la secuencia **T2 FSE 3D HR** que fue la utilizada para extraer los parámetros de radiómica.

**Tabla 2**

SECUENCIA T2-FAST SPIN ECHO 3D DE ALTA RESOLUCIÓN	
Tiempo de repetición (ms) / Tiempo de eco (ms)	2,500-5,000 / 100
Matriz	256 x 256
Longitud del tren de ecos	16
Señales adquiridas	4
Campo de visión (mm)	180
Grosor de corte (mm)	3
Sin espacio entre cortes	-
Las imágenes se obtuvieron en un plano ortogonal al eje largo del tumor	



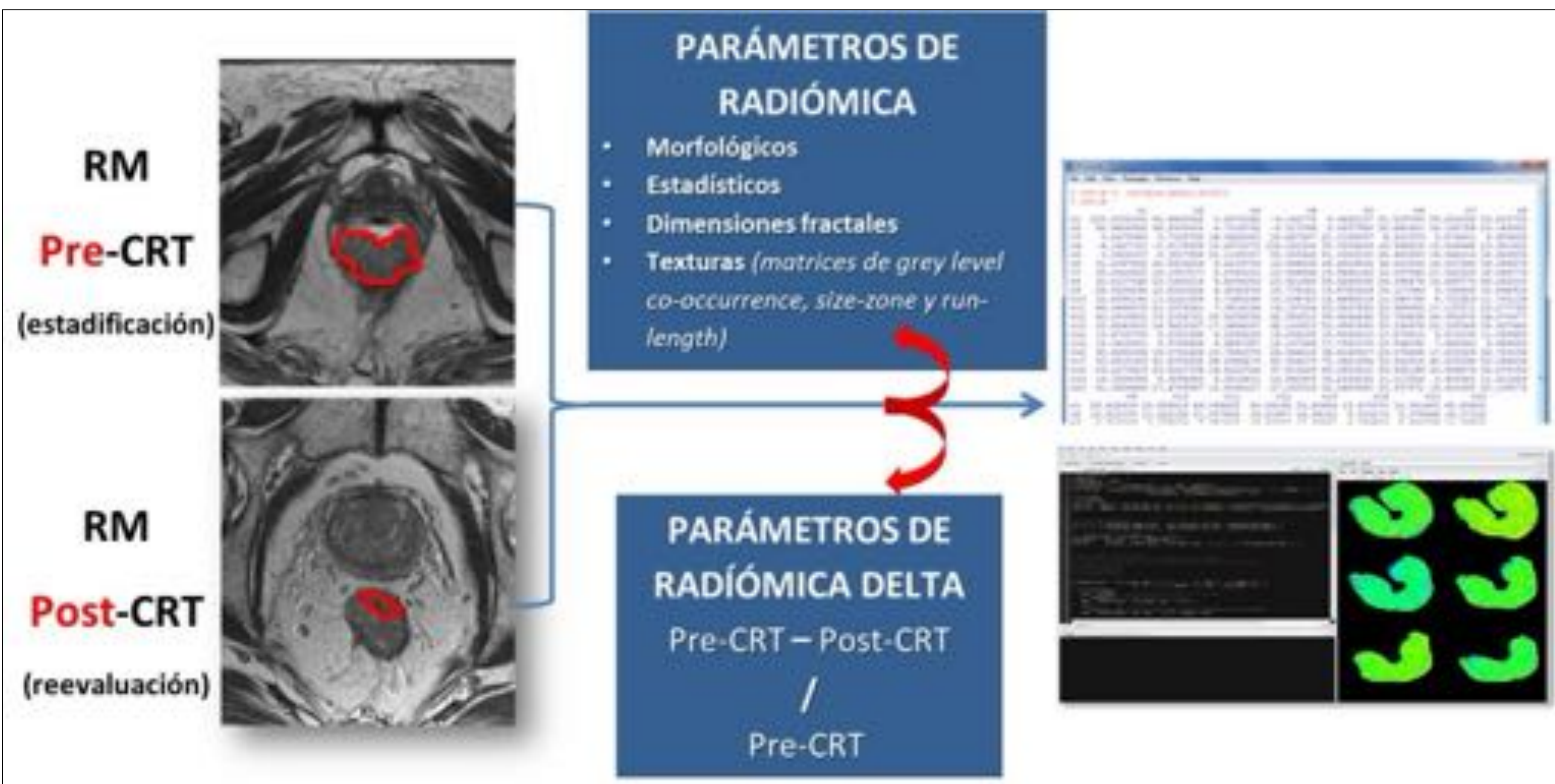
# Material y Método:

## Extracción de parámetros radiómicos:

Los parámetros radiómicos se extrajeron de los volúmenes tumorales (GTV) de cada paciente, obtenidos en **ambas RM pre y post-CRT**, utilizando la secuencia **T2 FSE 3D HR**.

