

Mutación del gen KRAS y grado de respuesta histológica tras neoadyuvancia en el carcinoma de recto.

Correlación con los hallazgos en resonancia magnética diagnóstica.

AUTORES

Ignacio García Sola
Luis Sarria Octavio de Toledo



Hospital Universitario
Miguel Servet



HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Las variables radiológicas determinadas por resonancia magnética en el estudio inicial del cáncer de recto son capaces de predecir la presencia de la mutación del gen K-ras y el grado de respuesta histológica tras la quimio-radioterapia.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Objetivos principales

Estudiar la relación existente entre los hallazgos radiológicos valorados por resonancia magnética en la evaluación inicial del cáncer rectal y la presencia de mutación del gen KRAS en los exones 2,3 y 4.

Valorar que parámetros determinados por resonancia magnética en la evaluación inicial del cáncer rectal se encuentran relacionados con el grado de respuesta histológica tras la quimioterapia.

Objetivos secundarios

Obtener resultados que sirvan de base para la realización de estudios prospectivos que aporten un grado mayor de evidencia científica.

Explicar los resultados de nuestro trabajo a partir de una selección de la bibliografía actual.

Comparar los resultados obtenidos en nuestro entorno con los reflejados por otros trabajos similares en entornos distintos y discutir las diferencias existentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

MUESTRA

241 PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ADENOCARCINOMA RECTAL CONVENCIONAL PRESENTADOS EN EL COMITÉ DE TUMORES DESDE EL 1 DE ENERO DEL 2014 HASTA EL 30 DE ABRIL DEL 2017

241 PACIENTES INCLUIDOS INICIALMENTE

Mayores de 18 años
Diagnóstico de adenocarcinoma rectal convencional confirmado
Estudio inicial de estadificación por RM

106 PACIENTES EXCLUIDOS

104 pacientes por ausencia tanto de un estudio molecular del gen k-ras como del grado de respuesta histológica a la terapia adyuvante.
2 pacientes por falta de un estudio de calidad por RM.

135 PACIENTES*

121 pacientes participan en el contraste de hipótesis entre variables demográfico-radiológicas y el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.
39 pacientes participan en el contraste de hipótesis entre variables demográfico-radiológicas y el estudio molecular del gen k-ras

* Hubo pacientes que participaron en ambos contrastes de hipótesis.

SE EVALUARON 2 GRUPOS DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RADIOLÓGICAS

- Sexo (H/M)
- Edad (Años)
- Localización del tumor (Bajo/Medio/Alto)
- Extensión craneo-caudal (milímetros)
- Afectación de la grasa mesorectal (Sí/No)
- Afectación de la fascia mesorectal (Sí/No)
- Afectación de la región anal (Sí/No)
- Invasión peritoneal (Sí/No)
- Invasión de órganos adyacentes (Sí/No)
- Invasión Vascular Extramural (Sí/No)
- Presencia de adenopatías mesorectales (Sí/No)
- Presencia de adenopatías extra-mesorectales (Sí/No)

VARIABLES HISTOLÓGICAS

- Grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante. (0/1/2/3)
- Mutación del gen KRAS. (Sí/No)

ACLARACIONES MATERIAL Y MÉTODOS

- **Localización del tumor:** Para localizar el tumor se utilizó el siguiente criterio:
 - Bajo: < 6 cm del margen anal
 - Medio: 6-12 cm del margen anal
 - Alto: >12 cm del margen anal
- **Afectación de la región anal:** Entendiéndose como invasión positiva siempre y cuando el tumor sobrepase la unión anatómica entre el recto y el ano.
- **Invasión de la grasa perirectal:** Se entiende como invasión cuando el tumor contacte con la grasa o existan implantes tumorales en la misma.
- **Invasión de la fascia mesorectal:** Se considera positiva si existe tejido tumoral a 1 mm o menos de la fascia mesorectal.
- **Invasión vascular:** Será positiva cuando se visualice foco de señal intermedia intraluminal sugestiva de tejido tumoral dentro de la luz vascular de vasos adyacentes. En caso contrario, será negativa.
- **Presencia de adenopatías con signos de malignidad:** Se considera con signos de malignidad, si mide más de 5 mm, presentan bordes irregulares o una intensidad de señal mixta.
- **Grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante:** Se evaluó según la Ryan Scheme for Tumor Regression Score¹

ANÁLISIS ESTADÍSTICO



V.cualitativa vs V.cualitativa: Chi cuadrado

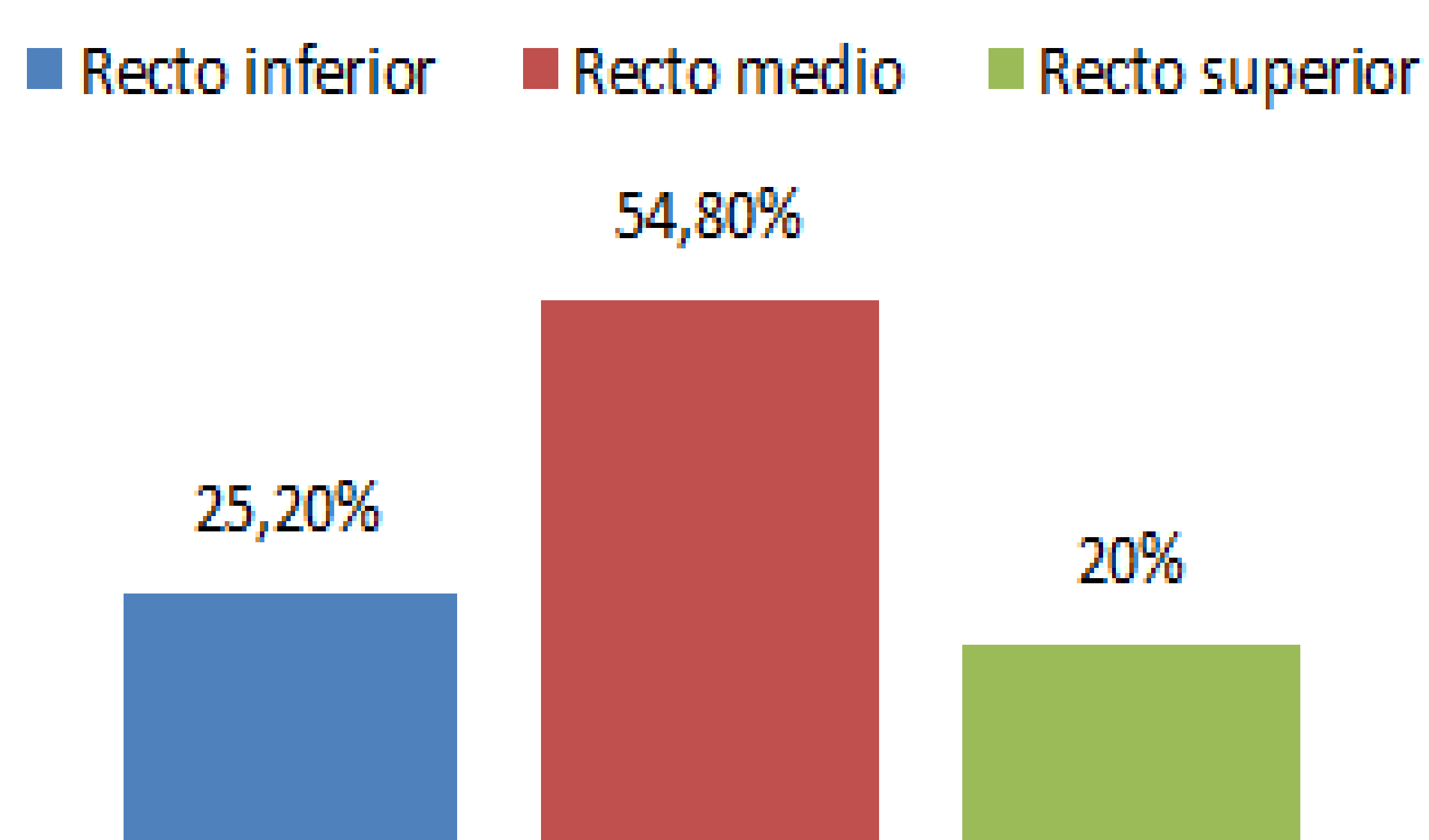
V.cualitativa vs V.cuantitativa (2 grupos): t student o U Mann-Whitney (no paramétrica)

