



RE-ESTADIFICACION CON RM DE CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO TRATADO CON RT DE CICLO CORTO

Juan José Egea Martínez, Jose Miguel Castro
García

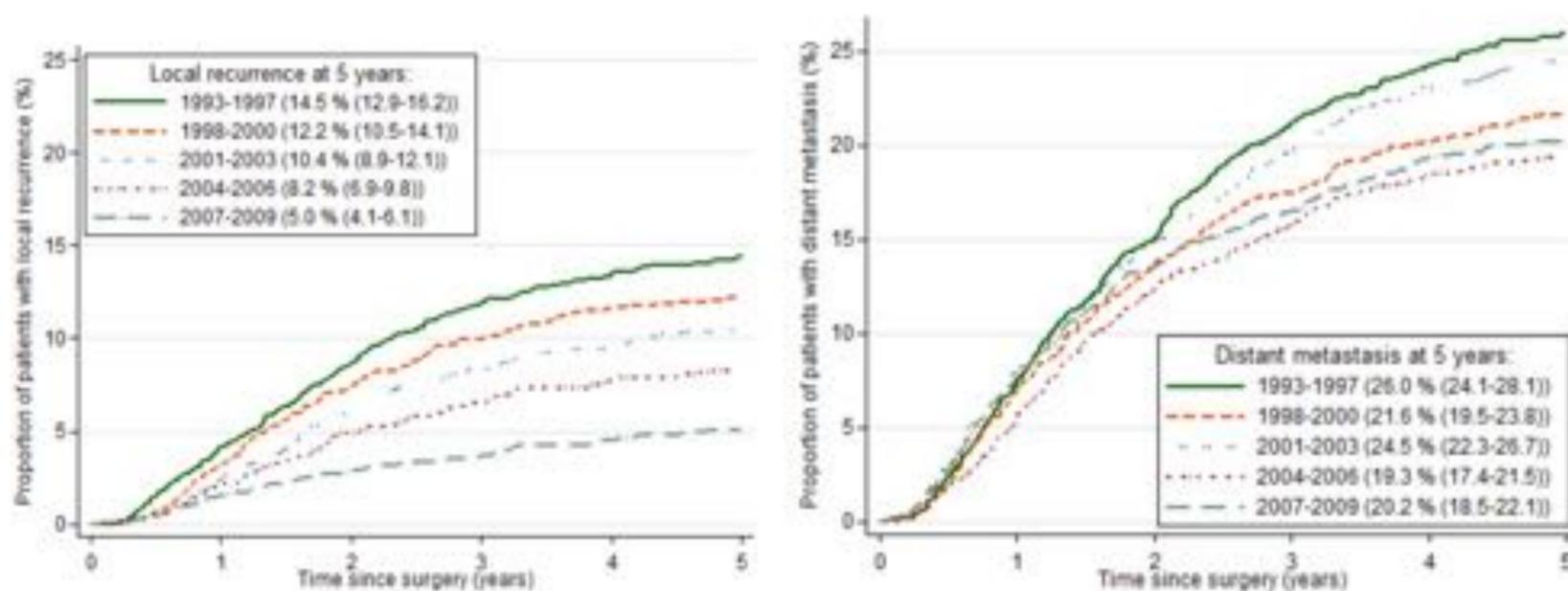
Hospital General Universitario Dr Balmis, Alicante



OBJETIVO

El tratamiento de elección del carcinoma rectal localmente avanzado (CRLA) es la quimio-radioterapia neoadyuvante (QRT) + cirugía posterior (escisión total del mesorrecto (ETM)).

El tto estándar actual ha conseguido mejorar el control local de la enfermedad, pero la tasa de recaídas sistémicas sigue elevada lo que impacta en la supervivencia (Fig 1).



Guren MG et al. Acta Oncol 2015

Fig 1. A pesar de los avances en el tto del CRLA, la tasa de recidivas locales están controladas, pero no así la tasa de metástasis a distancia

El tratamiento estándar consiste en QRT durante 6 semanas + cirugía a las 8 sem del fin de la neoadyuvancia (duración total de 3,5 meses).

El estudio "RAPIDO" de oncología sueco-holandés, propone controlar la enfermedad local con RT de ciclo corto x 1 semana + QT prolongada (x6 ciclos de CAPOX ó x9 ciclos de FOLFOX) durante 5-6 meses, para controlar las micrometastasis y disminuir la tasa de recidivas sistémicas, retrasando la cirugía hasta la finalización del tto (fig 3).



La RM de re-estadificación tras QRT tiene un papel crucial pues puede reconocer las Respuestas completas (RC) o casi completas (RCC) post-tto.

En las RC o RCC se puede retrasar la cirugía con seguridad. Las Respuestas incompletas (RI: presencia de tumor residual) no son susceptibles de retrasar la cirugía, por asociar menor supervivencia.

Los resultados publicados de la “WW database rectal cancer” (Lancet 2018) que recoge mas de 800 pacientes de 15 países, tratados con QRT, no operados, presentan tasas de recaída local Bajas (a 2 años del 25.2%) y supervivencia libre de enfermedad muy aceptable a 5 años (94%).

Estos resultados, y dada la morbilidad de la cirugía del recto, invitan a ofrecer una “estrategia de preservación de órgano” o “watch and wait”(w-w) en pacientes con factores de mal pronóstico o en tumores de recto bajo donde la cirugía puede ser mutilante.

Pero para ofrecer una estrategia w-w la valoración de la respuesta con RM deberá detectar fiablemente las RC.



Los trabajos del grupo portugués de Santiago et al (Insights Imaging 2021) suponen un avance en la detección de las RC post-QRT, pues muestran los hallazgos RM que con más probabilidad se relacionan con una respuesta completa patológica (pRC) en la pieza quirúrgica.

Sin embargo aún requieren su validación sobre series amplias de pacientes con CRLA tratados.

Los pacientes en los que se aplica el protocolo de radioterapia de ciclo corto (“RAPIDO”), se benefician de una RT corta pero a dosis altas que controla la enfermedad local y de un protocolo de QT sistémica posterior más prolongado que persigue controlar de forma más eficaz la enfermedad sistémica.

Se debe realizar al menos una RM de control post QRT y se puede plantear la posibilidad de RM sucesivas de control en el caso de que se quiera prolongar la cirugía lo máximo posible o incluso no realizarla (protocolo w-w) (Fig 2)

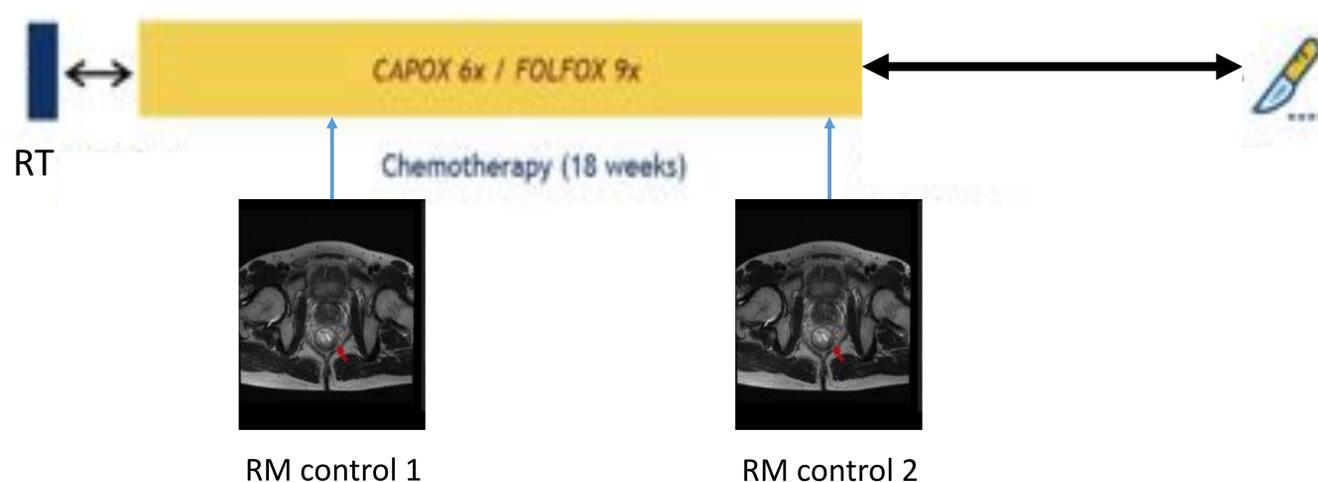


Fig 2. RT ciclo corto 1 sem + QT completa (“RAPIDO study”). Se debe realizar una primera resonancia a las 12 semanas del inicio y si existe RC se puede realizar una 2ª RM y posponer la cirugía si persiste la RC. Opcionalmente se pueden realizar RM sucesivas de control para comprobar que persiste RC mantenida.



