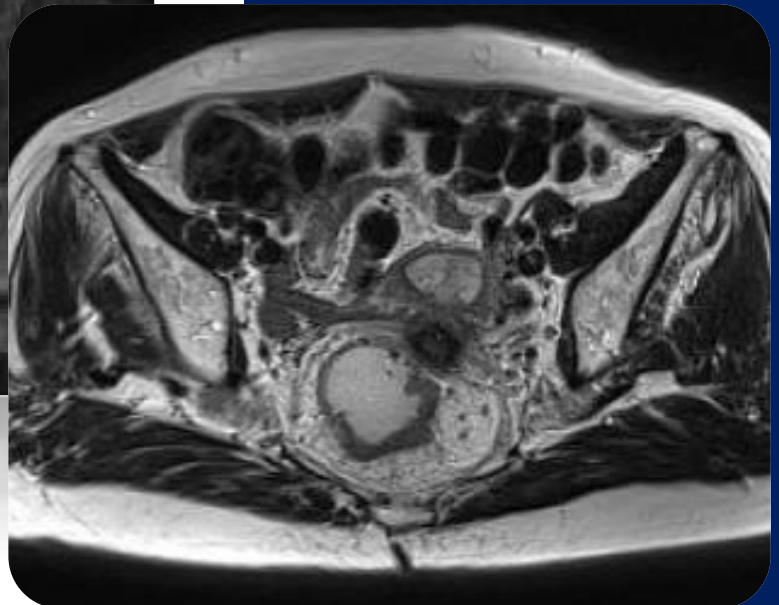
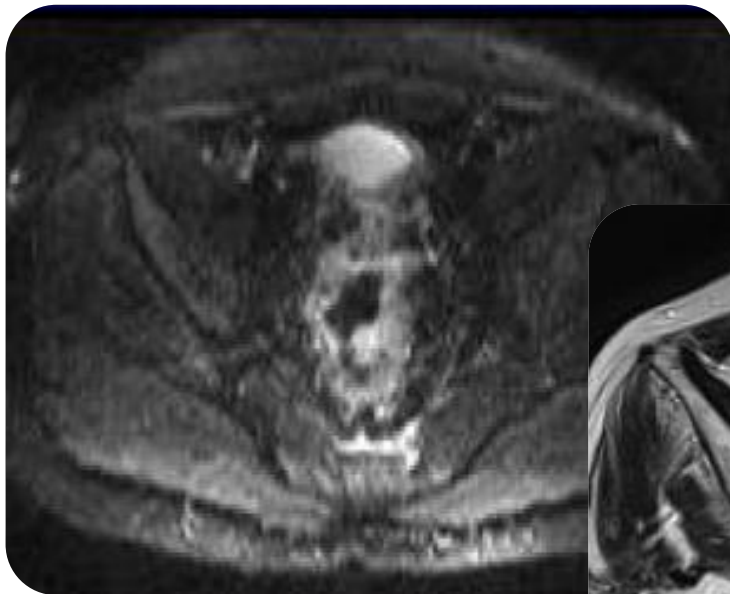


Impacto de las secuencias potenciadas en Difusión en la precisión diagnóstica del estadiaje por Resonancia Magnética del cáncer de recto



TESIS DOCTORAL

**Impacto de las secuencias potenciadas en Difusión
en la precisión diagnóstica del estadiaje por
Resonancia Magnética del cáncer de recto**

Autor: Roberto Fornell Pérez

Director y Tutor de Tesis: Juan Francisco Loro Ferrer



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS

Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Doctorado de la ULPGC

Las Palmas de Gran Canaria, 2019



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Anexo I

**D. JUAN FRANCISCO LORO FERRER,
COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
INVESTIGACIÓN APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS, DE
LA ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE LAS
PALMAS DE GRAN CANARIA,**

INFORMA,

Que la Comisión Académica del programa de doctorado **Autoriza** la lectura de la tesis doctoral titulada **Impacto de las secuencias potenciadas en Difusión en la precisión diagnóstica del estadiaje por Resonancia Magnética del cáncer de recto** realizada por **D. Roberto Fornell Pérez**, dirigida por el doctor **Juan Francisco Loro Ferrer**.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 11 del Reglamento de Estudios de Doctorado (BOULPGC 7/10/2016) de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 01 de octubre de 2019.

LORO FERRER
JUAN
FRANCISCO -
42810629Q

Firmado
digitalmente por
LORO FERRER
JUAN FRANCISCO -
42810629Q
Fecha: 2019.10.01
10:00:34 +01'00'

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

ESCUELA DE DOCTORADO DE LA ULP GC

Departamento de Ciencias Clínicas

PROGRAMA DE DOCTORADO EN

INVESTIGACIÓN APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS

POR LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, UNIVERSIDAD DE LEÓN Y
UNIVERSIDADE TRAS-OS-MONTES E ALTO DOURO (PORTUGAL)

Título

**Impacto de las secuencias potenciadas en Difusión en la
precisión diagnóstica del estadiaje por Resonancia Magnética
del cáncer de recto**

Memoria que para optar al grado de Doctor presenta el licenciado

Roberto Fornell Pérez

Dirigida por el Dr. Juan Francisco Loro Ferrer

El Director

El Doctorando



Las Palmas de Gran Canaria, a 29 de Agosto de 2019

D. Juan Francisco Loro Ferrer, Jefe de Departamento de Ciencias Clínicas de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

INFORMA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Impacto de las secuencias potenciadas en Difusión en la precisión diagnóstica del estadiaje por Resonancia Magnética del cáncer de recto”**, ha sido realizado por **D. Roberto Fornell Pérez**, en el Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, bajo su dirección y asesoramiento técnico y científico, y que una vez revisada la presente Memoria, la encuentra apta para su defensa ante tribunal.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a 29 de Agosto de 2019

El Director

Agradecimientos

A Andrés del Toro, Aitor Urresti y Sara Ramos, por su amistad, consejos y apoyo, además de por una paciencia titánica con los típicos desvaríos de un doctorando.

A mi familia; muchos esfuerzos a lo largo de años han permitido llegar a este punto.

A Esteban Pérez Alonso, director inicial de esta tesis, y Juan Fco. Loro Ferrer: su inestimable ayuda ha hecho de este trabajo lo que es.

A Patricia Alemán Flores, Álvaro Lozano Rodríguez, Gabriela Porcel de Peralta, Alfonso Duran Castellón, Valentina Vivas Escalona, Joel Aranda Sánchez, M. Carmen González Domínguez y Jano Rubio García. Sin su colaboración como radiólogos, esta investigación no hubiera sido posible (aunque algunos me hicieran sufrir lo indecible con sus retrasos, claro).

A los profesionales que me han prestado su ayuda en diferentes momentos: Christopher Evans, en la edición en lengua inglesa de los artículos; Adriana Ortiz (Departamento de Matemáticas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria), en la orientación inicial del análisis estadístico; Cristina García Villar, con su entusiasmo por la investigación y consejos sobre publicaciones.

Finalmente, a las cafeterías hípster, que me proporcionaron un sitio donde trabajar y refugiarme cuando me sentía atrapado en casa. Además de toneladas de cafeína.

Índice general

1. INTRODUCCIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1 RECUERDO ANATÓMICO.....	19
2.2 CÁNCER DE RECTO	26
2.3 ESTUDIO POR IMAGEN DEL CÁNCER DE RECTO	35
2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL RECTO: SECUENCIAS Y HALLAZGOS	38
2.4.1 T2w y T2w de alta resolución.....	39
2.4.2 Secuencias potenciadas en difusión.....	43
2.4.3 Características del cáncer de recto en RM	47
3. ESTADO DEL ARTE	61
3.1 PROBLEMAS Y CONTROVERSIAS EN RM DE RECTO	61
3.2 CRITERIOS DE MALIGNIDAD DE LOS GANGLIOS REGIONALES.....	63
3.4 APLICACIONES DE LA DIFUSIÓN	68
3.4.1 Aplicabilidad en el trabajo rutinario: grado de experiencia.....	72
3.5 CONCLUSIONES ACTUALES	74
4. HIPÓTESIS	79
4.1 HIPÓTESIS	79
4.2 OBJETIVOS	79
5. MÉTODO	83
5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES	83
5.1.1 Criterios de inclusión	85
5.1.2 Criterios de exclusión	86
5.2 PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNÉTICA	86
5.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA Y ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.....	87

5.4 INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES	88
5.4.1 <i>Desglose de variables</i>	90
5.4.2 <i>Criterios de malignidad para las adenopatías (estadio N)</i>	91
5.4.3 <i>Criterios de malignidad para el tumor principal (estadio T)</i>	92
5.4.4 <i>Criterios de malignidad para adenopatías según nuevo consenso</i>	94
5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	95
6. RESULTADOS	103
6.1 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	103
6.2 VALORACIÓN DE ADENOPATÍAS (ESTADIO N)	106
6.3 VALORACIÓN DEL TUMOR PRINCIPAL (ESTADIO T).....	111
6.4 VALORACIÓN DEL ESTADIO LOCAL (ESTADIO TN)	116
6.5 COMPARACIÓN CON NUEVOS CRITERIOS DE CONSENSO.....	122
7. DISCUSIÓN	129
7.1 CAMBIOS EN LA DETECCIÓN DE GANGLIOS MALIGNOS (N)	129
7.2 CAMBIOS SEGÚN LOS DIFERENTES CRITERIOS DE MALIGNIDAD PARA GANGLIOS	132
7.3 CAMBIOS EN LA DETECCIÓN DE INFILTRACIÓN PERIRRECTAL (T)	138
7.4 CAMBIOS EN LA DETERMINACIÓN DEL ESTADIO LOCAL (TN).....	142
7.5 IMPACTO DE LA DWI SEGÚN LA EXPERIENCIA PREVIA	145
7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	148
7.7 APLICACIÓN PRÁCTICA DE LOS HALLAZGOS	151
7.8 PERSPECTIVAS PARA FUTUROS ESTUDIOS	152
8. CONCLUSIONES	157
9. BIBLIOGRAFÍA	161
10. EVIDENCIAS.....	185
ANEXO I: ARTÍCULO PUBLICADO, INCLUIDO EN JOURNAL CITATIONS REPORTS (JCR)	187
ANEXO II: ARTÍCULO PUBLICADO, INCLUIDO EN JOURNAL CITATIONS REPORTS (JCR)	196