V.cualitativa vs V.cuantitativa (+2 grupos): ANOVA

RESULTADOS

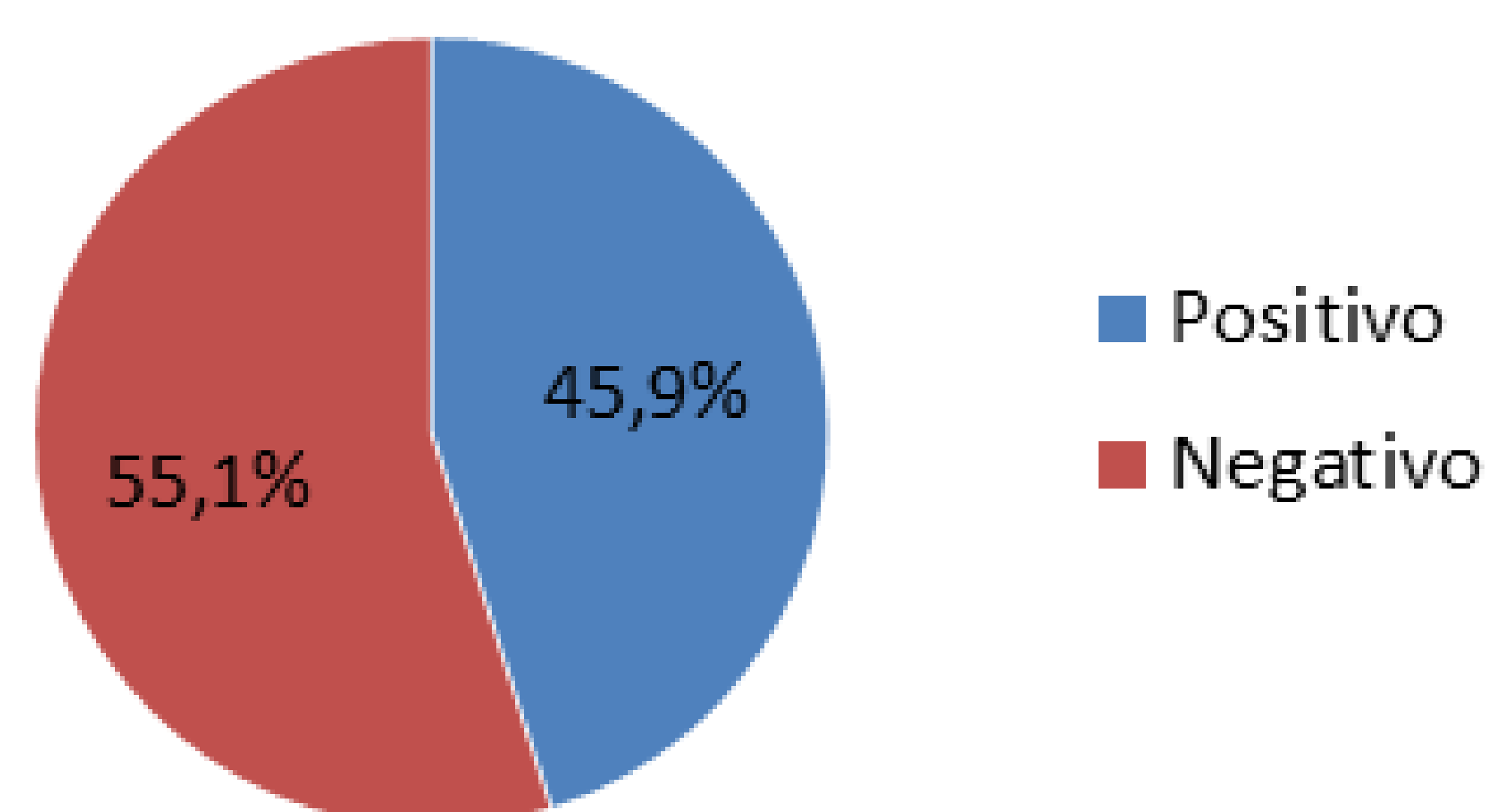
ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Localización del tumor rectal