Los objetivos propuestos de éste trabajo son:

1. Aplicar la guía práctica de Santiago et al, de Re-estadificación con RM de CRLA:
 1. En un grupo pacientes incluido en el ensayo “RAPIDO” con RT de ciclo corto de nuestro hospital
 2. En otro grupo de pacientes con tratamiento estándar.
2. Establecer la correlación kappa interobservador (aplicabilidad de la guía) con 2 lectores diferentes (1 adjunto con experiencia + 1 residente).
3. Correlación radio-patológica de RM – AP tras cirugía (sensibilidad RM).
4. Comparar las tasas de RC patológicas (pRC) de pacientes incluidos en el estudio “RAPIDO” de RT ciclo corto frente a un grupo de pacientes con Tto estándar (efectividad del nuevo esquema de tto)

MATERIAL Y MÉTODO

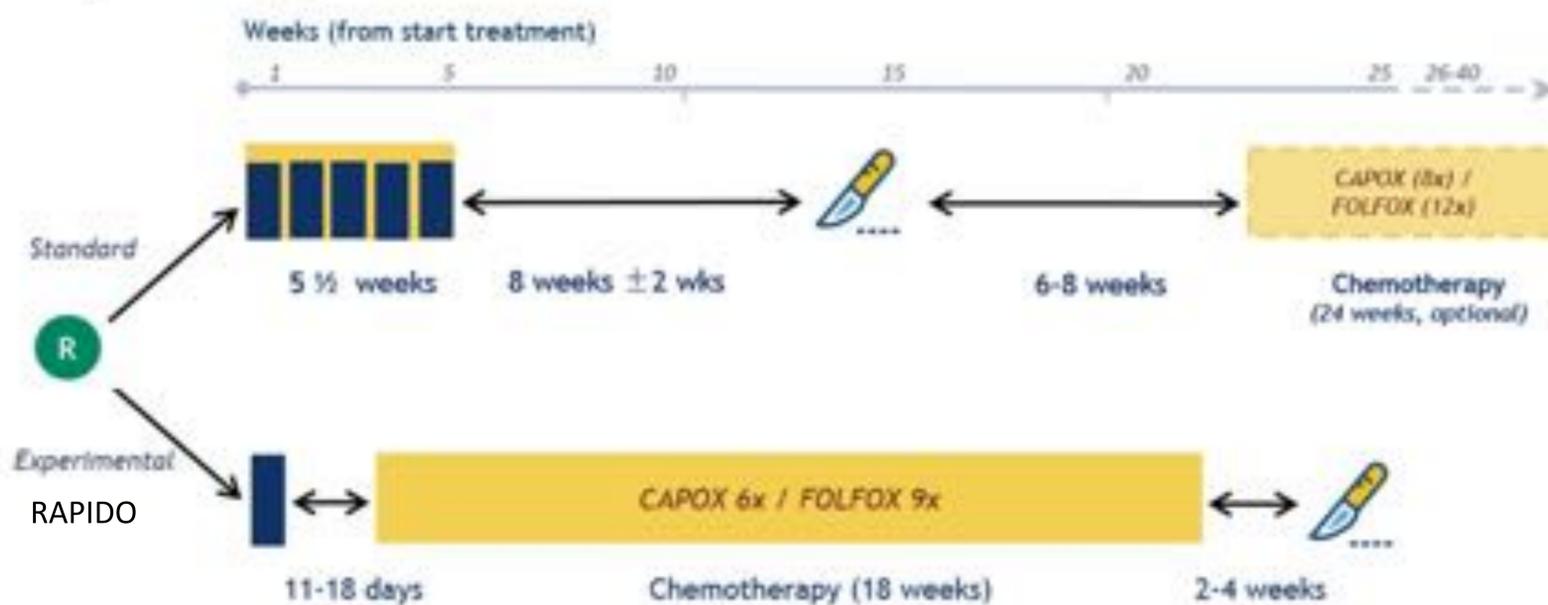
14 pacientes con CRLA son incluidos en el estudio “RAPIDO” en nuestro hospital. Reciben RT de ciclo corto 1 sem + 6 ciclos completos de Capecitabina – Oxaliplatino durante 18 sem. Tras QT se realiza Cirugía.

Un 2º grupo de 8 pacientes reciben tratamiento estándar: QRT durante 5 sem + período de recuperación 8 sem + Cirugía. (Fig 3)

En ambos: valoración de respuesta con RM a la 12ª semana + correlación de los hallazgos AP - RM.



Study design



Nilsson et al BMC Cancer 2013, 13:279

Fig 3. Brazo standard: QRT estándar + ETM; Brazo experimental ("RAPIDO study"): RT ciclo corto 1 sem + 6 ó 9 ciclos de QT completa + cirugía más tardía.

Técnica de la RM:

- ✓ Secuencias T2-WI TSE alta resolución : 3 planos: axial perpendicular a la neoplasia, coronal paralela al eje mayor del recto y sagital. (TR:3600 TE:107; grosor: 3 mm, Matriz: 400 x 333, FOV: 200 x 200, NEX: 2).
- ✓ T1 TSE axial no angulado (5 mm grosor).
- ✓ T2 SPIR axial perpendicular (4 mm grosor).
- ✓ Dwi b:1000 + ADC (4 mm grosor)
- ✓ Buscapina 1 amp iv
- ✓ Gel rectal: 30 ml



VALORACION POR RM DE LA RESPUESTA:

1-Hallazgos que se correlacionan con pRC del Tumor

local:

Aproximadamente el 10-25% de los pacientes con CRLA presentan una pRC tras QRT.

Los hallazgos en RM que se asocian con mayor probabilidad a una pRC son: (Fig 4)

1- Disminucion del tamaño tumoral > 75%.

Reducciones de volumen > 70-89% en T2 y de > 95-98% en Dwi se asocian a una pRC (Fig 4-g).