Índice de tablas

<i>Tabla 2-1. Clasificación clínica TNM según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual (7ª ed.).....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 2-2. Clasificación anatomopatológica TNM según el AJCC staging manual (7ª ed.)</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 2-3. Factores de riesgo pronósticos y de recurrencia en cáncer rectal [58,59].....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 3-1. Nuevas recomendaciones (2017) para el estadiaje ganglionar de la Sociedad Europea de Radiología Gastrointestinal y Abdominal (ESGAR) [9].....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 5-1. Parámetros técnicos de las secuencias de RM incluidas en el protocolo.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabla 5-2. Variables analizadas en secuencias HRT2w.</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 5-3. Variables analizadas en secuencias DWI.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 5-4. Grado de acuerdo Kappa.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 6-1. Estirpe y grado de diferenciación de la muestra de casos.....</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 6-2. Estadio histopatológico del tumor principal (pT)</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 6-3. Estadio histopatológico ganglionar (pN).....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 6-4. Estadio histopatológico local (pTN).....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 6-5. Precisión diagnóstica para ganglios positivos/negativos (área bajo la curva ROC).....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 6-6. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para ganglios positivos/negativos</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 6-7. Tasas de sobre e infraestadiaje para ganglios positivos/negativos</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 6-8. Acuerdo intragrupo (Kappa de Fleiss) para ganglios positivos/negativos</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 6-9. Precisión diagnóstica para infiltración extramural por el tumor principal (área bajo la curva ROC).....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 6-10. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para infiltración extramural por el tumor principal</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 6-11. Tasas de sobre e infraestadiaje para infiltración extramural por el tumor principal</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 6-12. Acuerdo intragrupo (Kappa de Fleiss) para infiltración extramural por el tumor principal ..</i>	<i>114</i>

<i>Tabla 6-13. Precisión diagnóstica para el estadio local (área bajo la curva ROC).....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 6-14. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para el estadio local</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 6-15. Tasas de sobre e infraestadiaje para el estadio local</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 6-16. Acuerdo intragrupo (Kappa de Fleiss) para el estadio local</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 6-17. Resultados para la valoración de respuesta completa en estadiaje local (yTON0) tras tratamiento neoadyuvante por los radiólogos experimentados</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 6-18. Precisión diagnóstica para ganglios positivos/negativos según los diferentes criterios diagnósticos (área bajo la curva ROC).....</i>	<i>122</i>
<i>Tabla 6-19. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ganglios positivos/negativos según los diferentes criterios diagnósticos.....</i>	<i>123</i>
<i>Tabla 6-20. Tasas de sobre/infraestadiaje para ganglios positivos/negativos según los diferentes criterios diagnósticos.....</i>	<i>124</i>

Índice de figuras

<i>Figura 2-1. Anatomía masculina de recto y pelvis, corte sagital</i>	<i>20</i>
<i>Figura 2-2. Anatomía femenina de recto y pelvis, corte sagital</i>	<i>20</i>
<i>Figura 2-3. Anatomía del recto en RM (TSE T2w), corte sagital (A) y axial a nivel de recto medio (B).....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 2-4. Anatomía del recto, corte coronal.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2-5. Peritoneo y fascias adyacentes al recto, corte sagital.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 2-6. Anatomía de recto en resonancia magnética: reconstrucción coronal TSE T2w (A) y coronal respecto al canal anal SE T1w con saturación grasa tras administración de gadolinio intravenoso (B)....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 2-7. Cáncer de recto en imagen: Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética y Ecografía endorrectal.</i>	<i>36</i>
<i>Figura 2-8. Orientación de las secuencias HRT2w con respecto al eje longitudinal del tumor.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 2-9. Esquema de movimiento aleatorio de moléculas de agua en los tejidos.</i>	<i>44</i>
<i>Figura 2-10. Comportamiento de los valores b en DWI y ADC: tumor Vs. líquido.</i>	<i>46</i>
<i>Figura 2-11. Grados de infiltración mural por el tumor principal (T).....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 2-12. Adenocarcinoma mucinoso.</i>	<i>49</i>
<i>Figura 2-13. Reacción desmoplásica Vs. Infiltración tumoral.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 2-14. Tumor GIST rectal.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 2-15. Características de los ganglios perirrectales en RM de recto (T2w TSE).</i>	<i>51</i>
<i>Figura 2-16. Nódulo satélite.</i>	<i>52</i>
<i>Figura 2-17. Infiltración vascular extramural (EMVI).</i>	<i>54</i>
<i>Figura 2-18. Diferentes tipos de infiltración vascular extramural (EMVI).</i>	<i>54</i>
<i>Figura 2-19. Fibrosis post-tratamiento.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 2-20. Fibrosis en secuencias de difusión.</i>	<i>57</i>
<i>Figura 3-1. RM de control tras neoadyuvancia: ganglio sospechoso.</i>	<i>67</i>
<i>Figura 3-2. DWI post-QRT en ganglios e infiltración vascular extramural.</i>	<i>70</i>
<i>Figura 3-3. Ejemplo de beneficio de la difusión.</i>	<i>70</i>

<i>Figura 3-4. Ejemplo de limitación de la difusión.....</i>	<i>71</i>
<i>Figura 3-5. Discordancias T2w - DWI tras quimio-radioterapia.</i>	<i>72</i>
<i>Figura 5-1. Flujo de trabajo en la selección de pacientes.</i>	<i>84</i>
<i>Figura 6-1. Ilustración gráfica de las diferencias entre los resultados estadísticos de las dos revisiones del estadio N por cada grupo de radiólogos, mostrando la evolución positiva o negativa al añadir secuencias DWI.....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 6-2. Ilustración gráfica de las diferencias entre los resultados estadísticos de las dos revisiones del estadio T por cada grupo de radiólogos, mostrando la evolución positiva o negativa al añadir secuencias DWI.....</i>	<i>114</i>
<i>Figura 6-3. Ilustración gráfica de las diferencias entre los resultados estadísticos de las dos revisiones del estadio local por cada grupo de radiólogos, mostrando la evolución positiva o negativa al añadir secuencias DWI.....</i>	<i>120</i>
<i>Figura 6-4. Ilustración gráfica de los resultados estadísticos para las revisiones por cada grupo de radiólogos del estadio N según distintos criterios de malignidad (Morf + DWI – criterios morfológicos con uso añadido de secuencias potenciadas en difusión).</i>	<i>125</i>
<i>Figura 7-1. Superposición de la DWI en ganglios benigno y maligno.</i>	<i>130</i>
<i>Figura 7-2. Adenopatía en RM de control post-QRT.....</i>	<i>132</i>
<i>Figura 7-3. RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante, previa a la cirugía: desacuerdo entre criterios (I)</i>	<i>133</i>
<i>Figura 7-4. RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante, previa a la cirugía: desacuerdo entre criterios (II)</i>	<i>133</i>
<i>Figura 7-5. RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante: infraestadiaje.</i>	<i>138</i>
<i>Figura 7-6. Infiltración perirrectal Vs. reacción desmoplásica en DWI (I).....</i>	<i>141</i>
<i>Figura 7-7. Infiltración perirrectal Vs. reacción desmoplásica en DWI (II).....</i>	<i>141</i>

Abreviaturas y siglas

ADC – Coeficiente de difusión aparente

AUC – Área bajo la curva ROC

DWI – Secuencias potenciadas en difusión

ER – Radiólogos con experiencia previa en estadificación por RM del cáncer rectal

Espec – Especificidad

HRT2w – Secuencias de alta resolución potenciadas en T2

NER – Radiólogos sin experiencia previa en estadificación por RM del cáncer rectal

NPV – Valor predictivo negativo

PET – Tomografía por emisión de positrones

PPV – Valor predictivo positivo

QRT – Químio-radioterapia

RM – Resonancia magnética

ROC – *Receiver operating characteristic*

RR – Residentes de radiología

RVN – Razón de verosimilitud negativa

RVP – Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) positiva

Sens – Sensibilidad

T1w / T2w – secuencias potenciadas en T1 / T2

TC – Tomografía computarizada

Introducción

1

1. Introducción

Si bien el cáncer colorrectal representa uno de los procesos neoformativos más frecuentes y con mayor morbilidad en la actualidad, los avances en detección precoz, técnicas quirúrgicas y tratamiento han mejorado sus perspectivas [1–3]. Ello se hace particularmente evidente en el cáncer de recto, una de sus localizaciones más habituales: la alta efectividad de la quimio-radioterapia a dicho nivel y las nuevas técnicas quirúrgicas han incrementado espectacularmente la supervivencia [2,4–6]. Se ha llegado a plantear en algunos casos el uso de protocolos de vigilancia activa, sin resecciones agresivas [2,7].