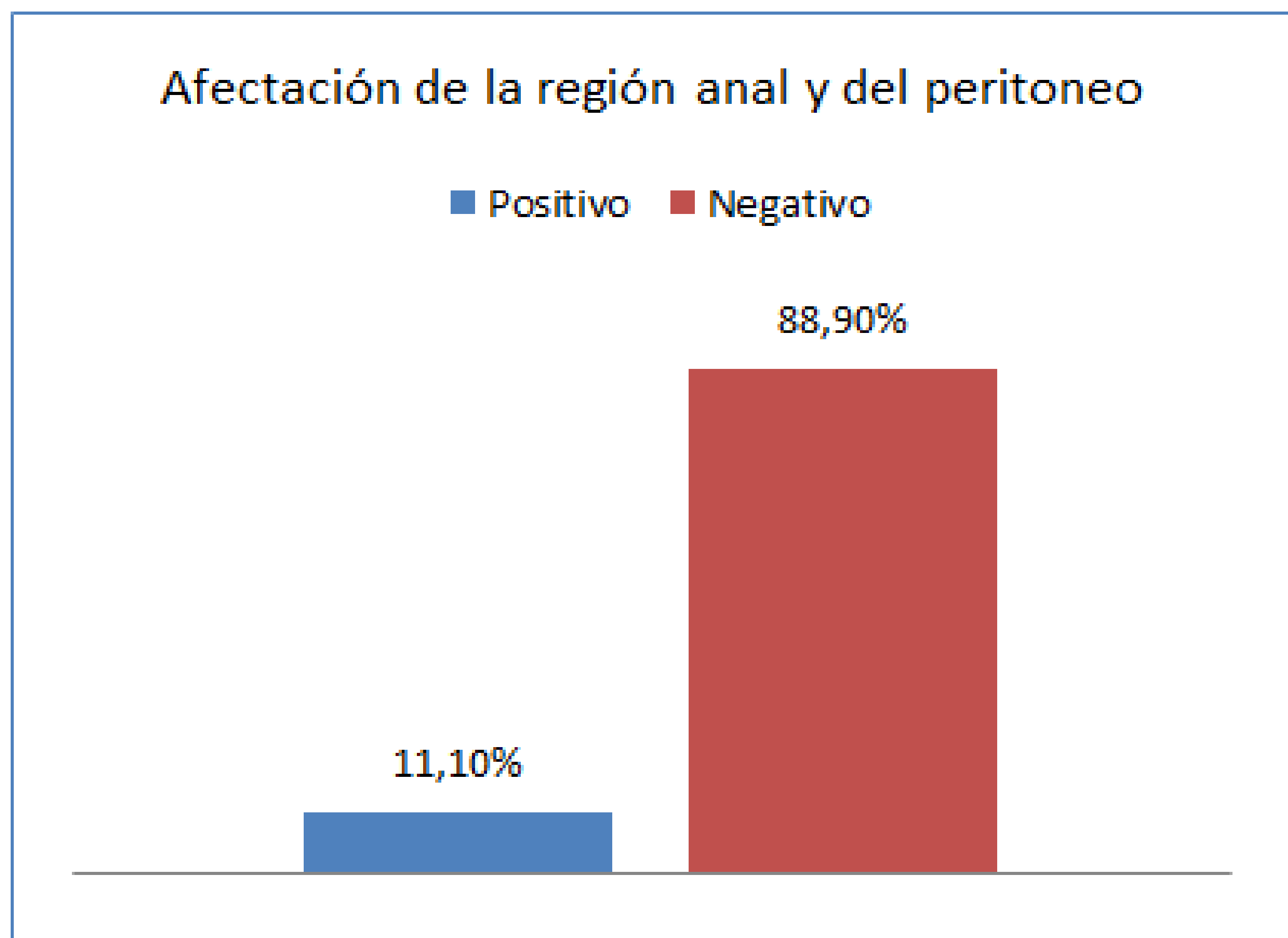


Distribución de las distintas localizaciones de las tumoraciones rectales diagnosticadas en la muestra estudiada.