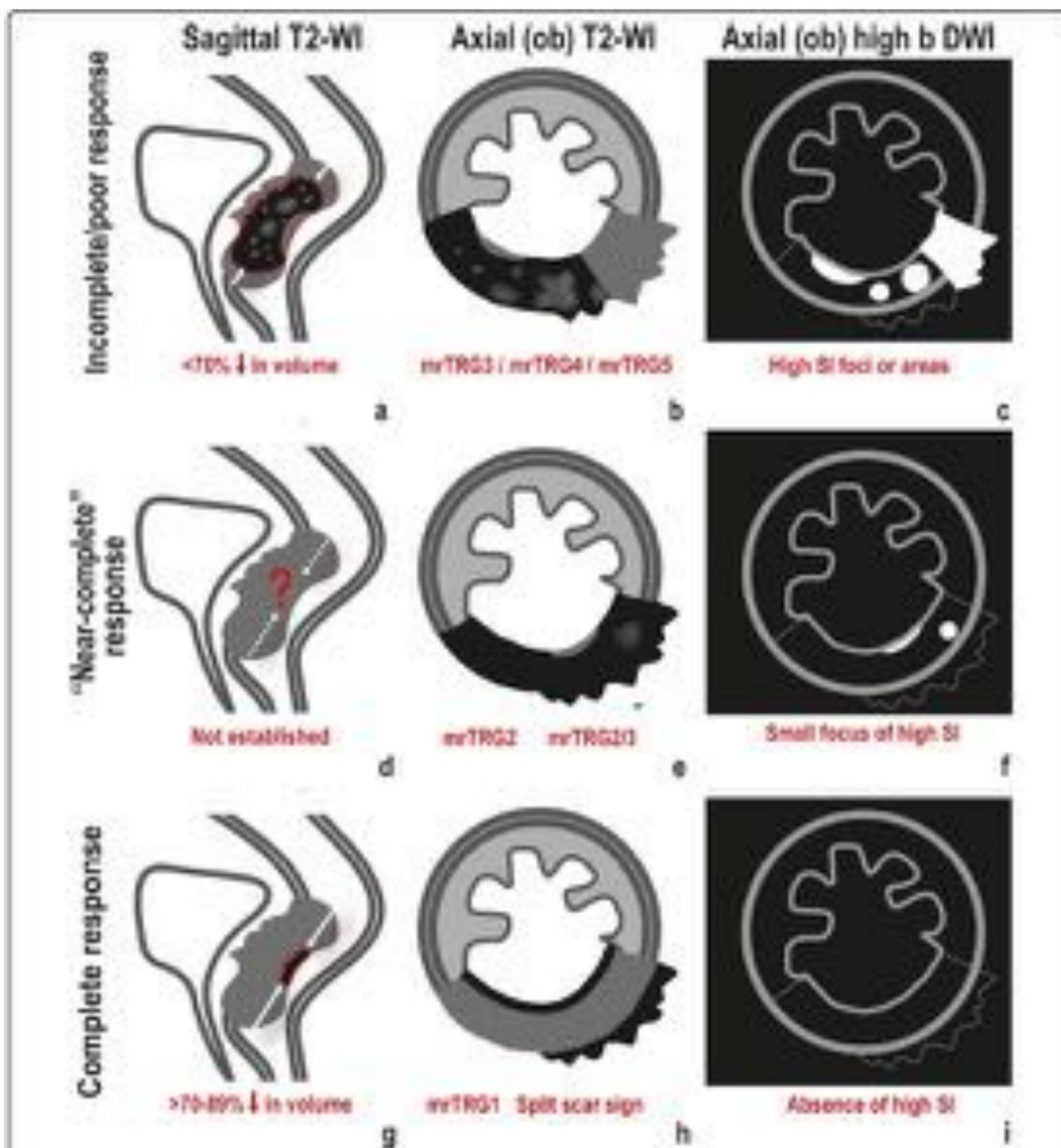
2. Conversión del tumor a una cicatriz fibrosa lineal o semilunar/normalización pared del recto

3. SSS (+) “Split scar sign” o signo de la cicatriz escindida:

Banda hipointensa interna fina + intensidad de señal intermedia parietal +/- capa irregular externa de fibrosis mesorrectal (Fig 4-h)

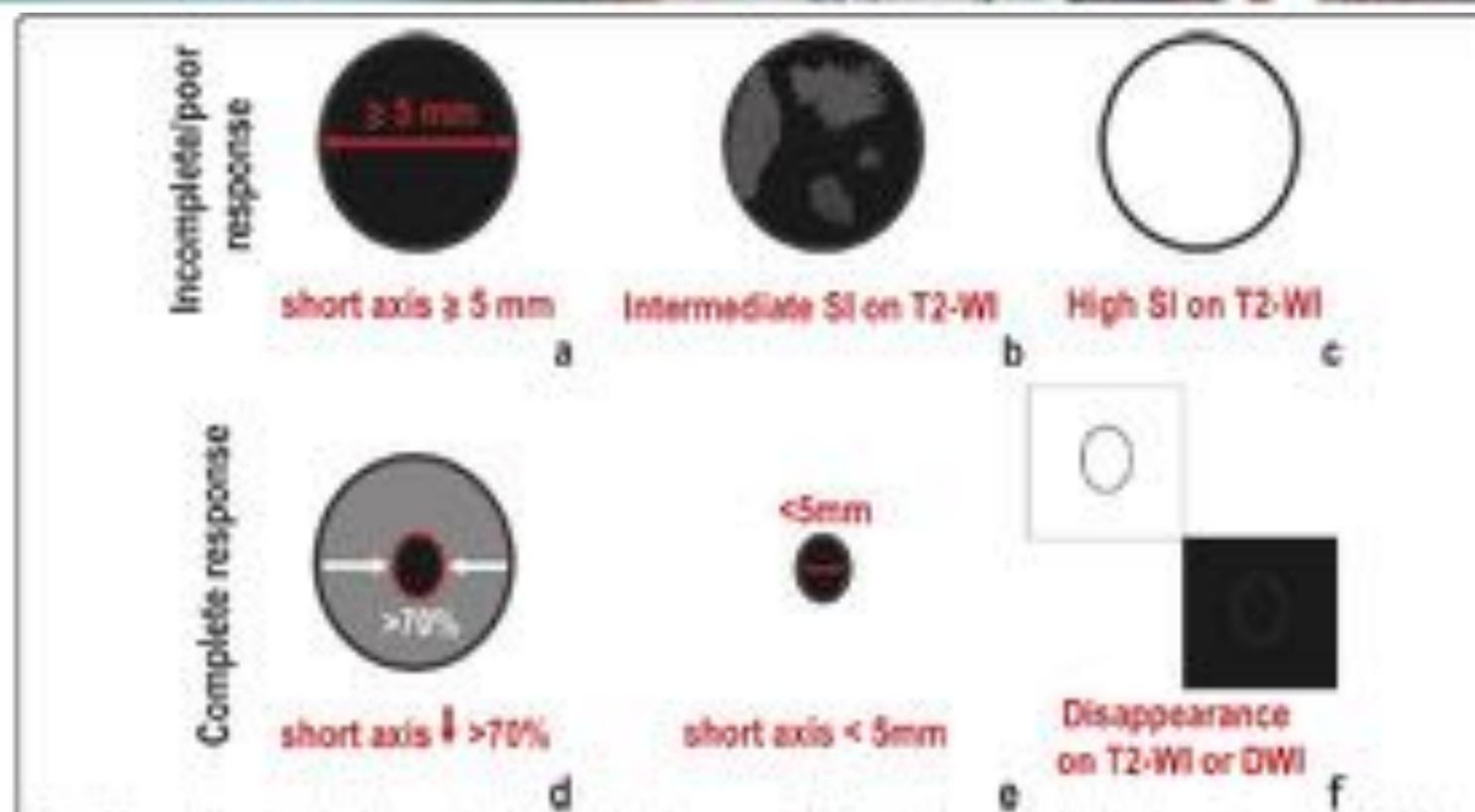
Sensibilidad del 97 % y un VPP del 94% para pRC

2. Ausencia de alta señal en DWi (“difusión limpia”): requisito indispensable para calificar como RC, independientemente de la imagen en T2



Santiago et al. *Insights Imaging* 2021, 12:114

Fig 4. Respuesta incompleta (RI): (a) pequeña reducción en el volumen tumoral < 70%. (b) mrTRG 3 o mayor, compatible con presencia de señal intermedia tumoral en T2. (c) alta intensidad de señal residual en el lecho tumoral en Dwi. (d) respuestas casi completas (RCC) producen una gran reducción tumoral que no llega al 70% pero no está establecido el rango. (e) cicatriz con fibrosis parietal densa se califica como mrTRG2, puede incluirse algún pequeño foco de intensidad de señal intermedia tumoral que se califica como mrTRG3. (f) un pequeño foco de restricción a la difusión puede ser admitido. (g) Respuesta completa (RC) se caracteriza por una gran reducción del tamaño tumoral > 75-89%. (h) Cicatriz linal o semilunar 1-2 mm + Split scar sign (+) con banda fina hipointensa interna + densidad intermedia parietal +/- fibrosis externa irregular; se clasifican como rmTRG1. (i) La RC siempre va con Dwi "limpia".