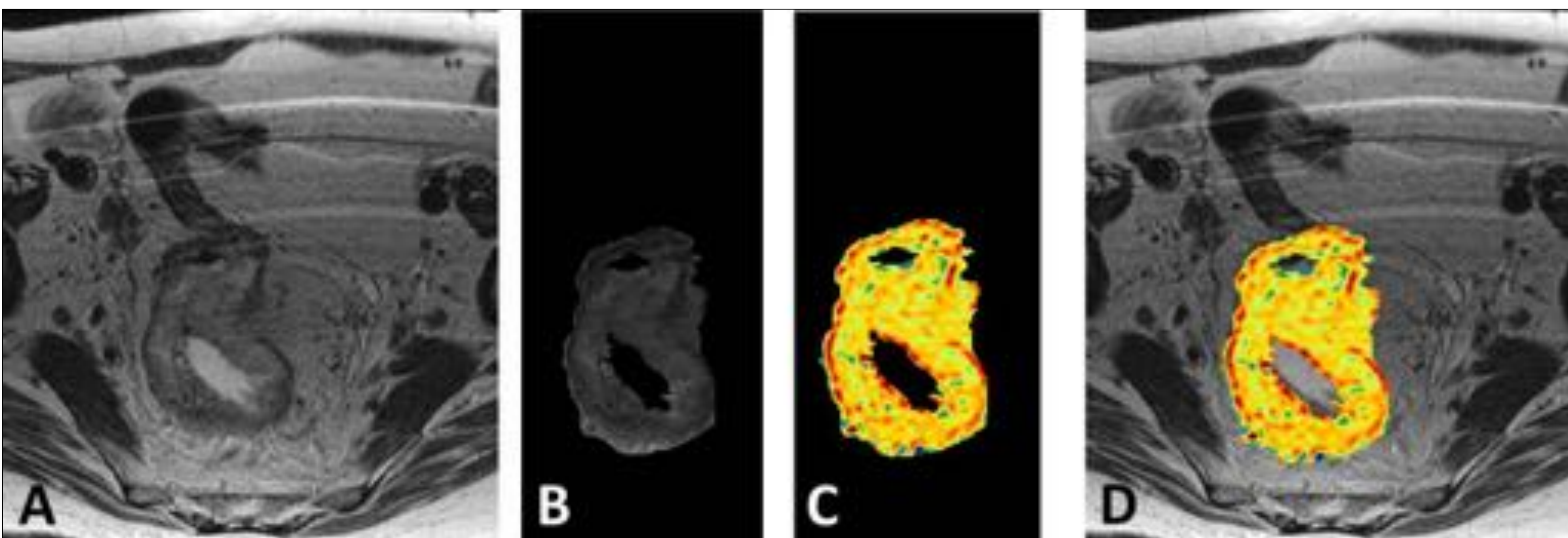
Los GTV se obtuvieron en una estación de segmentación de radioterapia (*Eclipse, Varian Medical System, EE.UU.*).

Se extrajeron **parámetros radiómicos de 4 tipos** (morfológicos, estadísticos, fractales y texturas) y **parámetros de radiómica delta** (la relación entre los parámetros radiómicos pre y post-CRT). El análisis radiómico se realizó con un programa desarrollado en nuestro centro, *Moddicom*. **Fig. 4** y **Fig. 5**.