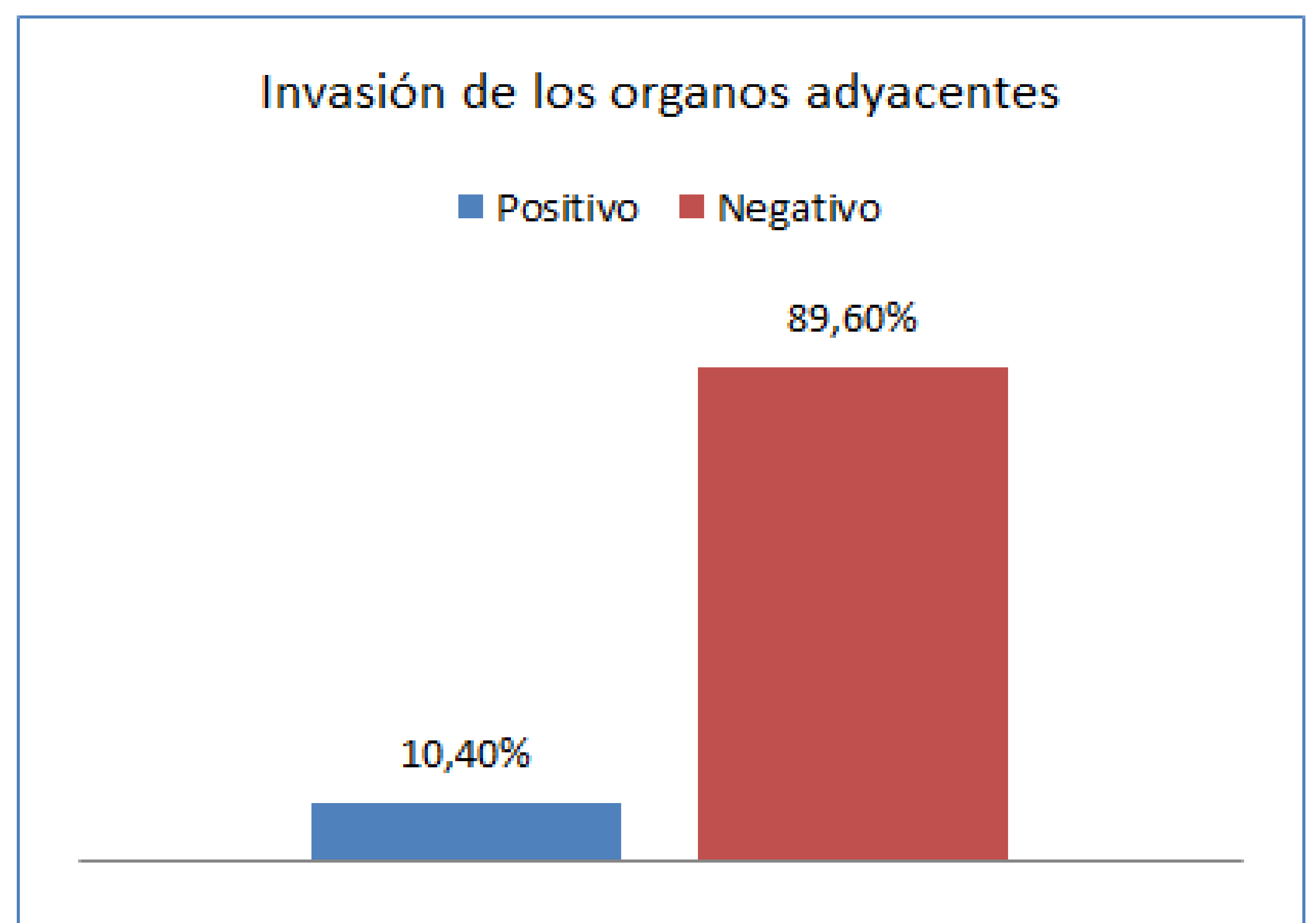
Invasión de la fascia mesorectal



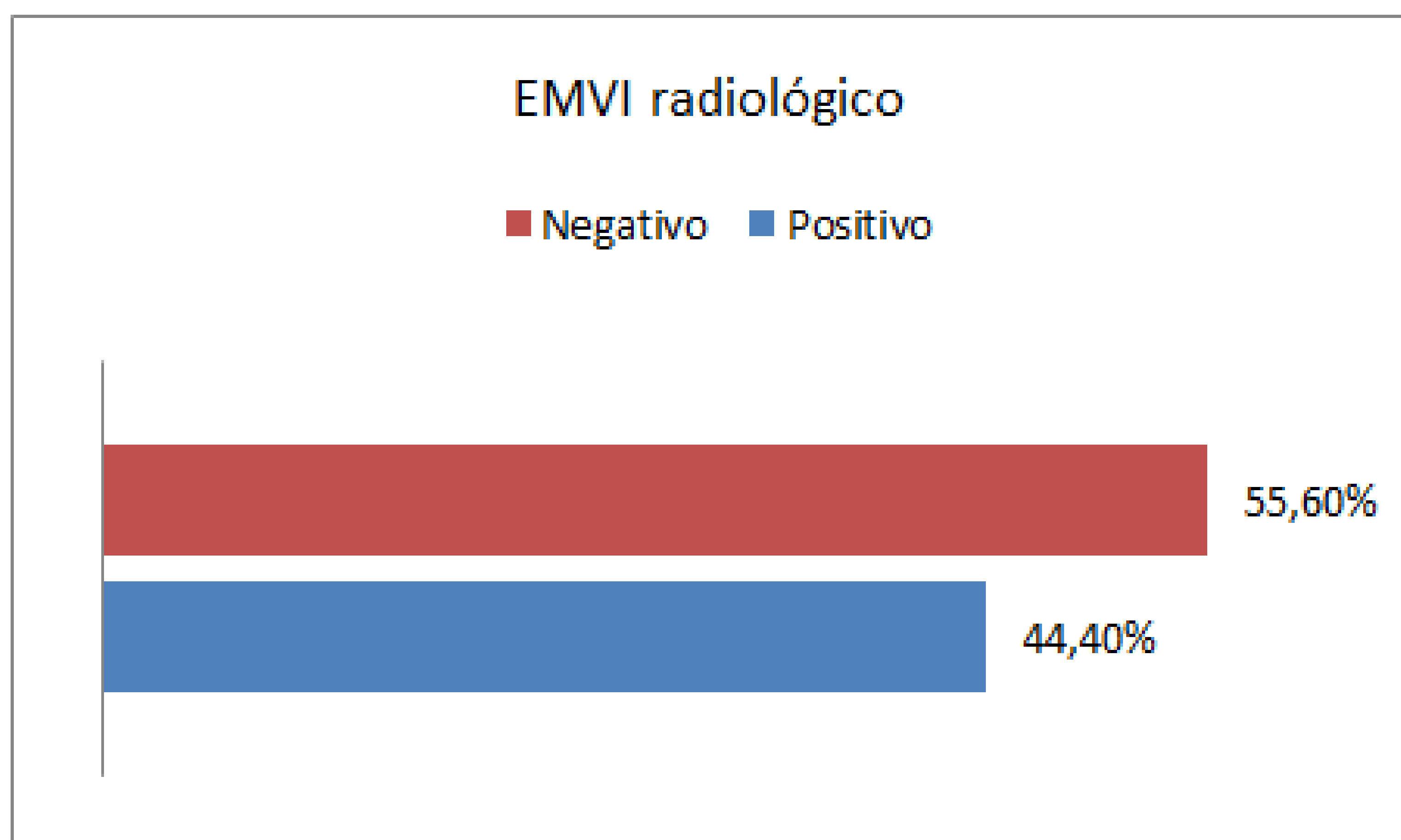
Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión de la fascia mesorectal por RM.



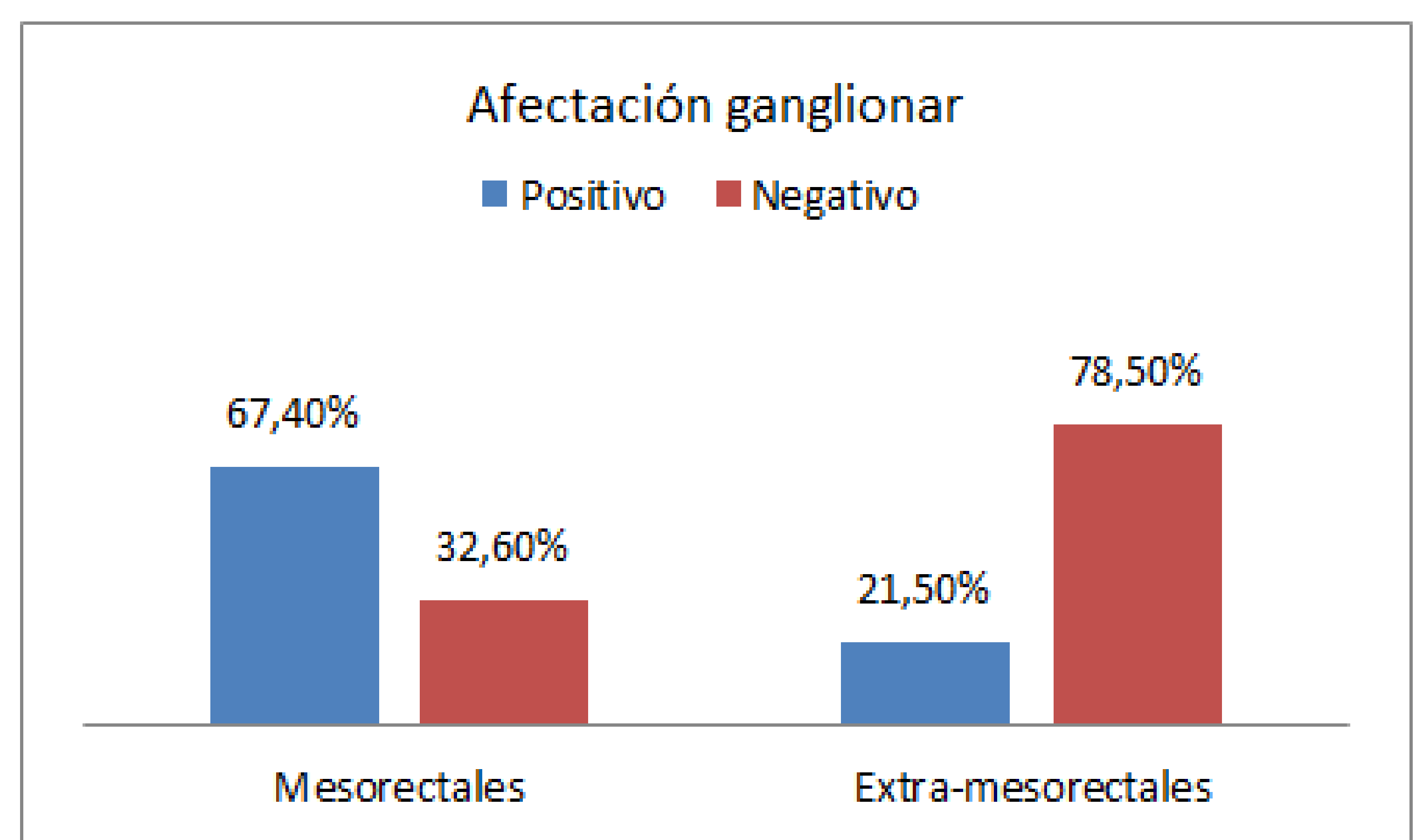
Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de afectación de la región anal y del peritoneo por RM.