Santiago et al. Insights Imaging 2021, 12:114

Fig 5 Ganglios.

Respuesta incompleta (RI): (a) pequeña reducción en el tamaño del ganglio < 50%. (b) intensidad de señal residual intermedia tumoral o heterogeneidad en T2 (c) Persistencia de alta intensidad de señal en tm mucinoso.

Respuestas completas (RC) (d) reducción de tamaño > del 70 % (e) tamaño <5 mm (según ESGARD) se consideran negativos. (f) desaparición completa del ganglio tanto en T2 como en DWI

2-Ganglios mesorrecto (Fig 5):

RC: Reduccion > 70% o desaparición del ganglio

3- Ganglios presacros / cadenas iliacas / obturatices:

Aplican los mismos criterios que para los ganglios del mesorrecto.

4- Invasión venosa extramural (EMVI) o depósitos tm en mesorrecto:

La RC se define como desaparición de la intensidad de señal intermedia tumoral en estas localizaciones + ausencia de restricción a la Dwi.

La persistencia de intensidad de señal intermedia tumoral residual dentro del EMVI /depósito mesorrectal significa tumor viable y consecuentemente una RI.



RESULTADOS: Ejemplos de RC

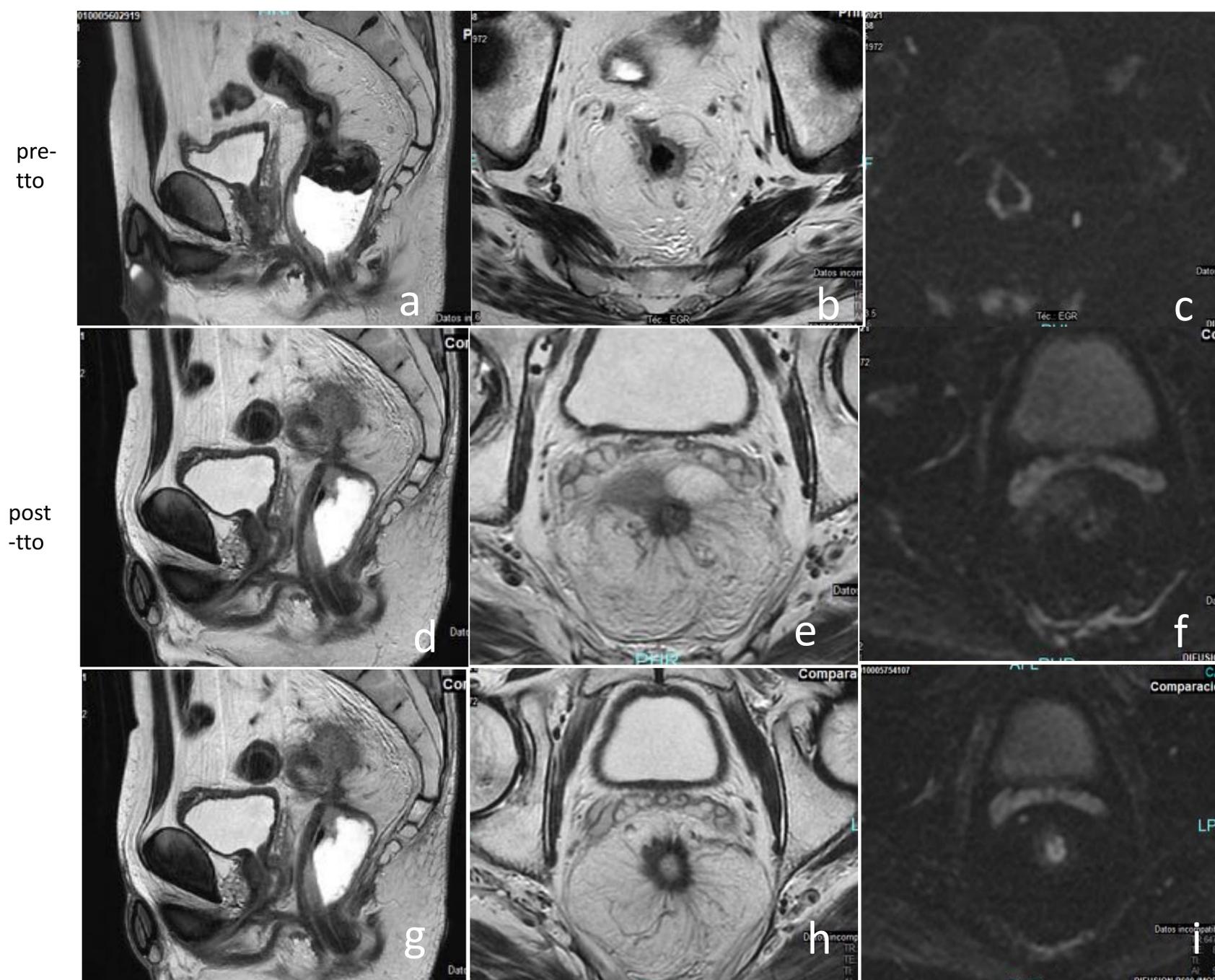


Fig 6 rmRC.

Respuesta completa por RM (RC)(a,b,c): Tm recto medio T4aN1. (a,d) reducción del más del 75 % aunque formación de pseudoaneurisma rectal postRT; (e,g,h) presencia de SSS+ y abundante especulación, hipointensidad difusa pared rectal, desaparición de ganglio; (c,f,i) Dwi: desaparición restricción.

AP pieza: pRC.