Para la correcta toma de decisiones terapéuticas, una valoración precisa con pruebas de imagen se ha convertido en un paso esencial [1,8]. Si bien puede realizarse con varias técnicas, la resonancia magnética se ha destacado como la más útil a nivel local en la mayor parte de los casos [1,9]. Al igual que en el tratamiento, a lo largo de las últimas dos décadas la resonancia ha sufrido grandes avances que han cambiado los protocolos a seguir. Uno de ellos ha sido el desarrollo de secuencias de alta resolución potenciadas en T2, que permiten una gran definición de estructuras y mejor caracterización de tejidos; estas se han convertido en la secuencia central en la valoración del cáncer de recto [10,11]. Sin embargo, no son las únicas utilizadas.

Las secuencias potenciadas en difusión, basadas en la detección del movimiento de las moléculas de agua, empezaron a aplicarse hace aproximadamente 15 años en el cáncer rectal [12,13]. Se esperaba con ellas mejorar la precisión diagnóstica, sobre todo para adenopatías, que era insatisfactoria. Si bien los resultados iniciales fueron prometedores y demostraron cierta utilidad en algunos puntos, no llegaron a corresponderse con las expectativas previstas [14,15]. La aparición de las secuencias de alta resolución pudo ser un factor que afectó negativamente en su estudio. No obstante siguen en uso, con investigaciones principalmente orientadas a su potencial como secuencia funcional para detectar persistencia o recidiva tumoral [16–18].

En la actualidad, persiste cierta controversia con respecto a la utilidad real para el trabajo diario de las secuencias potenciadas en difusión en el cáncer rectal. Las guías clínicas no son uniformes en sus recomendaciones: en general se plantea su probable utilidad en los casos tratados con quimio-radioterapia, sin datos definitivos sobre los casos de estadificación primaria y con poca confianza en su capacidad con los ganglios perirrectales [9,15,19]. Sin embargo, en la literatura previa escasean los estudios comparativos de su efectividad con respecto a las secuencias T2 de alta resolución, más recientes [20,21]. Ello representa un problema para llegar a conclusiones, en tanto las secuencias de alta resolución son el eje diagnóstico de la resonancia hoy en día.

Otro factor a valorar es la experiencia previa. En cualquier técnica, médica o no, la práctica mejora los resultados esperados. Lógicamente, el estadiaje por resonancia no es una excepción. Existen estudios que han demostrado la utilidad de las secuencias de difusión en ciertos aspectos como la detección de ganglios (malignos o no) o la delimitación más exacta del tejido tumoral, a veces compleja por la fibrosis de tejidos

en pacientes tratados u otras alteraciones [9,15,22]. Sin embargo, la práctica totalidad de los estudios disponibles han sido realizados en centros de alto nivel con profesionales de amplia experiencia; ello no reflejaría una utilidad potencial de la difusión para profesionales con poco experimentados (lo más habitual en centros de menor tamaño) o en el comienzo de su curva de aprendizaje [23]. Existe la posibilidad de que, en esos casos, las secuencias de difusión marquen una diferencia beneficiosa en la exactitud del diagnóstico.

Teniendo en cuenta lo expuesto, en este trabajo se ha realizado un estudio comparativo sobre las variaciones en la precisión diagnóstica de la resonancia magnética para el estadiaje del cáncer de recto, secundarias al uso de las secuencias potenciadas en difusión añadido a las secuencias de alta resolución. Ello se llevó a cabo sobre diferentes parámetros que afectan al estadiaje, como la extensión del tumor principal o la detección de ganglios malignos. Así mismo, la evaluación se realizó no sólo en radiólogos con experiencia previa en el estadiaje del cáncer de recto, sino en radiólogos sin experiencia en dicho área y en residentes de radiología en la fase final de su aprendizaje.

2

Marco teórico

2. Marco teórico

2.1 Recuerdo anatómico

El recto corresponde a la última porción del tracto digestivo, con su extremo distal en el ano; se localiza en la pelvis, inmediatamente anterior al sacro y posterior a la vejiga, útero – vagina en mujeres y próstata en hombres (Figura 2-1, Figura 2-2). La localización de su límite superior, donde se une al sigma, es variable en función de ciertas consideraciones: desde el punto de vista endoscópico se sitúa a unos 15 cm de media en dirección craneal desde el ano; según consideraciones quirúrgicas, coincidiría aproximadamente con el promontorio o la reflexión peritoneal en su cara anterior; según referencias anatómicas, se encuentra a la altura de la tercera vértebra sacra [24,25]. Su longitud puede variar en función del paciente: en mujeres suele ser menor de 15 cm, mientras que en varones altos puede alcanzar 17-20 cm [25]. Habitualmente se divide en tres porciones (Figura 2-3): recto bajo (0 a 5 cm desde margen anal), medio (6 a 10 cm) y alto (11 a 15 cm); existen diferencias entre autores en dichas medidas, principalmente en cuanto a la longitud del recto bajo, que varía en un rango entre 5 y 10 cm [3,25,26].