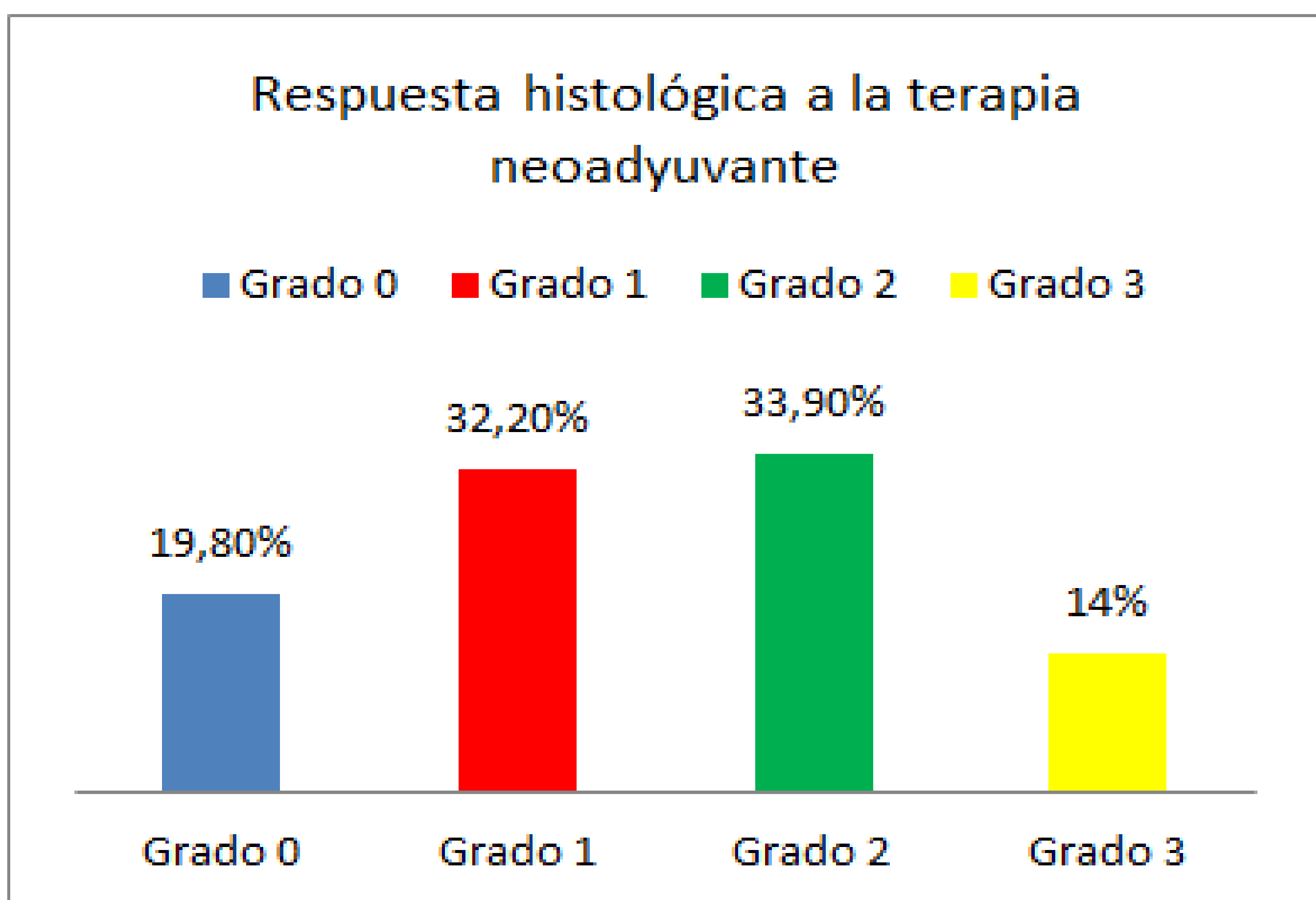
Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de afectación de órganos adyacentes por RM.