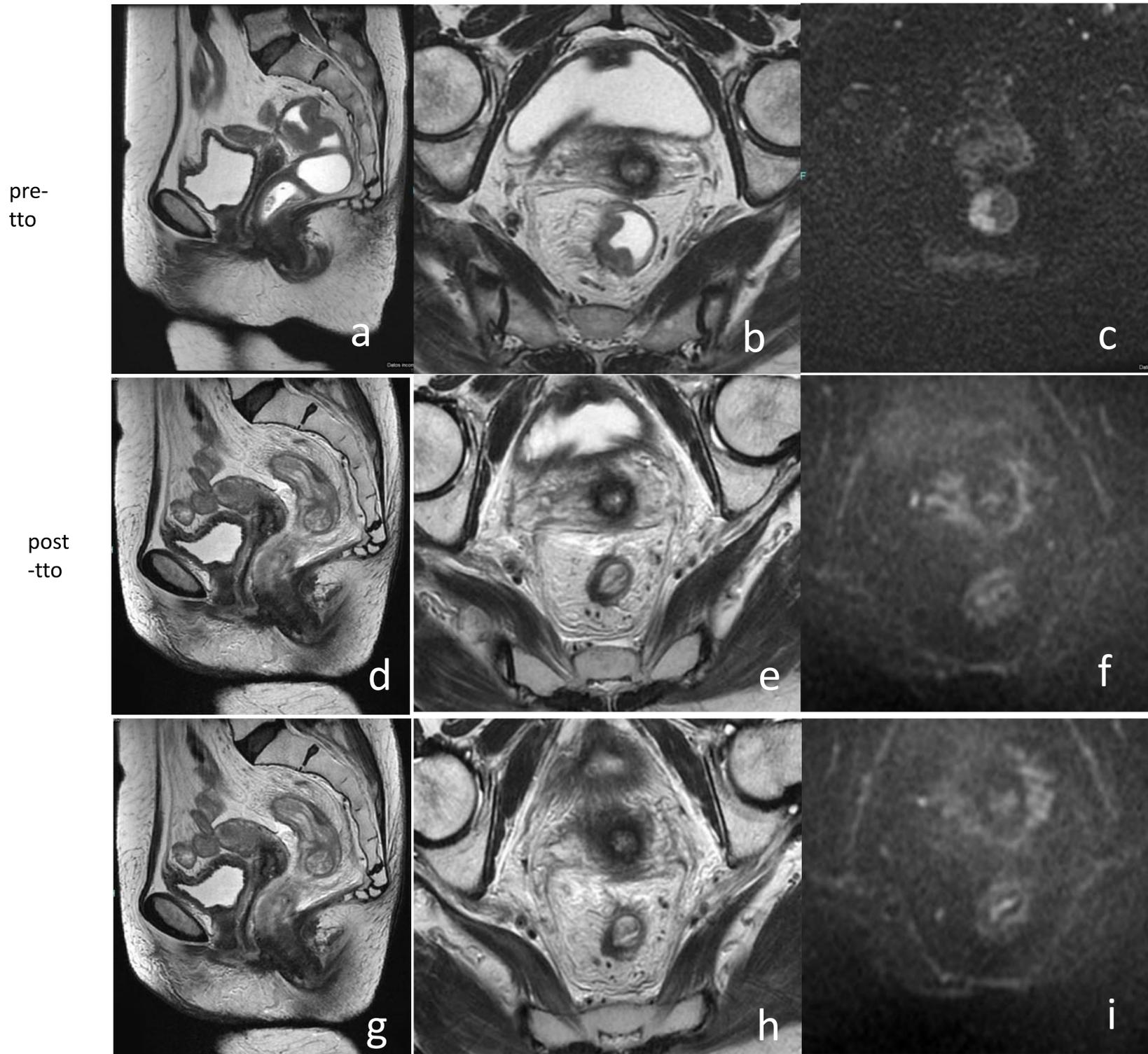


Fig 7 rmRC.

Respuesta completa por RM (RC)(a,b,c): Tm recto medio T2N2. (a,d) reducción del más del 75 % normalización de la pared rectal; (b,e,h) presencia de SSS+ en algunas zonas hipointensidad de todo el espesor parietal; (c,f,i) Dwi: desaparición restricción. No cirugía.



Caso de discordancia radio-patológica: se clasificó como RC por RM, y en la AP de la pieza se describe pT3 (tm remanente)

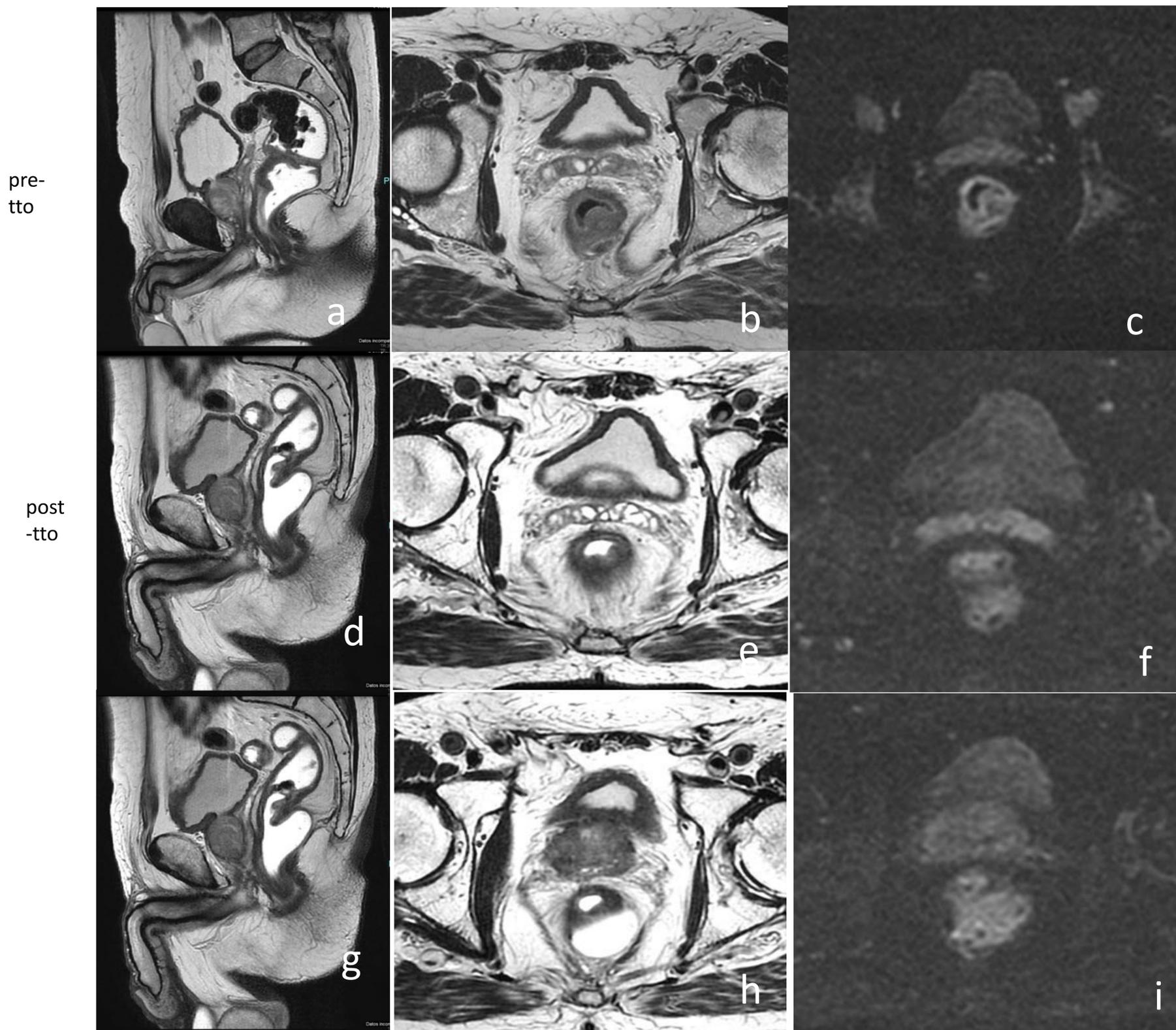


Fig 8 rmRC: discordancia radio-patologica

Respuesta completa por RM (RC)(a,b,c): Tm recto medio T3cN0. (a,d) reducción del más del 75 % y normalización de la pared rectal; (b,e,h) desaparición infiltración mesorrecto, presencia de SSS+ sin identificar señal de tumor residual; (c,f,i) Dwi: desaparición restricción. AP: Persistencia tumor grado 3.