**Figura 4.** Se extrajeron parámetros radiómicos de los GTV de ambas RM pre y post-CRT. Véase en este caso la reducción de volumen tumoral entre ambas RM debido a la CRT

# Material y Método:



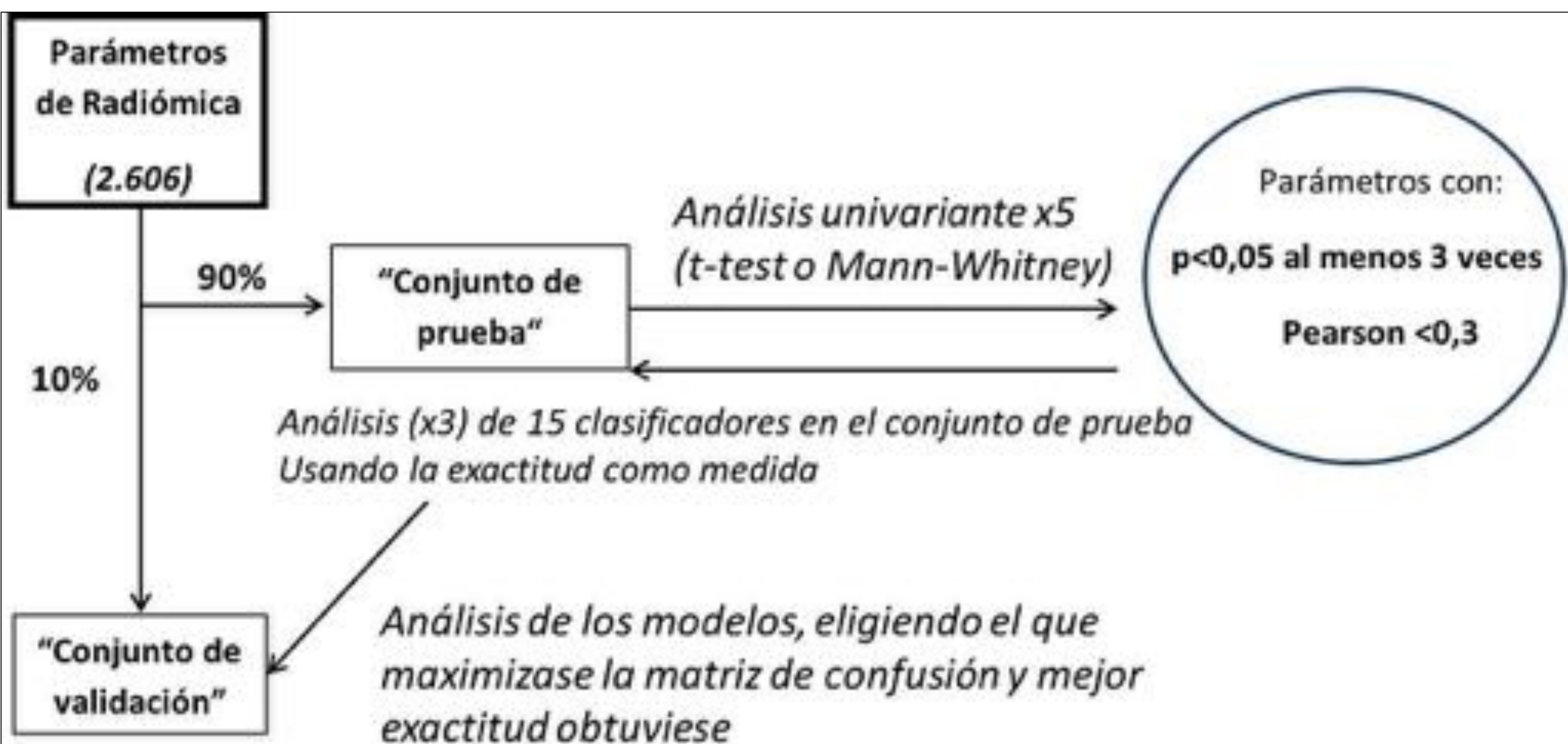
**Figura 5.** Ejemplo de parámetros radiómicos extraídos de un cáncer de recto. **A.** Secuencia T2 FSE 3D HR de una RM pre-CRT. **B y C.** Parámetros radiómicos extraídos del GTV del cáncer. **D.** Fusión de los parámetros radiómicos con la imagen original de RM

## Análisis estadístico de los datos:

Los parámetros radiómicos obtenidos fueron divididos aleatoriamente en un conjunto de prueba (90%) y otro de validación (10%). En el conjunto de prueba se realizó un análisis univariante de cada parámetro con el resultado (utilizando t de Student si las variables tenían distribución normal o U de Mann-Whitney en caso contrario), seleccionándose los parámetros con mayor significación estadística ( $p < 0,05$  al menos 3 veces) y con un coeficiente de correlación de Pearson  $< 30\%$ .