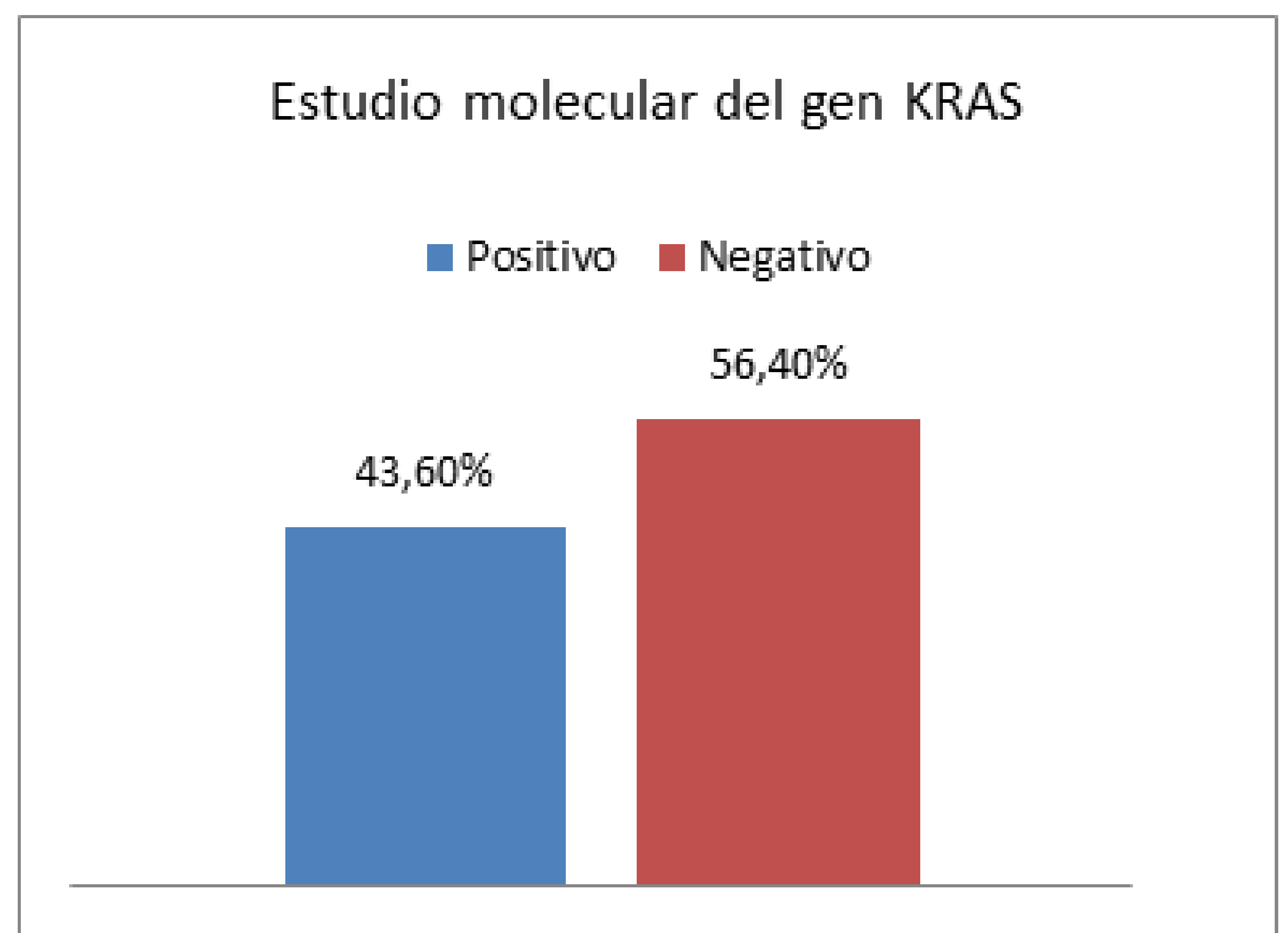
Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión vascular extra-mural por RM.



Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión ganglionar mesorectal por RM.



Distribución de los casos en función del grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.

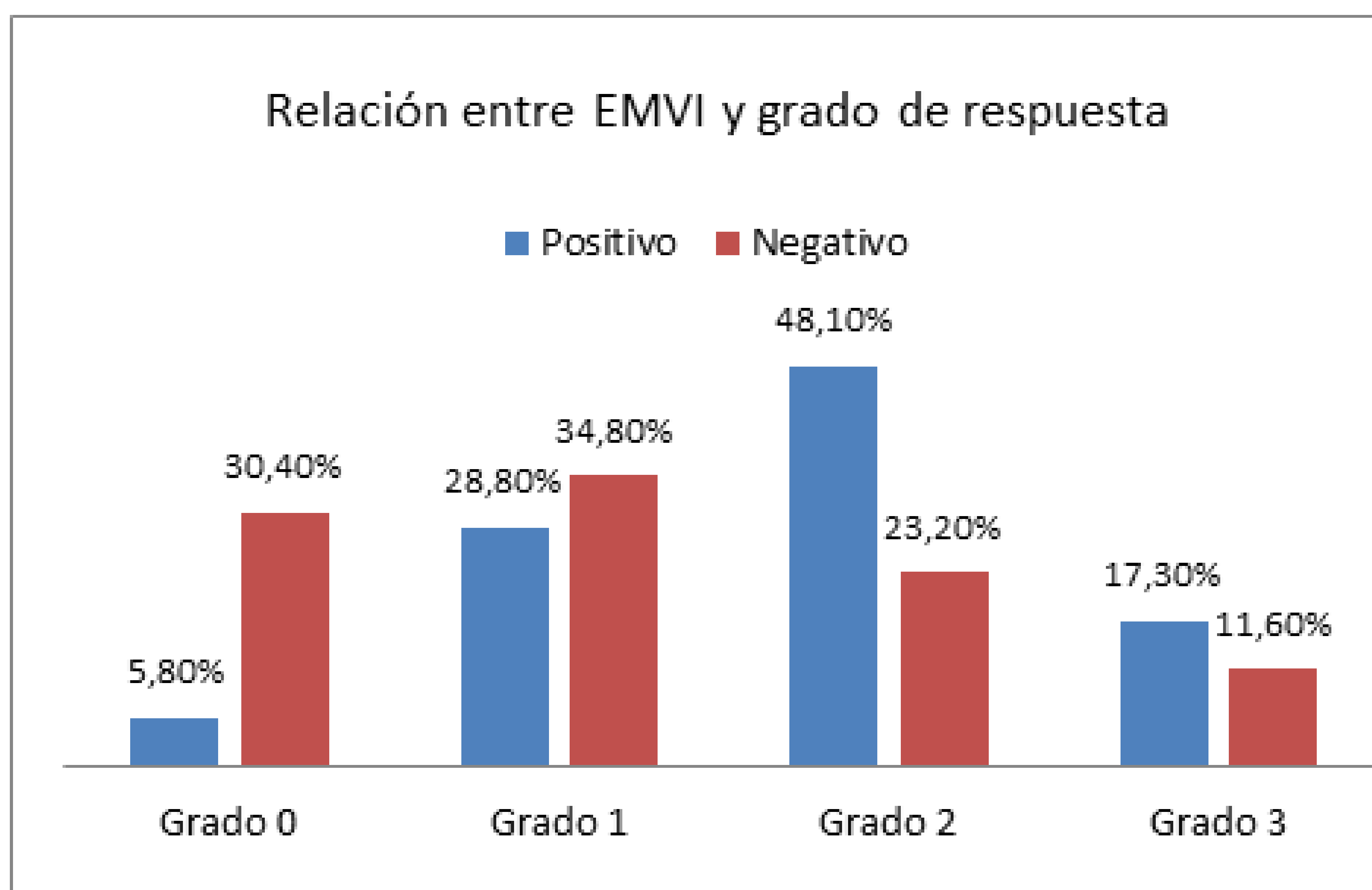


Distribución de los casos en función de la presencia o no de mutación del gen KRAS.