Ejemplo RCC

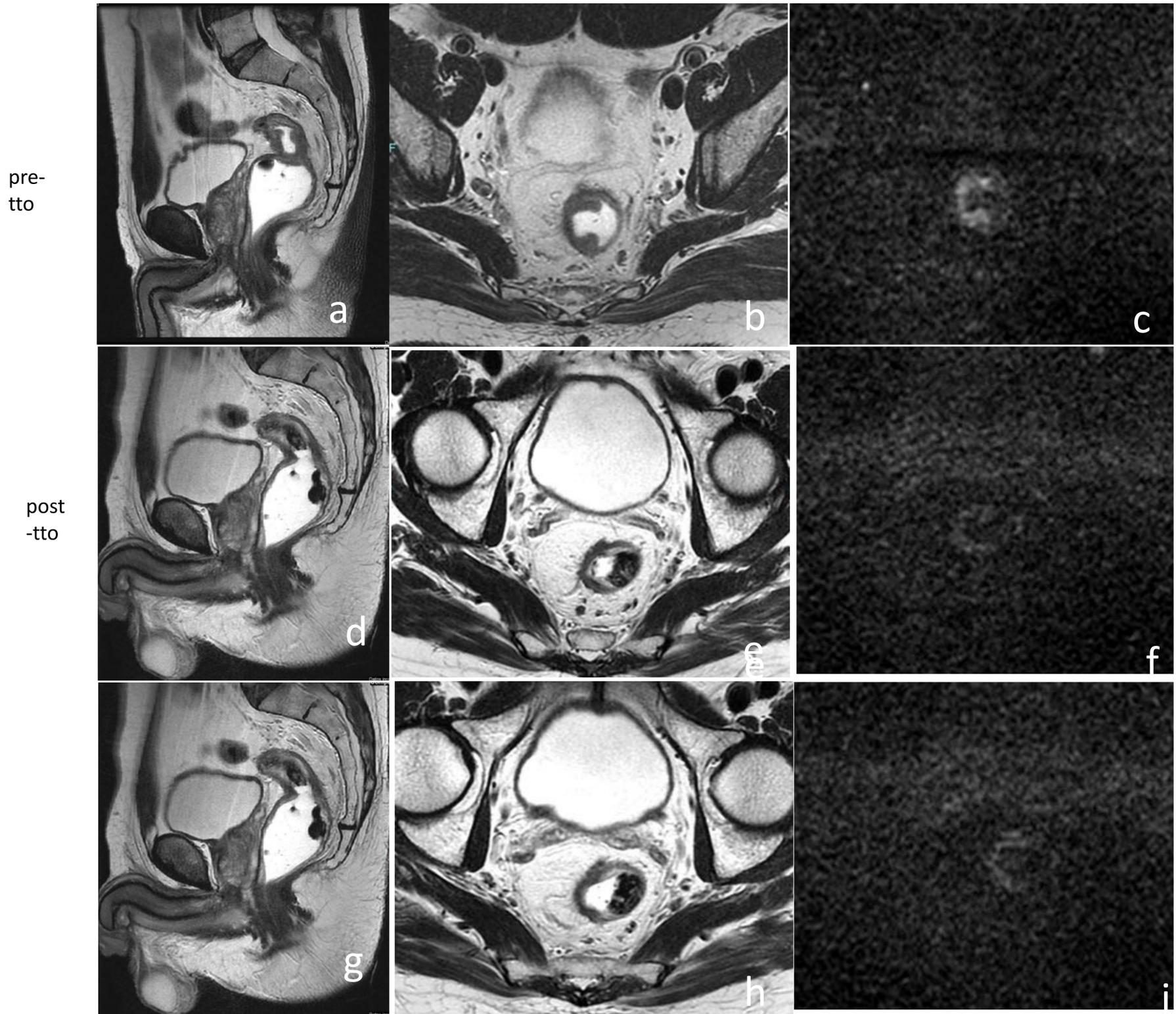


Fig 9 rmRCC:

Respuesta "casi completa" por RM (RCC)(a,b,c): Tm recto medio T2N1. (a,d) reducción del más del 75 % ; (b,e,h) disminución del grosor parietal, hipointensidad de todo el espesor, SSS-; no se dentifica señal de tumor residual; (c,f,i) Dwi: desaparición restricción.

No cirugía



Ejemplo RI

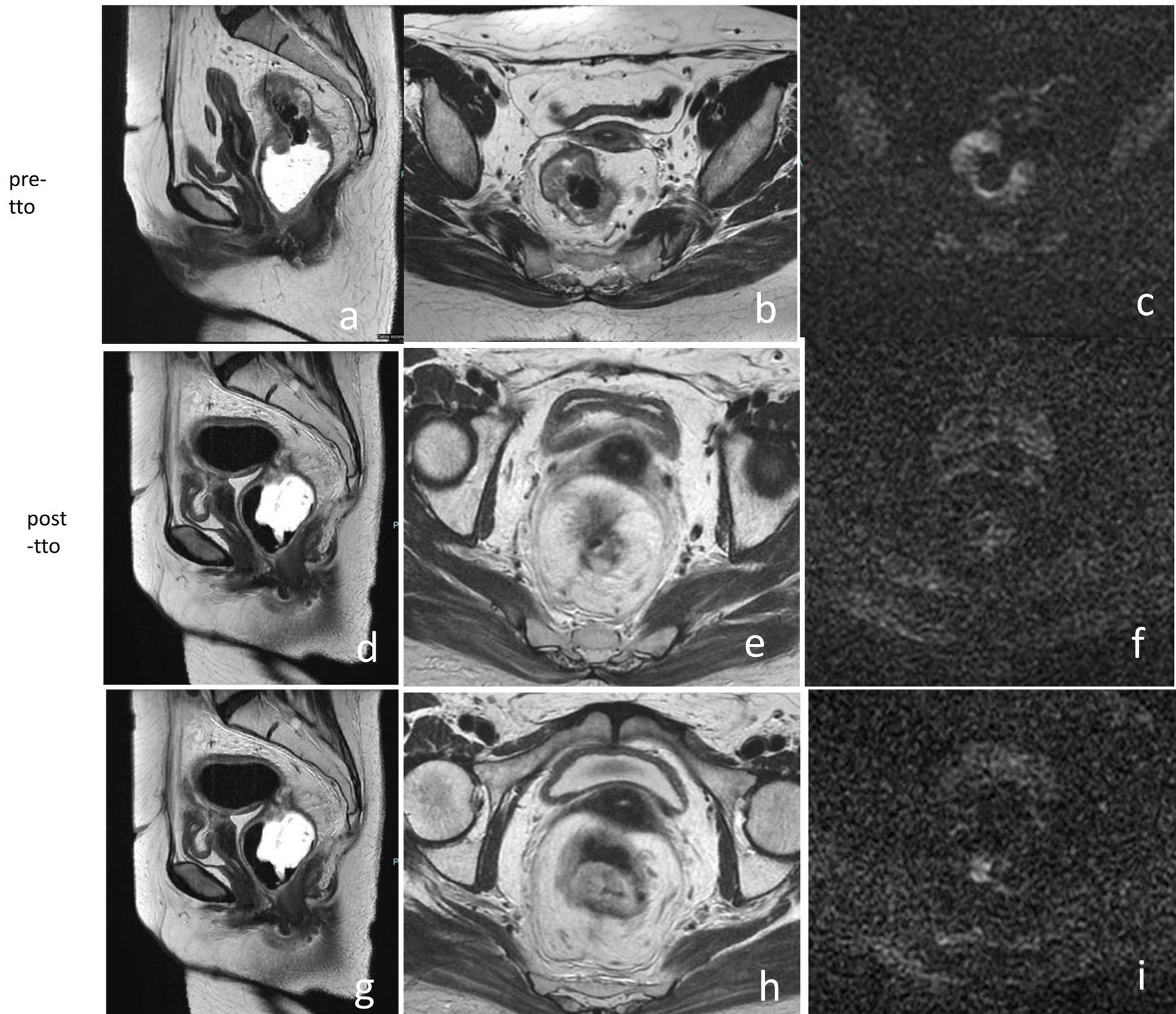


Fig 10 rmRI:

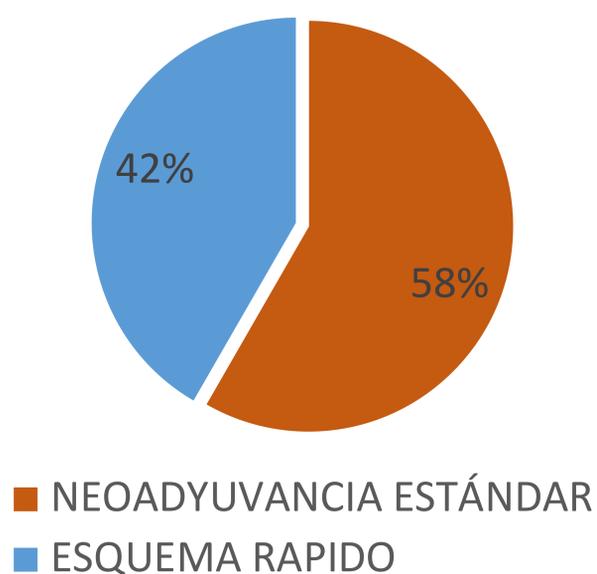
Respuesta incompleta por RM (RI)(a,b,c): Tm recto medio T3cN2 con componente mucinoso. (a,d) reducción de menos del 70% ; (b,e,h) no adelgazamiento parietal, intensidad tumoral visible y persistencia de alguna zona mucinosa; (c,f,i) Dwi: nódulo de restricción derecho.