Con los parámetros seleccionados se realizó un análisis (x3) de 15 clasificadores en el conjunto de prueba usando la exactitud como medida, y un análisis de modelos en el conjunto de validación, eligiendo el que maximizase la matriz de confusión y mejor exactitud obtuviese. **Fig. 6.** El análisis estadístico fue realizado con el programa R versión 3.4.4 (*R Core Team, Austria*).

# Material y Método:



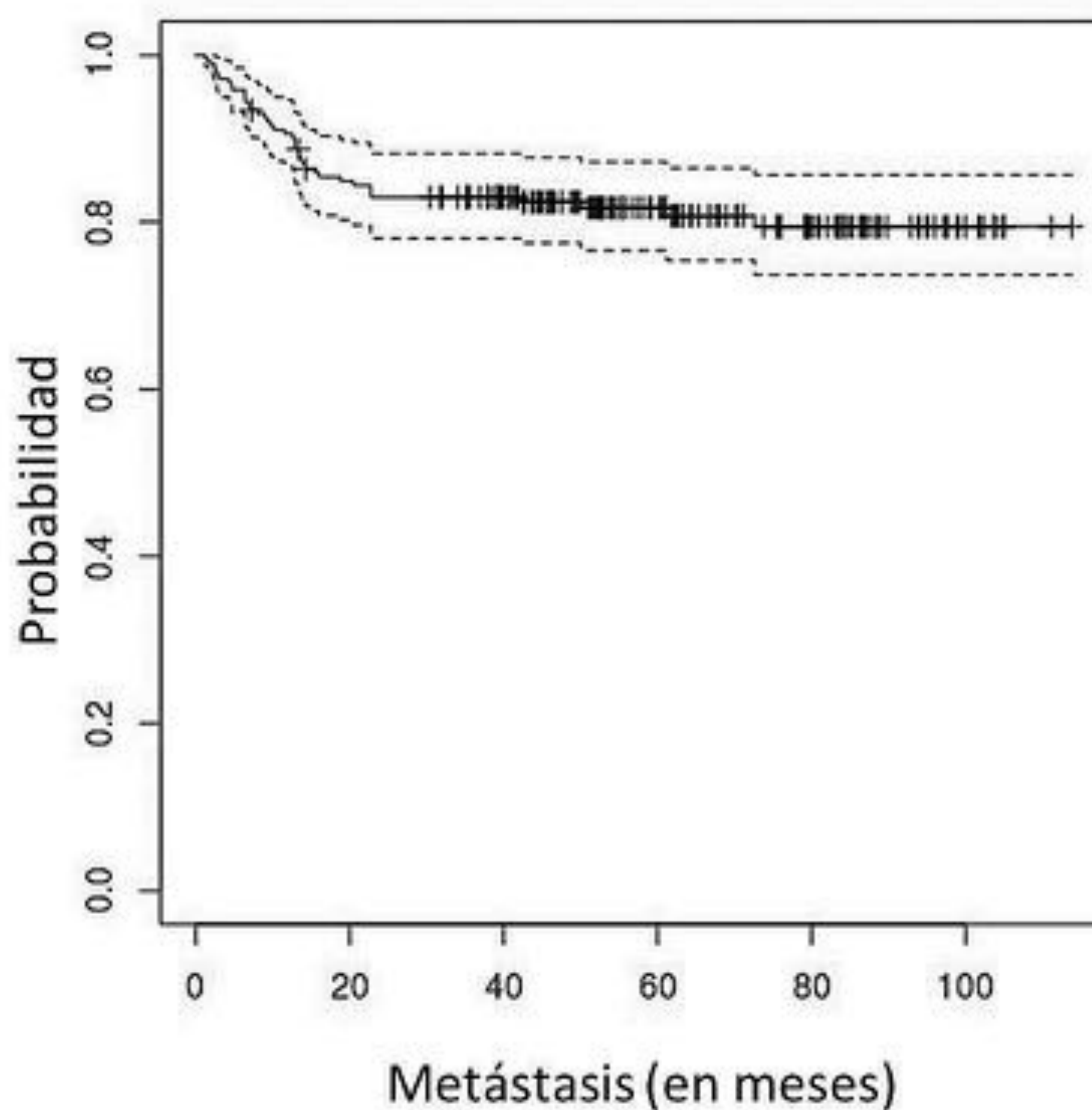
**Figura 6.** Diagrama resumen del proceso de selección de los parámetros radiómicos que mejor predijeron la variable resultado (2 años de supervivencia libre de metástasis)

# Resultados:

## Demografía de la muestra:

Se obtuvieron 580 pacientes, que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron en **217**. El 36% eran mujeres, 64% hombres, con una edad media de 64 años y rango intercuartílico de 54-70 años.