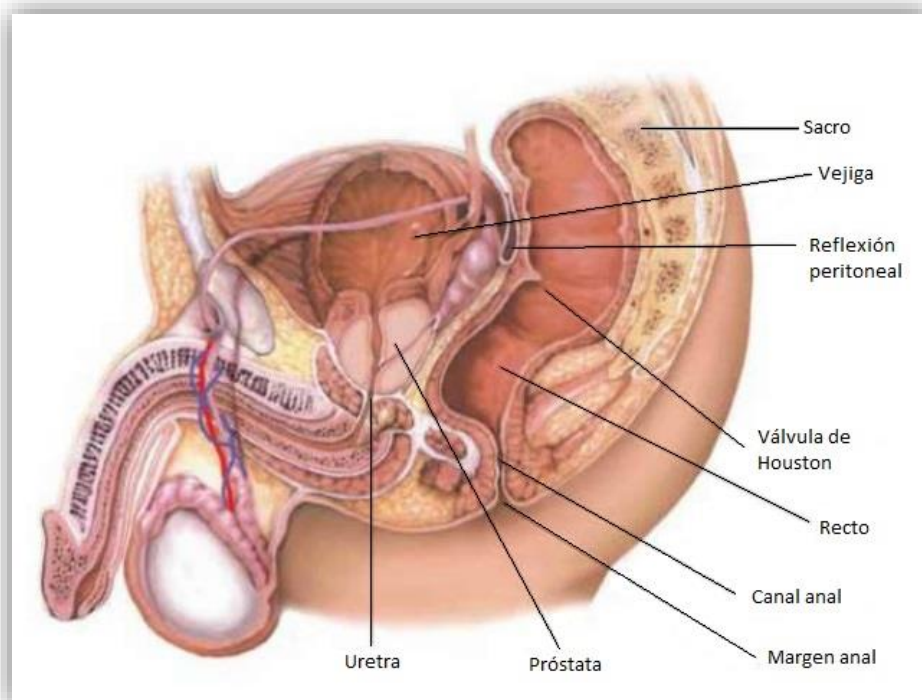


Figura 2-1. Anatomía masculina de recto y pelvis, corte sagital

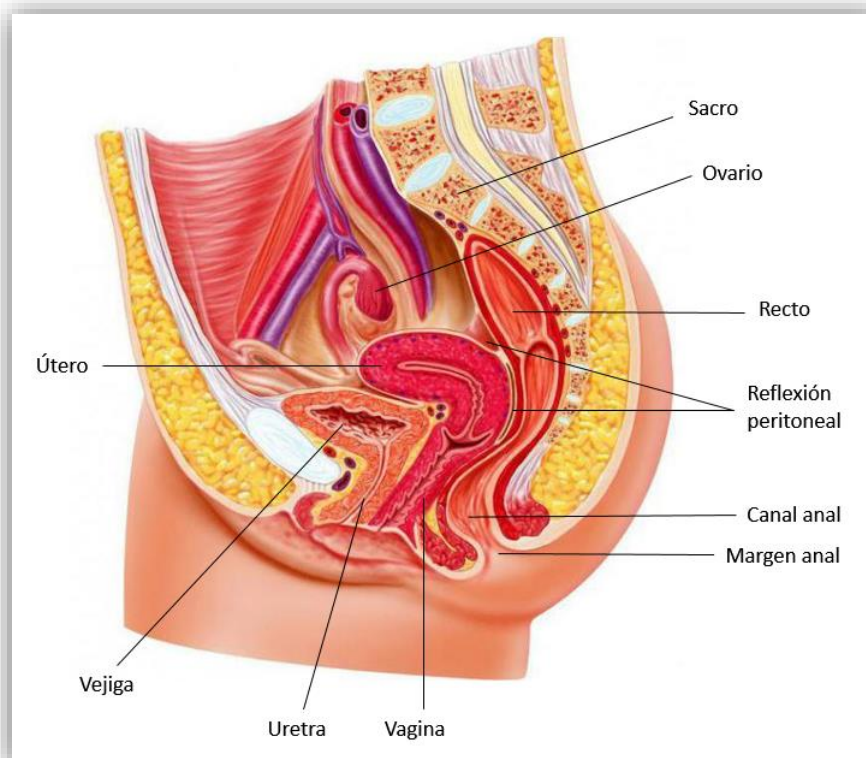


Figura 2-2. Anatomía femenina de recto y pelvis, corte sagital

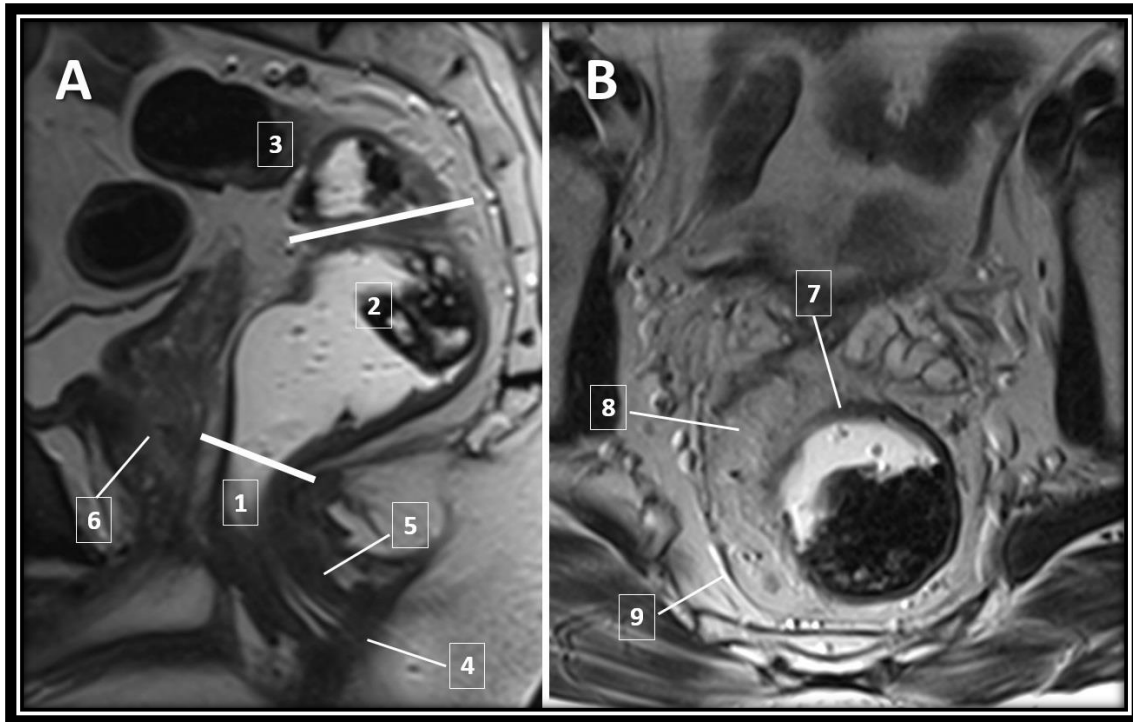


Figura 2-3. Anatomía del recto en RM (TSE T2w), corte sagital (A) y axial a nivel de recto medio (B).

1 - Recto bajo, 2 - recto medio, 3 - recto alto, 4 – margen anal, 5 – esfínter anal, 6 – próstata, 7 - pared rectal, 8 – grasa perirrectal, 9 – fascia mesorrectal

La pared rectal se compone de varias capas: mucosa (la más interna, en contacto con la luz intestinal) con un epitelio columnar simple; submucosa, con estructuras vasculares, linfáticas y nerviosas; muscular propia, con la capa muscular circular interna y longitudinal externa; y una última capa serosa (recto alto) o adventicia (medio y bajo) [3,27]. En recto medio y alto existen tres pliegues transversos a la luz de unos 12 mm de grosor, denominados válvulas de Houston (Figura 2-4) coincidiendo con las curvaturas laterales del recto medio-alto; su función es soportar el peso de la materia fecal [3,27]. Desde un punto de vista anatómico, el límite superior del recto se correspondería con el comienzo de las haustras, presentes en sigma y no en recto [25]. De forma anecdótica,

la presencia de divertículos o apéndices epiploicos sería indicativa de correspondencia con el sigma, ya que no se encuentran en el recto [25,28]. El límite inferior del recto lo constituye el margen anal, que corresponde a la zona de cambio del epitelio escamoso estratificado de la piel a una zona transicional con epitelio transicional o columnar estratificado (línea de Hilton) [27]. La línea dentada se encuentra aproximadamente 1,5 - 2 cm craneal a este, no visible en pruebas radiológicas [25]. En este punto se produce el cambio completo a mucosa con epitelio columnar simple, con la aparición de las columnas y criptas de Morgagni [27,28].

El peritoneo forma un repliegue entre la zona anterior del recto y la vejiga (en varones) o útero - vagina (en mujeres), la reflexión peritoneal, formando el fondo de saco rectovesical / rectouterino o de Douglas (Figura 2-1, Figura 2-2, Figura 2-5). Muestra una altura variable, especialmente en mujeres donde puede llegar a encontrarse hasta 5 cm del margen anal [3,25,29]. El recto presenta en su mayor parte una localización extraperitoneal, atravesando el recto alto al peritoneo en la cara posterior de la reflexión de forma oblicua. Por ello, las paredes anterior y lateral del recto alto y la cara anterior de recto medio se localizan intraperitoneales, mientras que la cara posterior del recto alto es extraperitoneal (Figura 2-5) [3,27].

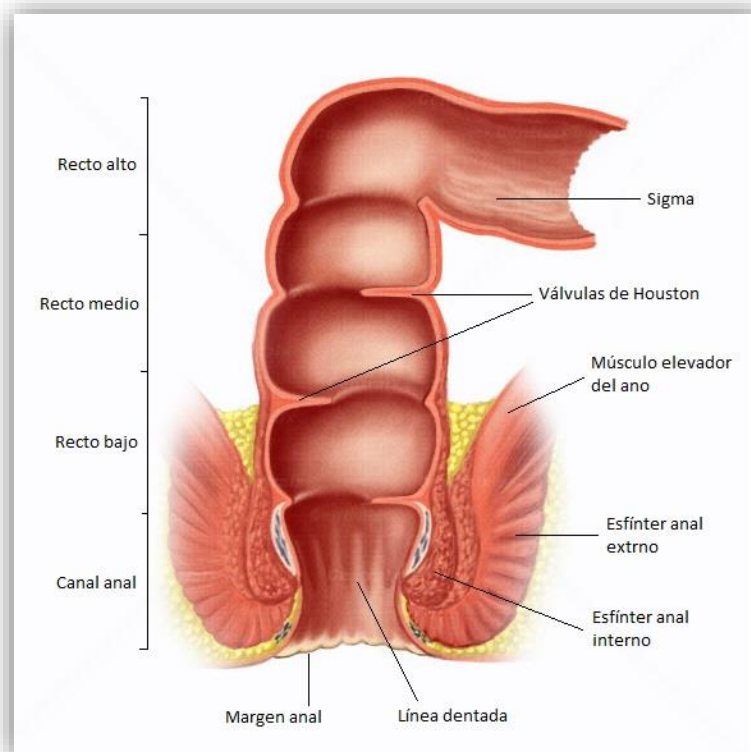


Figura 2-4. Anatomía del recto, corte coronal

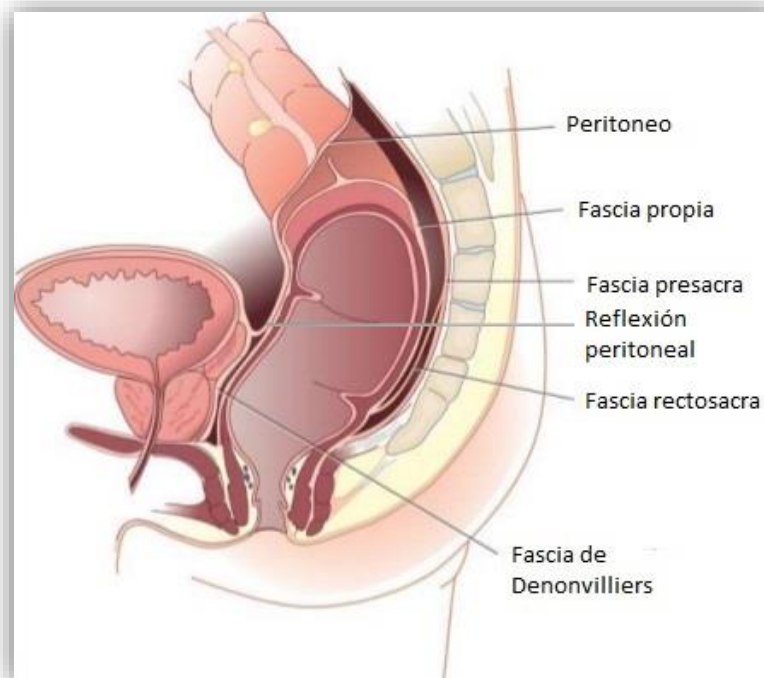


Figura 2-5. Peritoneo y fascias adyacentes al recto, corte sagital.

El canal anal (Figura 2-6) se encuentra en el recto bajo, extendiéndose desde un punto de vista quirúrgico unos 3-4 cm en varones y 2-3 cm en mujeres [25,27]. Lo limitan el margen anal en su zona caudal y el borde superior del músculo puborrectal y la inserción del músculo elevador en el recto en su zona craneal [3,25]. Está formado por dos esfínteres concéntricos con una lámina intermedia que constituye el espacio interesfinteriano, que contiene grasa, tejido areolar y la continuación de la capa muscular longitudinal de la muscular propia del recto [28,29]. El esfínter interno está formado por músculo liso, continuación de la capa circular interna de la muscular propia del recto; es responsable del 85% del tono del complejo esfinteriano. El esfínter externo, más largo, presenta músculo estriado con inserciones en el ligamento anococcígeo y en el diafragma urogenital; es responsable del 15% del tono del complejo y de la continencia voluntaria. Su mitad caudal la forma la continuación de las fibras musculares del músculo elevador del ano, que conforman el esfínter externo propiamente dicho; en su mitad superior estas se unen al músculo puborrectal, que presenta una morfología en U paralela al suelo de la pelvis con su porción cóncava rodeando al canal anal [3,25,27–30].