AP: respuesta G2, persistencia de resto tumoral

MUESTRA:

- Se han revisado 14 pacientes con CRLA en protocolo de estudio "RAPIDO" de los cuales se dispone de histología en 5 (42%), y 8 pacientes con CRLA con protocolo estándar de los que se dispone de AP en 7 (58%).

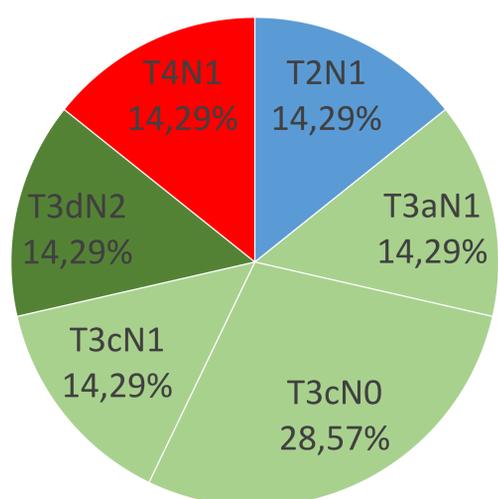
TIPO DE TRATAMIENTO



ESTADIOS:

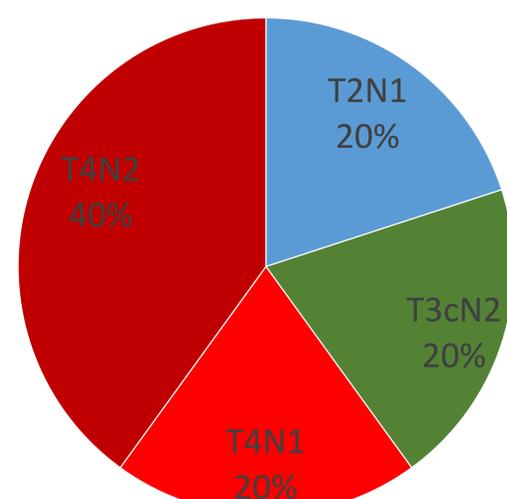
Hay mas pacientes con estadios T4 muy avanzados en el grupo "RAPIDO". En el grupo estándar hay mas estadios con mesorrecto muy afectado (T3c-d).