La mayoría de los pacientes (62%) estaban en estadio T3N2 en el diagnóstico. La mayoría de los cánceres mostraron regresión tumoral gracias a la CRT y un 25% tuvieron respuesta patológica completa evidenciada en la cirugía. Un **17% de los pacientes desarrollaron metástasis** durante el seguimiento post-tratamiento. **Fig. 7.** La demografía de la muestra se detalla en la **tabla 3**.



**Figura 7.** Estimador de Kaplan-Meier para las metástasis a distancia

# Resultados:

DEMOGRAFÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MUESTRA	
Número de pacientes	<b>217</b>
Edad al diagnóstico	<b>Mediana 64 años</b> <b>Rango intercuartil 54-70 años</b>
Sexo	<b>36 % mujeres 64 % hombres</b>
cT	
2	<b>14 (7%)</b>
3	<b>132 (62%)</b>
4	<b>67 (31%)</b>
cN	
0	<b>13 (6%)</b>
1	<b>68 (32%)</b>
2	<b>132 (62%)</b>
ycT	
0	<b>36 (17%)</b>
1	<b>11 (5%)</b>
2	<b>73 (34%)</b>
3	<b>70 (33%)</b>
4	<b>21 (10%)</b>
ycN	
0	<b>96 (45%)</b>
1	<b>86 (40%)</b>
2	<b>28 (13%)</b>
3	<b>1 (0.5%)</b>
ypT	
0	<b>55 (26%)</b>
1	<b>6 (3%)</b>
2	<b>60 (28%)</b>
3	<b>83 (39%)</b>
4	<b>6 (3%)</b>
ypN	
0	<b>152 (71%)</b>
1	<b>38 (18%)</b>
2	<b>8 (4%)</b>
pCR	
Sí	<b>55 (25%)</b>
No	<b>146 (69%)</b>
Metástasis a los 2 años	
Sí	<b>36 (17%)</b>
No	<b>177 (83%)</b>

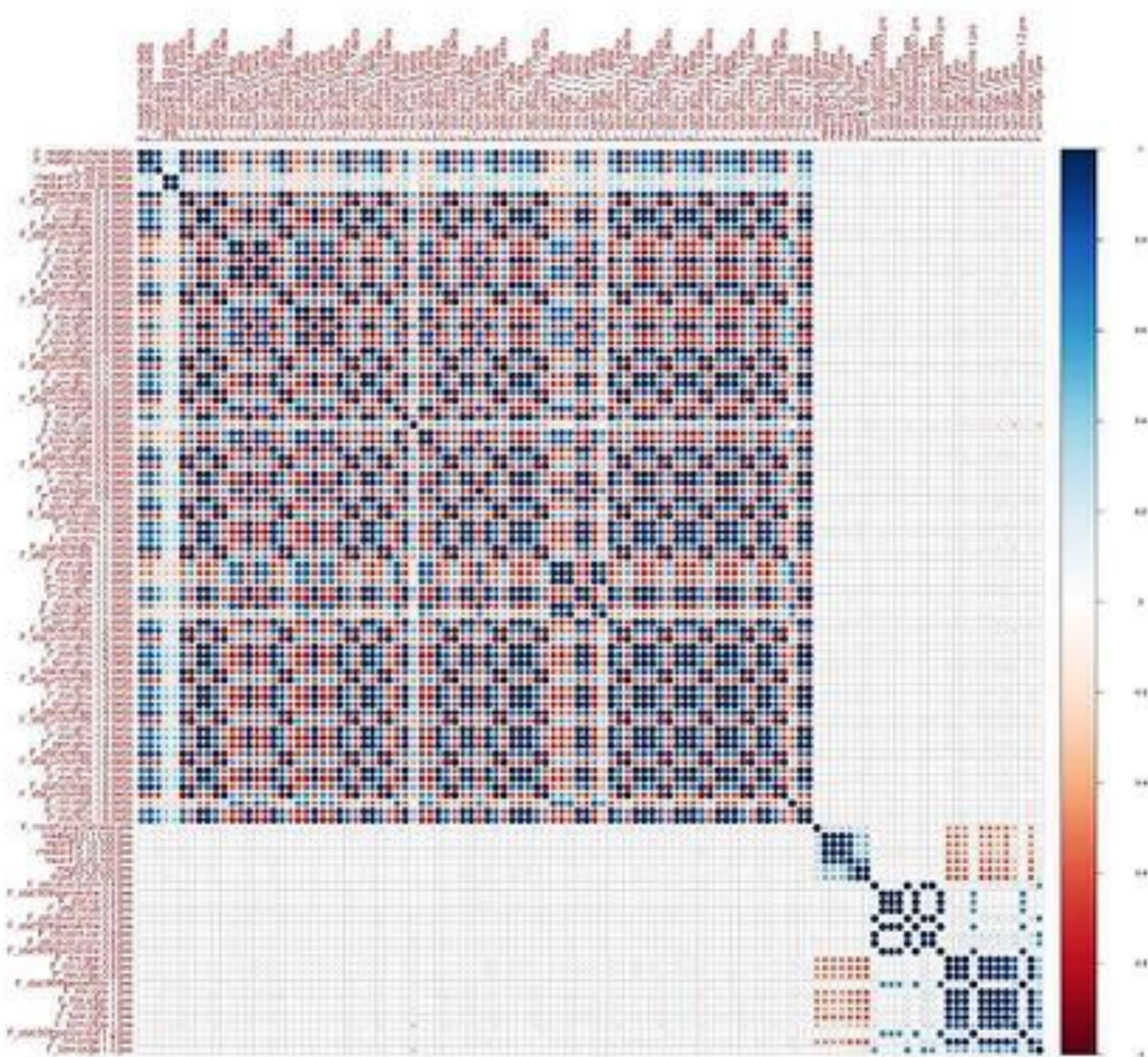
**Tabla 3.**  
Demografía y características clínicas de la muestra