El músculo elevador del ano (Figura 2-6) actúa como un cabestrillo que da soporte a las estructuras pélvicas. Se extiende en dirección craneal en contigüidad con el margen superior del esfínter externo, con una morfología aproximadamente en embudo insertándose anteriormente en pubis y posteriormente en sacro. Divide dos espacios, el supraelevador y el infraelevador; en este último a su vez se encuentran la fosa isquiorrectal (de la que el elevador forma el techo) e isquioanal (lateral al canal anal), con contenido graso y estructuras neurovasculares [3,26,31].

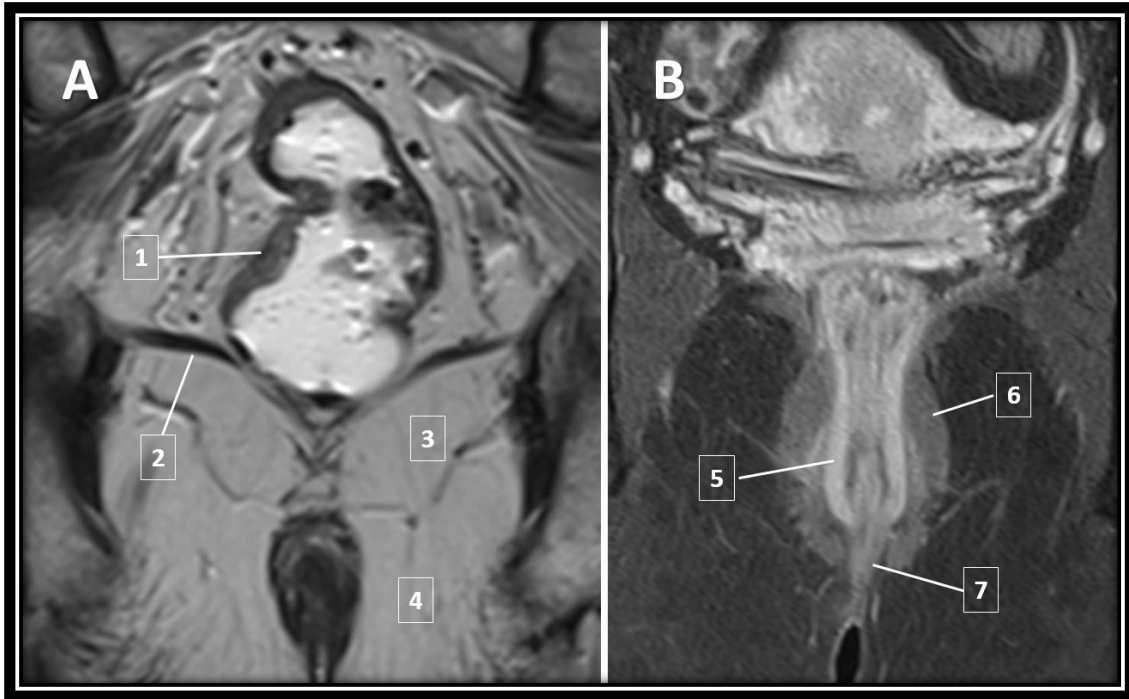


Figura 2-6. Anatomía de recto en resonancia magnética: reconstrucción coronal TSE T2w (A) y coronal respecto al canal anal SE T1w con saturación grasa tras administración de gadolinio intravenoso (B).

1 - Pared rectal, 2 - músculo elevador del ano, 3 - fosa isquiorrectal, 4 - fosa isquioanal, 5 - esfínter interno, 6 - esfínter externo, 7 - margen anal

El espacio supraelevador se subdivide en espacio perirrectal o mesorrectal (central) que contiene grasa y pararrectal (periférico) que contiene tejido conectivo [31]. Ambos se encuentran separados por una lámina fibrosa perteneciente a la fascia visceral pélvica que lo rodea posterior y lateralmente. Anteriormente esta se une a la fascia de Denonvilliers, que cubre dorsalmente la próstata y vesículas seminales. En conjunto forman la fascia mesorrectal [3,25,29]. En el espacio mesorrectal se encuentran estructuras vasculares, ganglios y grasa rodeando al recto, en menor medida en su zona anterior y caudal. La cuantía de grasa a este nivel se correlaciona con la proporción de grasa visceral, pero no con la edad ni el índice de masa corporal [25,26].

En cuanto a su vascularización, el recto está irrigado por tres arterias: rectal superior, media e inferior. La arteria rectal superior es una rama terminal de la arteria mesentérica inferior que se ramifica hasta aproximadamente 8 cm proximal al margen anal, desde donde conforma el plexo hemorroidal alcanzando recto inferior y canal anal. La arteria rectal media puede originarse de la arteria ilíaca interna o menos frecuentemente de la arteria pudenda, con un aporte arterial variable para el recto bajo. La arteria rectal inferior se origina en la arteria pudenda, con ramas hacia el canal anal. Las venas siguen una estructura similar, surgiendo de los plexos hemorroidal y perirrectal: la vena rectal superior (con mayor flujo) drena en la vena mesentérica inferior; la rectal media es tributaria de la vena ilíaca interna y la inferior en vena pudenda, drenando finalmente a vena cava inferior [27].

2.2 Cáncer de recto

El cáncer colorrectal es el tercero en frecuencia global, sólo detrás del cáncer de pulmón y mama, y el más frecuente de origen gastrointestinal; representa la segunda causa más frecuente de mortalidad secundaria a patología neoplásica, con una estimación aproximada de 50.500 casos en 2018 en Estados Unidos y una tasa anual de 4-10/100.000 en la Unión Europea [1–3,5]. Entre el 33 y el 42% de todos los cánceres colorrectales tienen su origen en la región rectal (el 30% de estos a menos de 6 cm del margen anal), con una estimación de más de 43.000 nuevos casos en Estados Unidos a lo largo de 2018; en la Unión Europea se ha descrito una incidencia anual aproximada de 125.000 casos, con más de 14.000 nuevos casos en Reino Unido en 2015 [1–3,32,33].

A pesar de ello, se ha observado una disminución en la incidencia (de 60,5 por cada 100.000 habitantes en 1976 a 46,4 en 2005), con una disminución aproximada del 2,9% anual entre 2005 y 2014, así como una disminución de casi el 50% en la mortalidad con respecto a su pico máximo histórico [4,34]. En las dos últimas décadas, la tasa de supervivencia en casos sin diseminación a distancia ha aumentado del 45,2 al 69,2% [5]. Ello se debe posiblemente a los avances en diagnóstico precoz, prevención y tratamiento [2]. Es ligeramente más frecuente en varones (3:2) [35]. Si bien la edad media de diagnóstico ronda los 70 años, se ha observado un aumento de causa desconocida en la incidencia de casos en pacientes menores de 50 años, que se prevé que continuará en los próximos años [1,36].

Hasta el 98% de los tumores de recto corresponden a adenocarcinomas [26]. La diferenciación mucinosa representa un subtipo de adenocarcinoma altamente infiltrante, con menor respuesta al tratamiento y peor pronóstico [37,38]. Se ha observado relación entre su aparición y dietas bajas en fibra y ricas en grasas y proteínas de origen animal, antecedentes familiares y de enfermedad inflamatoria intestinal [35]. Si bien pueden aparecer otras estirpes histológicas, son relativamente raras [26]:

- El linfoma rectal (1,3%) ha aumentado su incidencia secundariamente a una mayor aparición en la población HIV positiva [27,37].
- Los tumores mesenquimales incluyen varios tipos. Los más frecuentes son los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, menos del 1% de casos), dependientes de la muscular propia. Los leiomiomas y leiomiosarcomas son también tumores mesenquimales pero de muy baja frecuencia [27].

- El tumor carcinoide (0,1%) puede aparecer de forma infrecuente [37].
- Las metástasis en recto son más frecuentemente secundarias a invasión directa de tumores vecinos (próstata, útero, vagina o vejiga), marcadamente dificultada por la fascia de Denonvilliers. También es posible la diseminación hematógica y la linitis plástica [27,37].
- El carcinoma de células escamosas, originado en canal anal (línea dentada), con diferente estadiaje, tratamiento y pronóstico [35].

Los signos y síntomas más frecuentes son hematoquecia, dolor rectal o perineal, cambio en el hábito intestinal y tenesmo [35]. El diagnóstico inicial se basa en el tacto rectal y la rectoscopia / colonoscopia (valorando la posibilidad de otros focos sincrónicos de tumor), con toma de biopsias y confirmación histológica de malignidad [1,2,19]. Se acompaña de una valoración clínica y funcional de cara a la toma de decisiones terapéuticas, así como evaluación de antecedentes familiares, antígeno carcinoembrionario (CEA) y parámetros analíticos de función hepática, renal, etc. [1,2,35,39]. Es necesaria una cuidadosa valoración de la muestra en biopsias endoscópicas para determinar la presencia de invasión de la muscular, que limitaría el uso de técnicas menos agresivas [2].

La evaluación y estadiaje con pruebas de imagen juega un papel crítico en la toma de decisiones terapéuticas. Por un lado, para valorar la posibilidad de diseminación metastásica, habitualmente con tomografía computarizada (TC) toracoabdominal; otra posibilidad es la tomografía por emisión de positrones (PET), menos frecuente por su menor disponibilidad [1,2,8,19,39]. Por otra parte, para determinar el grado de

infiltración local en tumores localmente avanzados, habitualmente mediante ecografía transrectal o resonancia magnética pélvica [1,2,8,19,39]. La localización habitual de las metástasis varía en función de la porción afecta, debido a las características del drenaje venoso: hígado, vértebras dorsolumbares y ganglios periaórticos en recto medio/alto; hígado y pulmón en recto bajo [35].