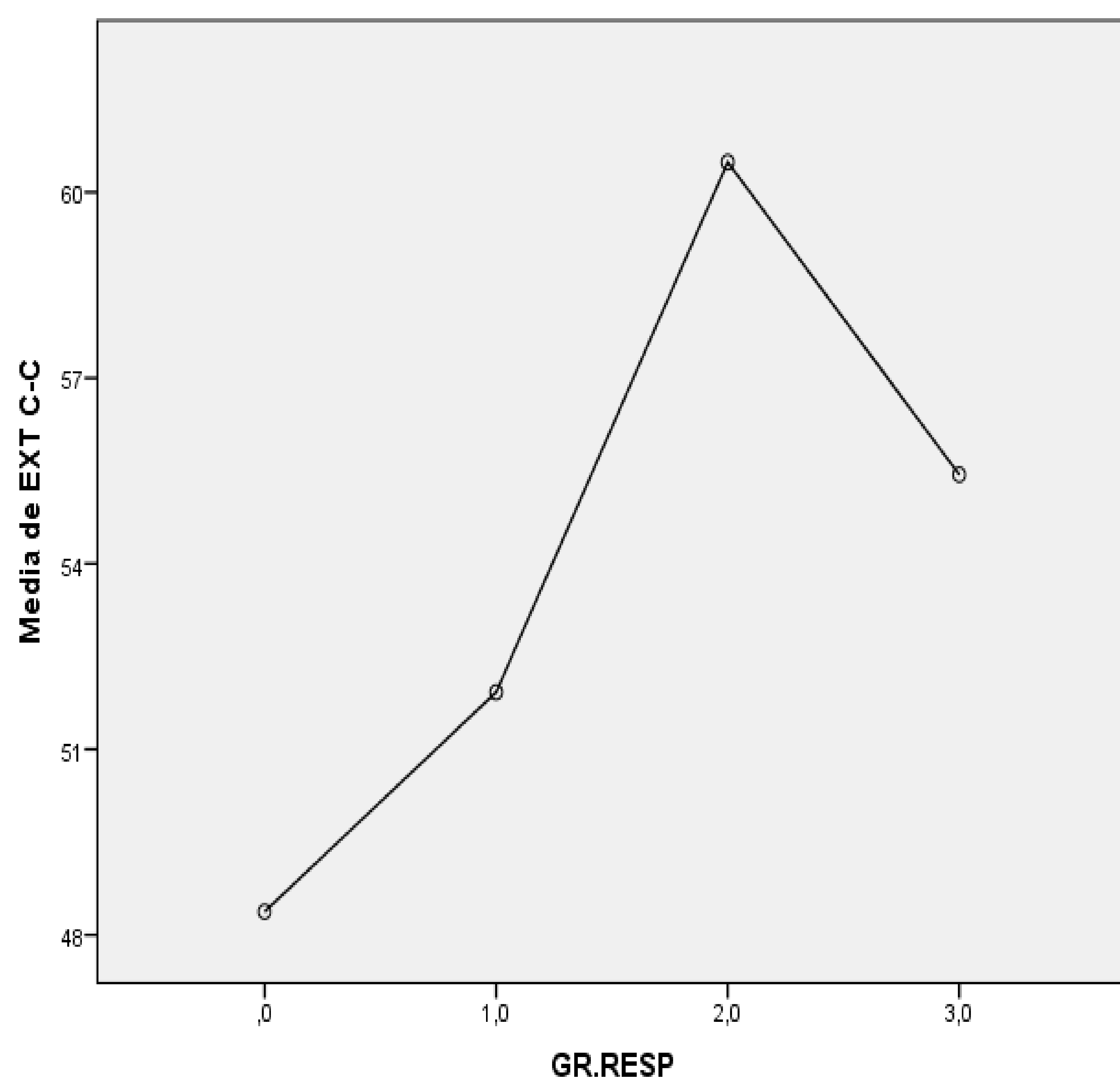
CONTRASTE DE HIPÓTESIS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RADIOLÓGICAS CUALITATIVAS		Grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante					p valor
		TOTAL	0	1	2	3	
SEXO	Hombre	84	16 (19%)	25 (29.8%)	31 (36.9%)	12 (14.3%)	0.716
	Mujer	37	8 (21.6%)	14 (37.8%)	10 (27%)	5 (13.5%)	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Bajo	31	7 (22.6%)	9 (29%)	12 (38.7%)	3 (9.7%)	0.823
	Medio	66	13 (19.7%)	21 (31.8%)	20 (30.3%)	12 (18.2%)	
	Alto	24	4 (16.7%)	9 (37.5%)	9 (37.5%)	2 (8.3%)	
INVASIÓN DE LA GRASA MESORECTAL	No	7	2 (28.6%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	0 (0%)	0.674
	Si	114	22 (19.8%)	37 (32.2%)	38 (33.9%)	17 (14%)	
INVASIÓN DE LA FASCIA MESORECTAL	No	67	15 (22.4%)	25 (37.3%)	16 (23.9%)	11 (16.4%)	0.081
	Si	54	9 (16.7%)	14 (25.9%)	25 (46.3%)	6 (11.1%)	
AFECTACIÓN DE LA REGIÓN ANAL	No	109	22 (20.2%)	35 (32.1%)	36 (33%)	16 (14.7%)	0.892
	Si	12	2 (16.7%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	1 (8.3%)	
INVASIÓN DEL PERITONEO	No	109	21 (19.3%)	35 (32.1%)	36 (33%)	17 (15.6%)	0.514
	Si	12	3 (25%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	0 (0%)	
INVASIÓN DE ÓRGANOS ADYACENTES	No	110	23 (20.9%)	36 (32.7%)	34 (30.9%)	17 (15.5%)	0.130
	Si	11	1 (9.1%)	3 (27.2%)	7 (63.6%)	0 (0%)	
EMVI	No	69	21 (30.4%)	24 (34.8%)	16 (23.2%)	8 (11.6%)	< 0.01
	Si	52	3 (5.8%)	15 (28.8%)	25 (48.1%)	9 (17.3%)	
INVASIÓN DE GANGLIOS MESORECTALES	No	38	9 (23.7%)	14 (36.8%)	12 (31.6%)	3 (7.9%)	0.501
	Si	83	15 (18.1%)	25 (30.1%)	29 (34.9%)	14 (16.9%)	
INVASIÓN DE GANGLIOS EXTRA-MESORECTALES	No	95	17 (17.9%)	33 (34.7%)	31 (32.6%)	14 (14.7%)	0.561
	Si	26	7 (26.9%)	6 (23.1%)	10 (38.5%)	3 (11.5%)	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RADIOLÓGICAS CUANTITATIVAS							
EDAD		67.744	63.458	67.615	68.585	72.059	0.083
EXTENSIÓN CRÁNEO-CAUDAL		54.61	48.38	51.92	60.49	55.44	0.02