\* pCR: Respuesta patológica completa a la CRT

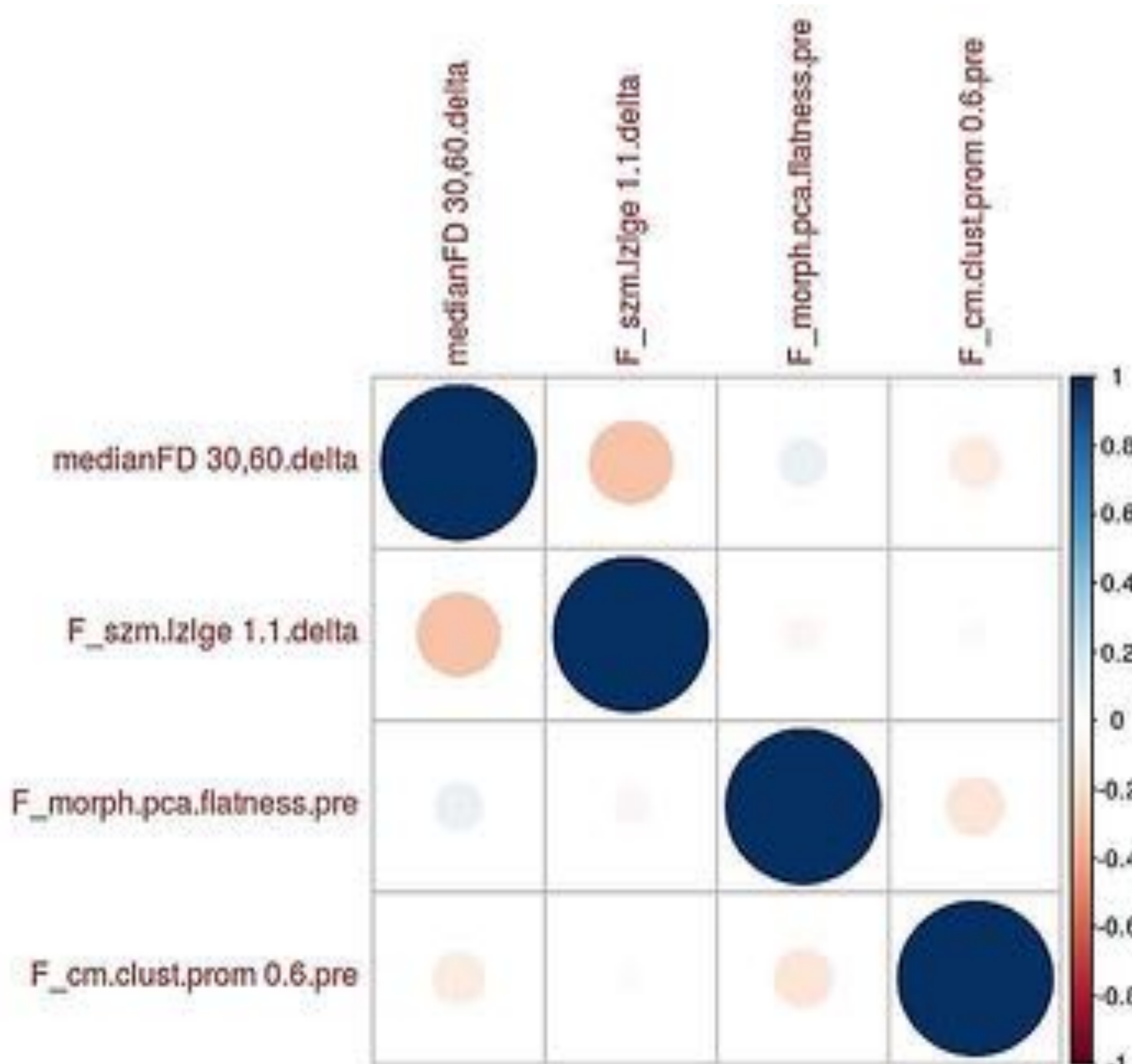
# Resultados:

## Radiómica:

Se extrajeron de las RM 2.606 parámetros de radiómica, y **4 parámetros fueron los seleccionados** por tener la mejor combinación que maximizó la matriz de confusión y obtuvo mayor exactitud en la predicción de la supervivencia libre de metástasis 2 años tras el tratamiento . **Fig. 8 y 9.**



**Figura 8.** Matriz de correlación lineal con el coeficiente de Pearson, conteniendo todos los parámetros radiómicos analizados



**Figura 9.** Matriz de los parámetros radiómicos seleccionados por su mayor capacidad de predicción del riesgo de metástasis

## Resultados:

El análisis de regresión logística fue el mejor clasificador, con una **exactitud de 79%, sensibilidad de 71% y especificidad de 86%** para la firma radiómica seleccionada, en la predicción de supervivencia libre de metástasis a los 2 años tras el tratamiento. **Tablas 4 y 5.**

### FIRMA RADIÓMICA SELECCIONADA

PARÁMETRO	TIPO Y EXPLICACIÓN	COEFICIENTE	VALOR $p$
<b>MEDIANFD30,60</b> (delta)	<b>DIMENSION FRACTAL.</b> Variación de la dimensión fractal mediana entre la RM pre y post-CRT	0,354	0,005963
<b>F_SZM.LZLGE1.1</b> (delta)	<b>TEXTURA.</b> Variación del valor de un parámetro radiómico entre la RM pre y post-CRT usando un filtro LoG	-0,605	0,000207
<b>F_MORPH.PCA.FLATNESS</b> (RM pre-CRT)	<b>MORFOLÓGICO.</b> Relación entre los ejes menor y mayor de la elipsoide calculada en el GTV de la RM pre-CRT	0,546	1,4e-05
<b>F_CM.CLUST.PROM0.6</b> (RM pre-CRT)	<b>TEXTURA.</b> Parámetro radiómico extraído de la matriz de co-ocurrencia de la RM pre-CRT usando un filtro LoG	0,042	0,771952

**Tabla 4. Firma radiómica seleccionada.** Combinación de parámetros radiómicos con mayor capacidad para predecir la supervivencia libre de metástasis. 2 parámetros eran delta (la relación entre el parámetro pre y post-CRT) y 2 parámetros eran de la RM pre-CRT. 2 parámetros eran texturas, uno morfológico y una dimensión fractal