Para el estadiaje se tienen en cuenta parámetros como el grado de extensión local, la afectación de ganglios regionales y de vísceras a distancia, según las recomendaciones del American Joint Committee on Cancer (Tabla 2-1 y Tabla 2-2) [40]. No obstante, en el caso del cáncer de recto existen ciertos factores a tener en cuenta que no se encuentran recogidos en el estadiaje TNM, pero de gran importancia como factores pronósticos y de supervivencia, por tanto con posible influencia en la toma de decisiones terapéuticas (Tabla 2-3):

- La extensión del tumor más allá de la pared se considera T3, al igual que en otras localizaciones, y ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de supervivencia [8]. Sin embargo, en el cáncer de recto las secuencias de alta resolución han permitido una subclasificación del estadio T3 basada en la profundidad de la invasión más allá de la muscular propia (T3a, < 1 mm / T3b, 1 - 5 mm / T3c, 6 - 15 mm / T3d, > 15 mm). Su valoración por RM es valiosa desde un punto de vista clínico y puede usarse en la evaluación histológica. Sin embargo, en la actualidad no está incorporada en el TNM [1,41].

Clasificación Clínica TNM (AJCC 7ª ed.) [40]

T—Tumor primario

TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: invasión de la lámina propia ^a
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados
T4	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras ^{b, c, d} y/o perfora el peritoneo visceral.
T4a	El tumor perfora el peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras

N—Ganglios linfáticos regionales

NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito(s) de tumor, es decir, satélites ^e , en la subserosa, o en tejido blando pericólico o perirrectal no peritonealizado sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

M—Metástasis a distancia

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas a un órgano (hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales) sin metástasis peritoneales
M1b	Metástasis en más de un órgano o en peritoneo

^a Tis incluye células cancerosas confinadas dentro de la lámina propia de la mucosa (intramucosa) sin extensión a través de la muscularis mucosa hacia la submucosa.

^b Infiltra hasta el peritoneo visceral para afectar la superficie.

^c La invasión directa en T4b incluye la invasión de otros órganos o segmentos colorrectales por medio de la serosa, confirmado en el examen microscópico, o para tumores en una ubicación retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras en virtud de una extensión más allá la muscular propia

^d Un tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, macroscópicamente, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay tumor presente en la adhesión, microscópicamente, la clasificación debe ser pT1-3, dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión mural.

^e Los depósitos tumorales (satélites) son pequeños nódulos macroscópicos o microscópicos de cáncer en el tejido adiposo pericólorrectal del área de drenaje linfático de un carcinoma primario, que son discontinuos del primario y sin evidencia histológica de ganglios linfáticos residuales o estructuras vasculares o neurales identificables. Si la pared de un vaso es identificable en H-E, Elastina u otras tinciones, debe clasificarse como invasión venosa (V1/2) o invasión linfática (L1). De manera similar, si son identificables estructuras neurales, la lesión debe clasificarse como invasión perineural (Pn1). La presencia de depósitos tumorales no cambia la categoría T del tumor primario, pero cambia el estadio ganglionar (N) a pN1c si todos los ganglios linfáticos regionales son negativos en el examen patológico.

H-E - hematoxilina eosina; UICC - Union for International Cancer Control; TNM - tumor, adenopatía, metástasis.

Tabla 2-1 Clasificación clínica TNM según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual (7ª ed.)

Clasificación Anatomopatológica TNM (AJCC 7ª ed.) [40]			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio II	T3, T4	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T	N1, N2	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estadio IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Estadio IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tabla 2-2. Clasificación anatomopatológica TNM según el AJCC staging manual (7ª ed.)

- La afectación de la fascia mesorrectal por el tumor (no recogida en el estadiaje TNM) pone en riesgo el margen de resección quirúrgico, lo que ha demostrado ser un factor de riesgo de recidiva local y disminución de supervivencia. Ha demostrado ser más crucial en la toma de decisiones que el estadio N [1]. La RM permite una precisión diagnóstica de hasta el 86% en la predicción de su infiltración [3,26,42]. Una distancia en RM de 1-2 mm de la fascia con respecto al foco tumoral más próximo se considera segura para descartar infiltración, habiendo demostrado una buena correlación histológica [2,3,43,44].
- La infiltración de estructuras vasculares extramurales, con una incidencia del 19 – 36%, ha probado ser un factor de riesgo independiente para la aparición de

recidiva local o a distancia, aparición de metástasis sincrónicas o metacrónicas, de afectación ganglionar y disminución de la supervivencia [8,45–53]. La afectación de vasos dentro de la pared rectal y su significado pronóstico no son bien conocidos en la práctica clínica actual [54]. Sin embargo, en pacientes con un estadio II (ganglios negativos) e infiltración vascular extramural se ha demostrado un pronóstico similar al de pacientes estadio III [55]. Se ha propuesto que émbolos malignos liberados desde vasos infiltrados pueden dar lugar a metástasis a distancia [47]. Por ello, aunque las guías clínicas no lo contemplan, algunos autores plantean el uso de tratamiento neoadyuvante en dichos casos o incluso la indicación de quimioterapia convencional, ya que la neoadyuvancia no tendría efecto sobre las micrometástasis ya existentes [55,56].

- La presencia de adenopatías malignas también representa un factor de riesgo independiente de recidiva local, aparición de metástasis a distancia y disminución de supervivencia [8,47]. Habitualmente aparecen de forma inicial en la grasa mesorrectal, aproximadamente a la altura del tumor, extendiéndose con posterioridad en dirección craneal (aproximadamente hasta 5 cm) y/o cadenas linfáticas tributarias [3,57]. Si bien en otras neoplasias el tamaño de la adenopatía en el eje corto es un criterio esencial en la valoración de malignidad, en el recto se mostró insuficiente por la frecuencia de malignidad en ganglios de pequeño tamaño (con un punto de corte 5 mm: sensibilidad 66%, especificidad 76%); se han propuesto diferentes criterios diagnósticos a seguir, aunque sigue siendo un tema a debate [9,26,32,39].

Factores de riesgo en el cáncer rectal	
Recurrencia	Pronóstico / supervivencia
Estadio T	Estadio T
Afectación de fascia mesorrectal	Afectación de fascia mesorrectal
Número de adenopatías	Estadio N
Extensión extracapsular	Infiltración vascular extramural
Nódulos satélites	
Grado de diferenciación histológica	
Infiltración vascular extramural	

Tabla 2-3. Factores de riesgo pronósticos y de recurrencia en cáncer rectal [58,59]

En cuanto al tratamiento, se recomienda la valoración individual de los casos mediante comités interdisciplinarios para la toma de decisiones [1,2,39]. En la actualidad, el tratamiento quirúrgico de elección es la resección mesorrectal completa, ya sea por vía anterior, laparoscópica o transanal [1,2,60]. Introducida a principios de los 80, esta técnica consiste en la resección en bloque del tumor con el segmento de recto afecto y la grasa y tejido linfático perirrectal, contenido por la fascia mesorrectal [6]. Ha demostrado una disminución en la tasa de recidiva local (del 32-35% al 4%), así como menor morbilidad secundaria y aumento de la supervivencia (hasta un 80% de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años) [6,60–62]. En el caso de tumores de recto bajo con afectación esfinteriana o fijación al suelo pélvico, puede ser necesaria la realización de una resección abdomino-perineal [3,61]. En casos muy seleccionados está recomendada la resección local transanal: tamaño menor a 3 cm, estadio bajo (T1, en ocasiones T2) sin signos de infiltración local, bien o moderadamente diferenciados y a menos de 8 cm del margen anal [1,2,63].

En neoplasias localmente avanzadas, con signos de extensión más allá de la pared (directo o ganglionar), se debe valorar el tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia previo a la cirugía (QRT) [2]. Su objetivo principal es disminuir la tasa de recidiva locorregional, donde ha demostrado en ensayos clínicos una reducción de aproximadamente el 50% con respecto al tratamiento postquirúrgico (6 y 13%, respectivamente), así como aumento de la supervivencia; por otra parte, puede disminuir la agresividad, facilitar la resecabilidad y ayudar a mantener la función esfinteriana en neoplasias de recto bajo, permitiendo en ocasiones técnicas quirúrgicas con mayor preservación anatómica [2,61,64–66].

Sin embargo, tanto la cirugía como la QRT no están exentas de complicaciones secundarias a medio y largo plazo: dolor crónico, proctitis, fístulas, incontinencia, disfunción urogenital, fracturas patológicas e incluso la posibilidad de aparición de un segundo tumor en el área radiada [1,67,68]. Por ello, y ante la posibilidad de sobreestadiaje, en general se recomienda la neoadyuvancia a partir de un estadio II, optando por el tratamiento adyuvante postquirúrgico en estadios iniciales bajos que aumentan tras la valoración histológica o con márgenes quirúrgicos positivos; a diferencia del anterior, este se orienta más hacia la prevención de diseminación metastásica [1,2]. Algunos autores sugieren que, gracias a la estratificación de la invasión perirrectal por RM, en tumores T3 con infiltración superficial milimétrica no sería necesaria la QRT [69–71].

Últimamente, la demostración de casos de respuesta completa histológica en pacientes tras el tratamiento neoadyuvante ha generado cierta polémica [64,72]. La cirugía mayor no está exenta de complicaciones, con un 2 – 3% de mortalidad perioperatoria y una

tasa de complicaciones del 20 – 30% [73]. Se ha planteado la posibilidad de usar protocolos de vigilancia activa en casos escogidos que muestren respuesta completa en pruebas de imagen tras el tratamiento, aunque sigue siendo un tema a debate, con varios ensayos clínicos en marcha; en cualquier caso, sería una opción viable sólo en determinados centros y con un seguimiento evolutivo estrecho [2,7,9,74].