NEOADYUVANCIA ESTÁNDAR



■ T2N1 ■ T3aN1 ■ T3cN0
■ T3cN1 ■ T3dN2 ■ T4N1

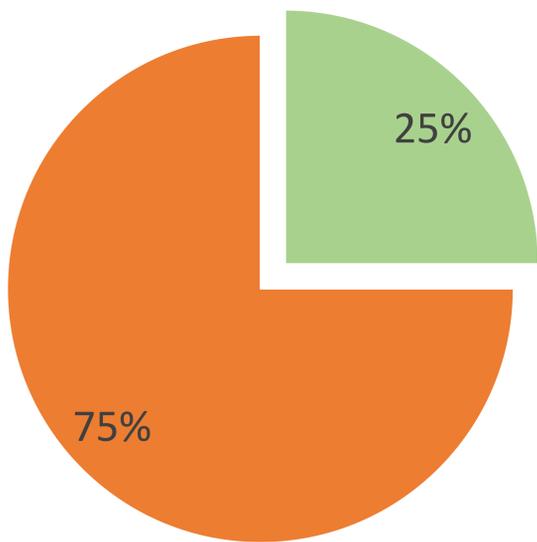
ESQUEMA RÁPIDO



■ T2N1 ■ T3cN2 ■ T4N1 ■ T4N2

• RESPUESTA : LEÍDA EN RM

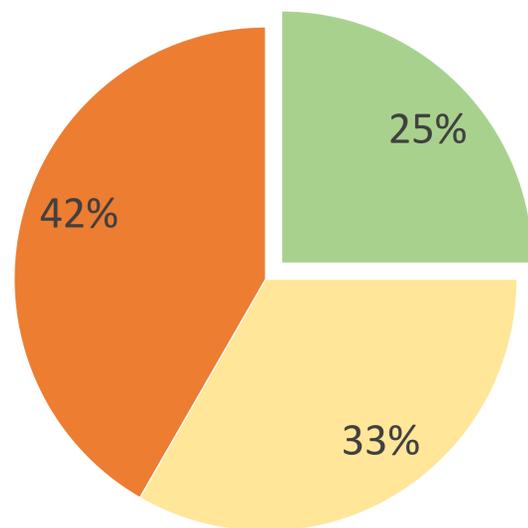
Tipo de respuesta. Lector 1



■ Respuesta completa
 ■ Respuesta incompleta

Sensibilidad 82%
 VPN 33%
 Especificidad 100%
 VPP 100%

Tipo de respuesta Lector 2

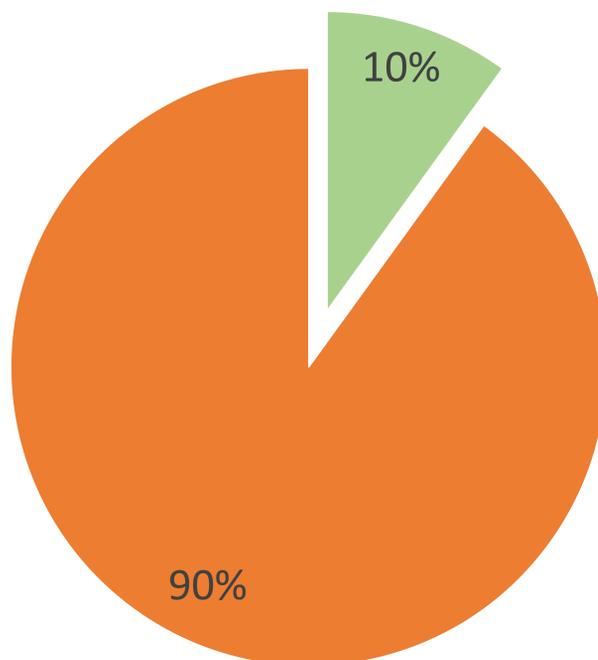


■ Respuesta completa
 ■ Respuesta casi completa
 ■ Respuesta incompleta

Sensibilidad 82%
 VPN 33%
 Especificidad 100%
 VPP 100%

• RESPUESTA : ANATOMÍA PATOLÓGICA EN LA PIEZA QUIRÚRGICA

Tipo de respuesta según anatomía patológica

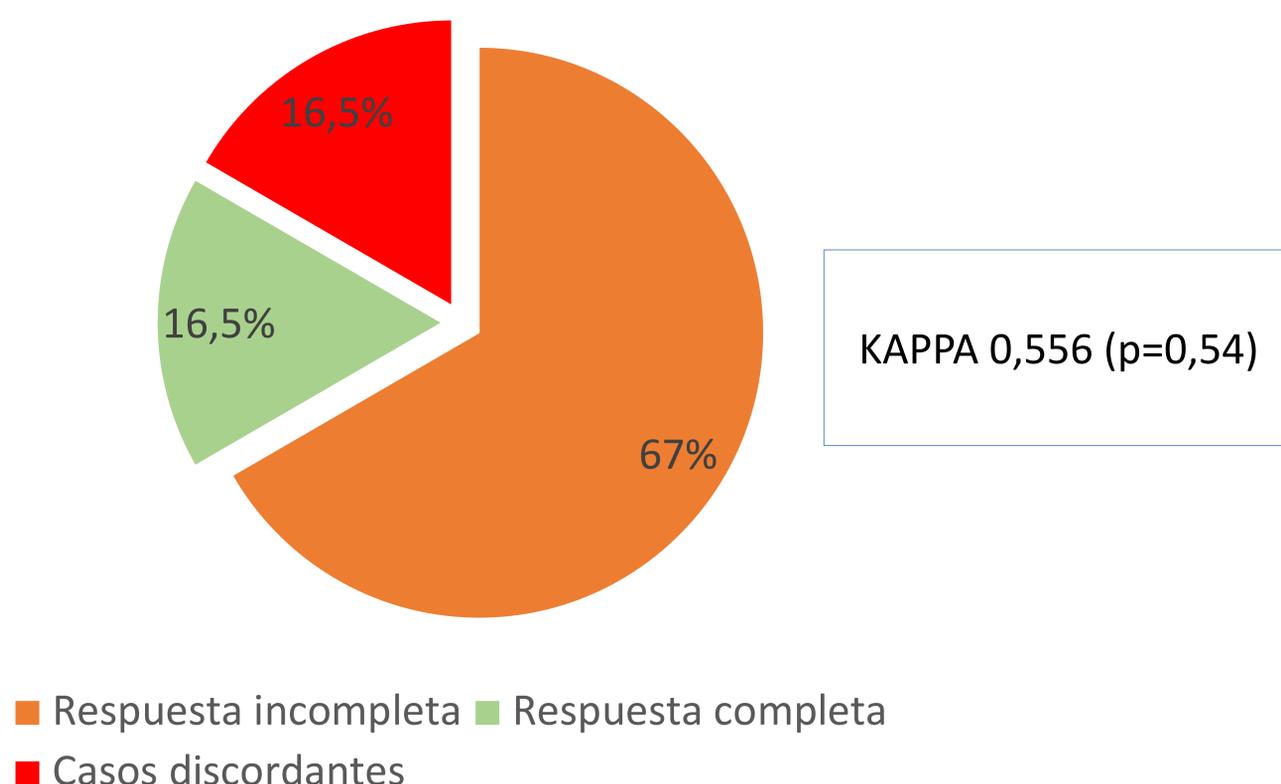


■ Respuesta completa ■ Respuesta incompleta



- BUENA SENSIBILIDAD (S) Y ESPECIFICIDAD (E) de la RM:
Con la aplicación de los hallazgos RM y comparando los resultados con la AP, se obtiene una S 83% y una E del 100%, en los 2 lectores, lo que indica que todas las RM leídas como RI son verdaderas para RI patológica (alto VPP para tm residual).
- CORRELACIÓN RADIO-PATOLOGICA:
Existe una desviación de un 15 % entre el número de respuestas completas evidenciadas por RM (25%) y el número de pRC (respuestas completas evidenciadas por anatomía patológica 10%). Es decir la RM sobreestima la RC en un 15%.
En un programa w-w, quedarían sin operar un 15 % de pacientes clasificados erróneamente como RC.
- CONCORDANCIA: KAPPA

CONCORDANCIA ENTRE LECTORES

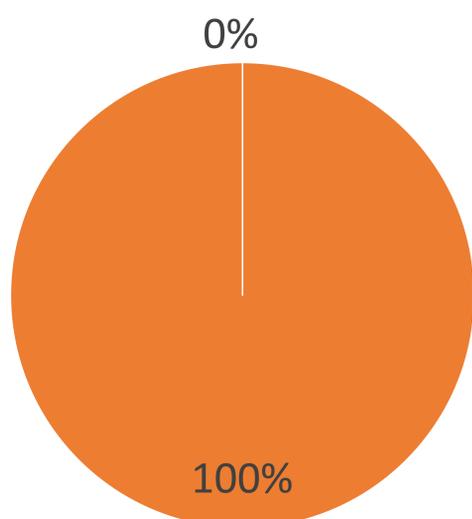




- CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR
 - ✓ Existe una concordancia global aceptable entre ambos lectores con un índice kappa de 0,55.
 - ✓ La correlación es alta para la detección de respuestas incompletas (RI): 67%
 - ✓ Las discrepancias en la clasificación entre ambos observadores de 16,5 % han sido al clasificar RC o RCC.

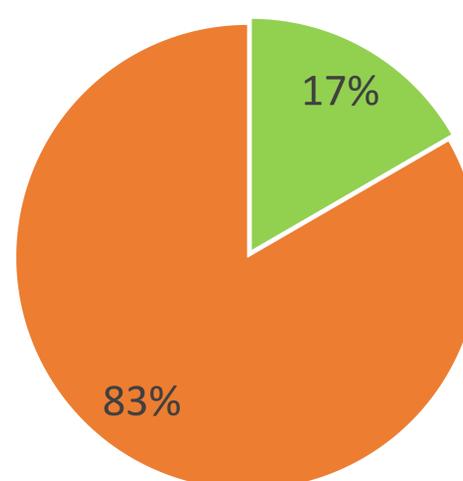
- RESPUESTA PATOLOGICA SEGÚN GRUPOS DE ESTUDIO:

RESPUESTA GRUPO ESTANDAR



■ respuesta completa
■ respuesta incompleta

RESPUESTA GRUPO RAPIDO



■ respuesta completa
■ respuesta incompleta



- MAYOR RC EN EL ESQUEMA “RÁPIDO”
 - ✓ Existe mayor número de RC y de RCC en el esquema de RT de ciclo corto (“RAPIDO”) que en el estándar, por lo que además de controlar mejor la enfermedad sistémica también podría controlar mejor la enfermedad local
 - ✓ Aunque hay que tener en cuenta:
 - nuestra muestra no es lo suficientemente grande (12 pacientes)
 - en el grupo estándar hay más estadios T3c-d.

CONCLUSIONES:

1. La RM puede detectar RC con fiabilidad en el CRLA TRAS QRT neoadyuvante con una buena S y E, aplicando los criterios RM publicados por Santiago et al. (Insights Imaging 2021).
2. La aplicación de dichas recomendaciones presenta una concordancia interobservador aceptable.
3. Existe una leve discrepancia radio-patológica de un 15% (la RM sobreestima las RC) lo que hay que tener en cuenta en los pacientes a los que se les propone una estrategia de preservación de órgano sin cirugía (W-W).
4. Con esquema de RT de ciclo corto “RAPIDO” parece existir (además de mejor control sistémico) una mayor tasa de control de enfermedad local.



BIBLIOGRAFIA

- **Van der Valk, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. Lancet; 391: 2537–452018**
- **Lambregts D. et al. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. Insights Imaging. 2019 Feb 13;10(1):15.**
- **Santiago et al. Re-staging and follow-up of rectal cancer patients with MR imaging when "Watch-and-Wait" is an option: a practical guide. Insights Imaging. 2021 Aug 9;12(1):114.**
- **Beets-Tan R et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol. 2018 Jun;28(6):2711.**
- **Lambregts D. et al. A Pattern-Based Approach Combining Tumor Morphology on MRI With Distinct Signal Patterns on Diffusion-Weighted Imaging to Assess Response of Rectal Tumors After Chemoradiotherapy. Dis colon Rectum. 2018 Mar;61(3):328-337.**
- **Santiago et al The split scar sign as an indicator of sustained complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer. Eur Radiol. 2020 Jan;30(1):224-238.**
- **Santiago et al. Early conformational changes at tumour bed and long term response after neoadjuvant therapy in locally-advanced rectal cancer. Eur Radiol. 2021 Jul;140:109742.**