## Resultados:

MODELO	EXACTITUD	ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD	VPN	VPP	Kappa
<b>REGRESIÓN LOGÍSTICA</b>	<b>0,809</b>	<b>0,857</b>	<b>0.714</b>	<b>0,857</b>	<b>0,714</b>	<b>0,571</b>
K-Nearest Neighbours	0,571	0,785	0,142	0,647	0,250	0,080
Penalised Discriminant Analysis	0,571	0,785	0,142	0,647	0,250	0,080
Shrinkage Discriminant Analysis	0,714	0,785	0,571	0,785	0,571	0,357
High Dimensional Discriminant Analysis	0,476	0,214	1,000	1,000	0,388	0,153
Nearest Shrunken Centroids	0,761	0,785	0,714	0,846	0,625	0,482
C5.0 Tree	0,666	0,928	0,142	0,684	0,500	0,087
Partial Least Squares	0,714	0,785	0,571	0,785	0,571	0,357
Random Forest Default	0,761	1,000	0,285	0,736	1,000	0,347
Random Forest Random Search	0,714	1,000	0,142	0,700	1,000	0,181
Random Forest Grid Search	0,714	1,000	0,142	0,700	1,000	0,181
Support Vector Machine	0,666	0,785	0,428	0,733	0,500	0,222
Naive Bayes	0,571	0,428	0,857	0,857	0,428	0,228
Neural Network	0,571	0,571	0,571	0,727	0,400	0,129

**Tabla 5. Representación de los distintos modelos usados como clasificadores para evaluar la validez de los parámetros radiómicos seleccionados. Los mejores resultados se obtuvieron con el análisis de regresión logística tal y como se muestra en la tabla**



# Discusión:

La **radiómica** y la **radiómica delta** son una fuente prometedora de **biomarcadores no invasivos para el cáncer de recto**, pero pocos estudios se han centrado en identificar predictores radiómicos de la recidiva metastásica precoz en el CRLA [4, 6-10].

Nuestro estudio se enfocó en la **predicción de recidiva metastásica durante los 2 años tras tratamiento** en una cohorte retrospectiva de mayor tamaño que estudios previos similares

Esta predicción, que identifica a cánceres de peor pronóstico y mayor agresividad, puede ayudar a **identificar precozmente a los pacientes de mayor riesgo** y aplicarles un tratamiento y seguimiento específicos, y a su vez evitar tratamientos innecesarios en pacientes de bajo riesgo.

Las mayores limitaciones del estudio son la variabilidad propia del análisis radiómico y de la adquisición de las RM, la ausencia de una validación externa (pero estamos ya trabajando en realizarla), y la falta de análisis de otras variables pronósticas clínicas, histológicas o genéticas (análisis multivariante que también pretendemos realizar en el futuro).

# Conclusiones:

- ✓ La firma radiómica obtenida fue capaz de **predecir el riesgo de metástasis a distancia a los 2 años del tratamiento** en el CRLA.
- ✓ La **radiómica** y la **radiómica delta** son **biomarcadores de imagen** prometedores que pueden estimar el **comportamiento biológico** del CRLA.
- ✓ La **detección precoz** de tumores biológicamente agresivos puede suponer la **adopción de esquemas específicos de tratamiento y seguimiento** en estos pacientes que redunden en un **mejor manejo de los mismos**.

# Referencias:

1. Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: A review. *Scand J Public Health*. 2018;46:27-36.
2. Valentini V, van Stiphout RGPM, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, et al. Selection of appropriate end-points [pCR vs 2yDFS] for tailoring treatments with prediction models in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2015;114:302-9.
3. O'Connor JPB. Cancer heterogeneity and imaging. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;64:48-57.
4. Meng X, Xia W, Xie P, Zhang R, Li W, Wang M, et al. Preoperative radiomic signature based on multiparametric magnetic resonance imaging for noninvasive evaluation of biological characteristics in rectal cancer. *Eur Radiol*. 2019;29:3200-9.
5. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278:563-77.

# Referencias:

6. Cusumano D, Dinapoli N, Boldrini L, Chiloiro G, Gatta R, Masciocchi C, et al. Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer. *Radiol Med*. 2018;123:286-95.
7. Meng Y, Zhang Y, Dong D, Li C, Liang X, Zhang C, et al. Novel radiomic signature as a prognostic biomarker for locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2018;48:605–14
8. Liu H, Zhang C, Wang L, Luo R, Li J, Zheng H, et al. MRI radiomics analysis for predicting preoperative synchronous distant metastasis in patients with rectal cancer. *Eur Radiol*. 2019;29:4418–26.
9. Liang M, Cai Z, Zhang H, Huang C, Meng Y, Zhao L, et al. Machine Learningbased Analysis of Rectal Cancer MRI Radiomics for Prediction of Metachronous Liver Metastasis. *Acad Radiol*. 2019;26:1495–504.
10. Jeon SH, Song C, Chie EK, Kim B, Kim YH, Chang W, et al. Delta-radiomics signature predicts treatment outcomes after preoperative chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2019;14:43.