2.3 Estudio por imagen del cáncer de recto

Clásicamente, el papel de las pruebas de imagen en la valoración de las alteraciones anorrectales era muy limitado. El desarrollo que han sufrido globalmente en los últimos años ha aumentado la accesibilidad y precisión diagnóstica de los estudios. En el cáncer rectal existe acuerdo en que la prueba diagnóstica de elección es la visualización directa por colonoscopia, asociada a un estudio de extensión de la enfermedad mediante Tomografía Computarizada [1,2,8,19]. El estadiaje locorregional, sin embargo, presenta varios factores a considerar.

En general, el estudio de la pelvis en el cáncer de recto puede realizarse mediante tomografía computarizada, ecografía transrectal o RM; se dispone de varios estudios comparativos sobre la efectividad de las tres técnicas [75,76]. Existe acuerdo en la utilidad de la tomografía para la detección de metástasis a distancia, pero su baja resolución la hace poco recomendable para la valoración local (Figura 2-7) [75,77]. Con respecto a otras técnicas, evidenció hace años una menor precisión diagnóstica en la evaluación de adenopatías e infiltración de la fascia mesorrectal (56 - 89% para el estadio T y 56 – 84% para el N) [2,58,75].

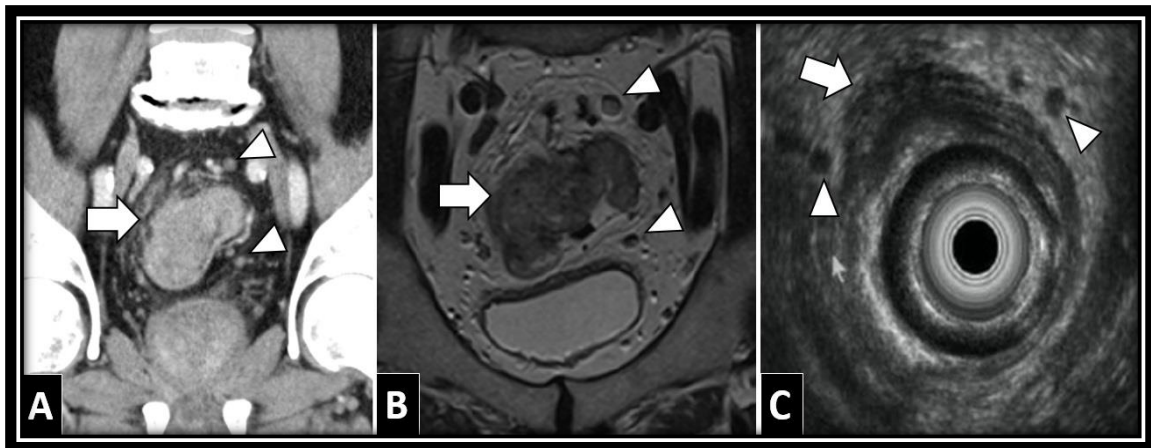


Figura 2-7. Cáncer de recto en imagen: Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética y Ecografía endorrectal.

Imagen de TC con contraste intravenoso (A) y RM de pelvis T2w TSE (B) del mismo paciente, ambas con cortes coronales. Si bien en ambos es posible apreciar una neoplasia intraluminal en recto alto (flecha) y ganglios en la grasa adyacente (puntas de flecha), la RM aporta una definición superior de las características de la masa, grado de infiltración de la grasa adyacente y alteraciones en los ganglios que sugieran malignidad. En la Ecografía endorrectal (C) de otro paciente puede apreciarse la excelente definición superficial, pero con pérdida de resolución progresiva en profundidad.

Con la ecografía transrectal se han documentado sensibilidades y especificidades de hasta el 81% - 96% y 91% - 98%, respectivamente, para el tumor principal (T); sus mejores resultados corresponden a la diferenciación de estadios bajos (T1 - T2), donde puede precisar lesiones limitadas a la mucosa o submucosa con elevada precisión diagnóstica, lo que ofrece la posibilidad de resección local [9,19,78,79]. Sin embargo, su eficacia se ve dificultada por la limitada resolución en profundidad de la técnica y campo de visión: la valoración sería problemática en tumores estenosantes, voluminosos o localizados en recto alto, dificultada por la disminución en el calibre de la luz o el dolor por la manipulación; también en la valoración de los ganglios linfáticos más profundos o la fascia mesorectal [8,19,80–84]. Datos más recientes han reflejado menor precisión en el estadiaje por ecografía transrectal, llegando a recomendarse sólo en los casos

donde la RM esté contraindicada (por ejemplo, presencia de marcapasos o implantes metálicos no RM-compatibles) [2,85,86].

Desde el comienzo de su aplicación en 1986, la RM ha demostrado grandes ventajas en la valoración del cáncer de recto [87]. Permite un magnífico contraste entre tejidos blandos y estudio multiplanar, que facilitan el estudio de la anatomía y la caracterización de las lesiones; la posibilidad de estudiar la pelvis completa ayuda a valorar por completo la afectación de estructuras vecinas; el uso de antenas de superficie evita los problemas de la manipulación endorrectal, lesiones altas u obstructivas; por último, la ausencia de radiación o efectos secundarios conocidos (sin necesidad de usar contrastes intravenosos) resulta beneficiosa, especialmente en pacientes con antecedentes de nefropatía o a los que se realizará repetidamente estudios de imagen [3,37].

En general, en el cáncer de recto las guías clínicas recomiendan el uso de la RM dada su capacidad para valorar la infiltración adyacente y las posibles adenopatías con buenos resultados; además, aporta una elevada precisión diagnóstica para la afectación de la fascia mesorrectal, en menor medida para la infiltración vascular extramural, datos que si bien no tienen implicaciones en el estadiaje constituyen importantes factores de riesgo de recidiva local y a distancia [1,2,8,19,39,58,82]. En estos últimos, la RM se ha evidenciado más precisa que la ecografía endorrectal [1,9,24]. Además, en pacientes con QRT previa permite diferenciar entre focos de persistencia tumoral y cambios secundarios al tratamiento, algo complejo con ecografía transrectal; si bien muestra una correlación histológica aceptable, se ve limitada sobre todo por los cambios secundarios al tratamiento, que condicionan un mayor sobreestadiaje [22,23,25,58,88,89]. Actualmente, la RM se considera el estudio de primera elección, salvo por la

diferenciación de lesiones con infiltración superficial o contraindicación específica [1,2,8,9,19,58].

Existen en la literatura referencias a buenos resultados con otras técnicas alternativas, pero aún no se recomiendan para el uso rutinario o simplemente no están disponibles en el mercado: por ejemplo la RM con contraste dinámico, el PET o el uso de contrastes específicos en RM como las partículas superparamagnéticas de óxido de hierro ultra-pequeñas (USPIO) y el gadofosveset [24,90–94]. El uso del PET puede plantearse como opción en casos de existir factores de alta sospecha de metástasis a distancia o elevación del antígeno carcinoembrionario [1].

2.4 Resonancia magnética en el recto: secuencias y hallazgos

Los estudios de recto se pueden realizar de forma rutinaria con aparatos de RM de 1,5 a 3 Tesla (T), con una duración aproximada de entre 30 y 45 minutos; si bien es posible su realización con 1T, no es recomendable [3,82]. Se recomienda el uso de antenas body de superficie de entre 8 y 32 canales, que aportan una buena resolución de estructuras. Si bien las antenas endorrectales permiten mayor resolución adyacente y mejor diferenciación de las capas de la pared rectal, presenta varios inconvenientes que hacen poco recomendable su uso: elevado precio, molestias asociadas a la introducción, pérdida de resolución al aumentar la profundidad, dificultad para valorar recto alto o porciones distales a lesiones estenosantes [3,30,32,82,84].

El estudio se realiza con el paciente en posición supina; es posible la administración

previa de un enema de limpieza, aunque hay autores que no lo consideran necesario [3,26,30,32,84]. Existe cierta controversia sobre la conveniencia de administrar contraste intrarrectal en estudios orientados a la búsqueda de neoplasia. Algunos autores lo contraindican, mientras que otros recomiendan la introducción vía rectal de 50 - 100 cc de gel ecográfico (contraste positivo) o de sulfato de bario diluido mezclado con moléculas de hierro (contraste negativo por sus características magnéticas) [3,9,22,29,82]. Las reservas se deben a la posibilidad de sobreestadificación de los tumores: la compresión de la grasa perirrectal secundaria al contenido podría inducir a falsos positivos en cuanto a la infiltración de la fascia mesorrectal, al aumentar la proximidad del tumor, y dificultar la valoración de las adenopatías [22,29,82]. Asimismo existe controversia en cuanto a la necesidad de administrar espasmolíticos durante el estudio (glucagón o butilescopolamina, dependiendo del centro y del paciente); se defiende su utilidad para prevenir artefactos secundarios al movimiento de asas intestinales, sobre todo en secuencias sagitales y al usar equipos de 3T, más sensibles a dichos artefactos [3,9,22,29,82].

2.4.1 T2w y T2w de alta resolución

Inicialmente se realizan tres secuencias de localización de escasa duración en dirección axial, coronal y sagital a la pelvis, abarcando desde crestas ilíacas a sínfisis púbica, sobre las que se basa la angulación y campo del resto del estudio. Para ello se usan secuencias *Turbo Spin-Echo* o *Fast Spin-Echo* potenciadas en T2 (T2w) con un grosor de 5-6 mm, que permiten una buena diferenciación de estructuras y un gran contraste respecto al

líquido y tejido fibroso [3,25,30,84]. Las secuencias posteriores se adquieren con una amplitud de campo (*field of view*) más reducida y centrado en la porción patológica del recto y / o canal anal [3].