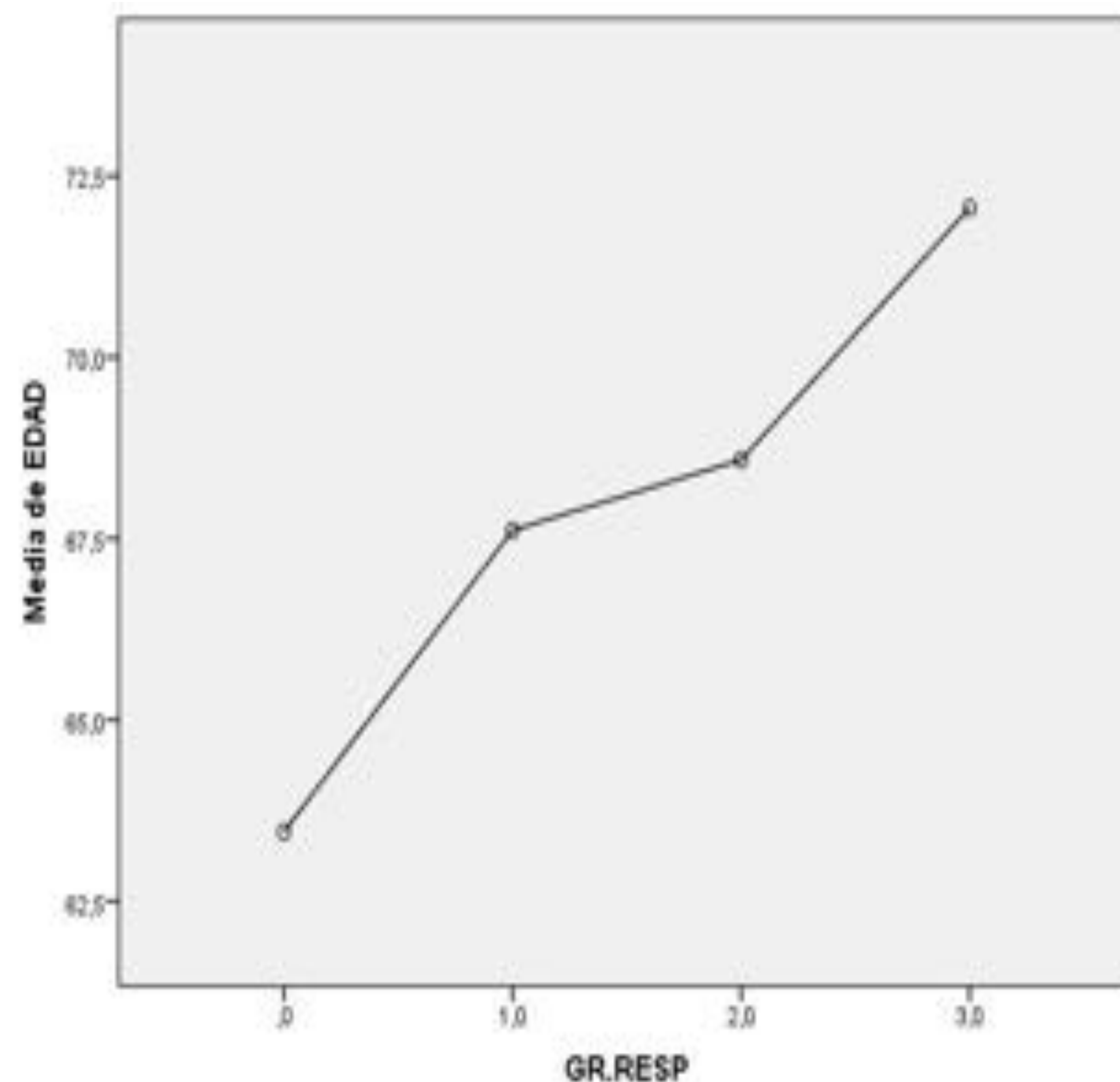
Contraste de hipótesis entre las variables demográficas/radiológicas y el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.



Relación entre el EMVI y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.



Relación entre la extensión cráneo-caudal y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.



Relación entre la edad y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RADIOLÓGICAS CUALITATIVAS		Estado mutacional del gen KRAS			p valor
		TOTAL	Positivo	Negativo	
SEXO	Hombre	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	0.721
	Mujer	15	9 (60%)	6 (40%)	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Bajo	12	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0.452
	Medio	17	11 (64.7%)	6 (35.3%)	
	Alto	10	4 (40%)	6 (60%)	
INVASIÓN DE LA GRASA MESORECTAL	No	1	1 (100%)	0	0.373
	Si	38	21 (55.3%)	17 (44.7%)	
INVASIÓN DE LA FASCIA MESORECTAL	No	15	9 (60%)	6 (40%)	0.721
	Si	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	
AFECTACIÓN DE LA REGIÓN ANAL	No	32	18 (56.3%)	14 (43.8%)	0.966
	Si	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
INVASIÓN DEL PERITONEO	No	32	18 (56.3%)	14 (43.8%)	0.966
	Si	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
INVASIÓN DE ÓRGANOS ADYACENTES	No	31	18 (58.1%)	13 (41.9%)	0.682
	Si	8	4 (50%)	4 (50%)	
EMVI	No	16	11 (31.3%)	5 (31.3%)	0.195
	Si	23	11 (47.8%)	12 (52.2%)	
INVASIÓN DE GANGLIOS MESORECTALES	No	10	7 (70%)	3 (30%)	0.315
	Si	29	15 (51.7%)	14 (48.3%)	
INVASIÓN DE GANGLIOS EXTRA-MESORECTALES	No	32	18 (56.3%)	14 (43.8%)	0.966
	Si	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y RADIOLÓGICAS CUANTITATIVAS					
EDAD		64.74	62.273	67.941	0.122
EXTENSIÓN CRÁNEO-CAUDAL		66.43	68.86	63.29	0.523

Contraste de hipótesis entre las variables demográficas/radiológicas y el resultado del análisis molecular del gen KRAS.

CONCLUSIONES

El estudio inicial por RM en el cáncer rectal, puede aportar variables que ayuden a predecir el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.

El EMVI positivo y la extensión cráneo-caudal parecen determinar una mala respuesta a la neoadyuvancia.

No se encontró ninguna relación significativa entre las variables demográfico-radiológicas estudiadas y la mutación del gen k-ras.

REFERENCIAS

Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005; 47 (2):141-146.