Las secuencias potenciadas en T2 de alta resolución (HRT2w), desarrolladas hace aproximadamente 20 años, se consideran hoy en día las secuencias centrales para la valoración y estadiaje del cáncer de recto por RM [10,11,20,95]. Permiten una buena diferenciación de las distintas capas de la pared rectal: desde la luz a la periferia, una primera lámina hiperintensa correspondiente a la mucosa y submucosa (no diferenciables mediante RM salvo en algunos estudios con aparatos de 3T o mayor potencia); una segunda capa hipointensa correspondiente a la muscular propia; la grasa perirrectal que los rodea se muestra hiperintensa, y por último una nueva lámina fina hipointensa periférica en relación con la fascia mesorrectal [3,24,26]. En el canal anal, los músculos esfinterianos se muestran hipointensos, más marcadamente en el caso del esfínter externo, con una lámina intermedia hiperintensa que corresponde a la grasa del espacio interesfinteriano [3].

Las secuencias HRT2w se efectúan con cortes más finos (3 mm o menos de separación) y mayor detalle, orientadas en base al eje longitudinal del segmento afecto por el tumor (es decir, la teórica luz a ese nivel). Con respecto a dicho eje se realizarán proyecciones axiales (perpendiculares a la pared del segmento afecto), coronales y sagitales, aunque en lesiones largas o tortuosas es posible realizar adquisiciones respecto a varios ejes (Figura 2-8) [3,9,22]. Los cortes axiales facilitan la detección de infiltración de la grasa o de la fascia mesorrectal; los cortes coronales muestran su relación con el canal anal, y los sagitales su extensión y relación con estructuras pélvicas o reflexión peritoneal

[9,24]. En tumores que afecten a recto bajo, una secuencia en proyección semicoronal (paralela al eje del canal anal y perpendicular al suelo pélvico) será de gran ayuda para valorar la afectación del complejo esfinteriano, que puede afectar al estadiaje y abordaje quirúrgico; dada la proximidad entre fascias y estructuras a ese nivel y la influencia de la extensión en la elección de la técnica quirúrgica apropiada, una angulación precisa es esencial [9,24,25,63].

Las secuencias *Fast Spin-Echo* potenciadas en T1 (T1w) no han demostrado un claro beneficio en el diagnóstico del cáncer de recto, por lo que no se recomienda su uso [3,9,24–26,82]. Puntualmente pueden ayudar a diferenciar zonas de contenido mucinoso o hemático [26]. Las zonas de fibrosis residual al tratamiento QRT serán hipointensas tanto en T1w como en T2w [30]. Algunos autores recomiendan el uso de secuencias T1w tras administración de contraste intravenoso, que podría facilitar la detección de focos de infiltración tumoral o la afectación vascular, pero no se ha demostrado una clara utilidad [96–99].

Las secuencias T2w tridimensionales permiten la adquisición de un volumen para un reformateo multiplanar posterior que puede ayudar en la interpretación del estudio en algunos casos; no obstante, no existen claras evidencias que apoyen su uso [29,63,100]. La aplicación de saturación grasa para eliminar su señal o las secuencias STIR (*Short Tau Inversion Recovery*) tampoco suelen usarse en el estudio del cáncer de recto, aunque pueden tener un papel en procesos inflamatorios asociados [9,24,26,82].

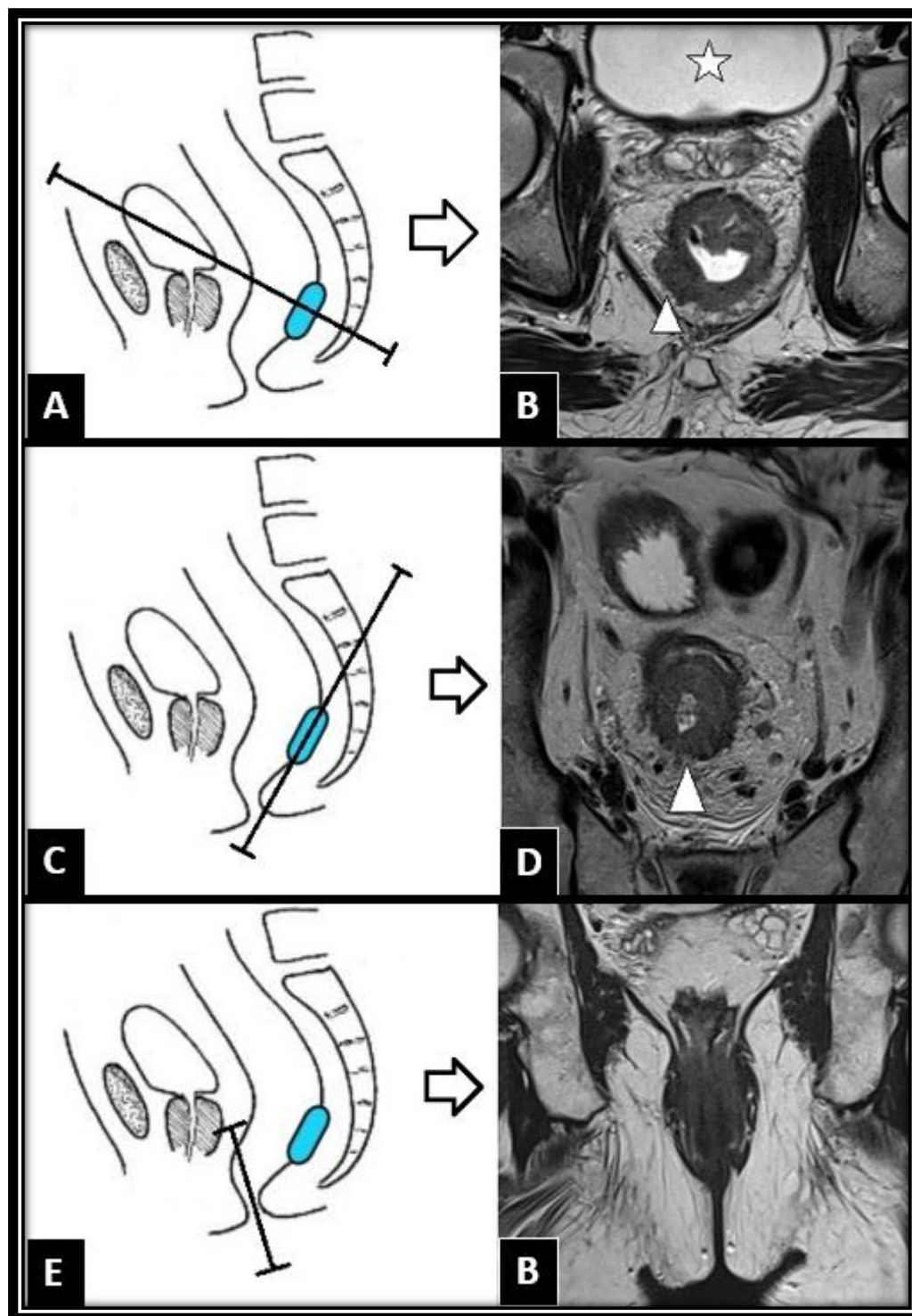


Figura 2-8. Orientación de las secuencias HRT2w con respecto al eje longitudinal del tumor

Representación esquemática del plano de corte sobre la imagen en sagital de la pelvis (izquierda) y ejemplo de la imagen resultante en RM (derecha): corte axial al eje del tumor (A y B), coronal al eje del tumor (C y D) y coronal al canal anal (E y F), este último sólo realizado en tumores de recto bajo con posible infiltración esfinteriana

* Óvalo azul en esquema – teórico tumor; punta de flecha - tumor; estrella – vejiga)

2.4.2 Secuencias potenciadas en difusión

En un medio líquido sin limitaciones, las moléculas de agua experimentan cambios de velocidad cada vez que una molécula colisiona con otra, tanto en magnitud como en dirección, lo que determina un movimiento incoherente llamado movimiento browniano [101,102]. Las secuencias potenciadas en difusión (DWI) permiten representar gráficamente el grado de desplazamiento aleatorio de los protones del agua dentro de un tejido y sus diferencias en un intervalo de tiempo específico [101,102]. Ello puede aportar datos interesantes acerca de las propiedades biofísicas del mismo, tales como microestructura, densidad y organización celular, sin necesidad de pruebas invasivas [102,103].

El movimiento en el interior de un tejido orgánico no es totalmente aleatorio, ya que lo limitan los distintos compartimentos tisulares, membranas y organelas celulares. Por ello, la densidad celular y el estado de las membranas celulares son elementos clave en el grado de limitación (o restricción) del movimiento de las moléculas de agua [14,102]. La velocidad de difusión es diferente en el espacio intracelular y extracelular: en el intracelular es más lenta, debido a la mayor cantidad de barreras físicas, mientras que en el extracelular es mayor [104]. En consecuencia, la difusión de las moléculas de agua estará en relación con la proporción de ambos espacios (Figura 2-9) [104]. Zonas de alta densidad celular, como focos de infiltración por tumores hiper celulares o abscesos, condicionan limitaciones al movimiento libre de las moléculas o *restricción a la difusión*; en cambio, áreas de baja densidad celular (quistes simples, vísceras huecas, conductos) o con alteraciones de la membrana (necrosis) permiten mayor movilidad o *ausencia de restricción* [14,102,105].

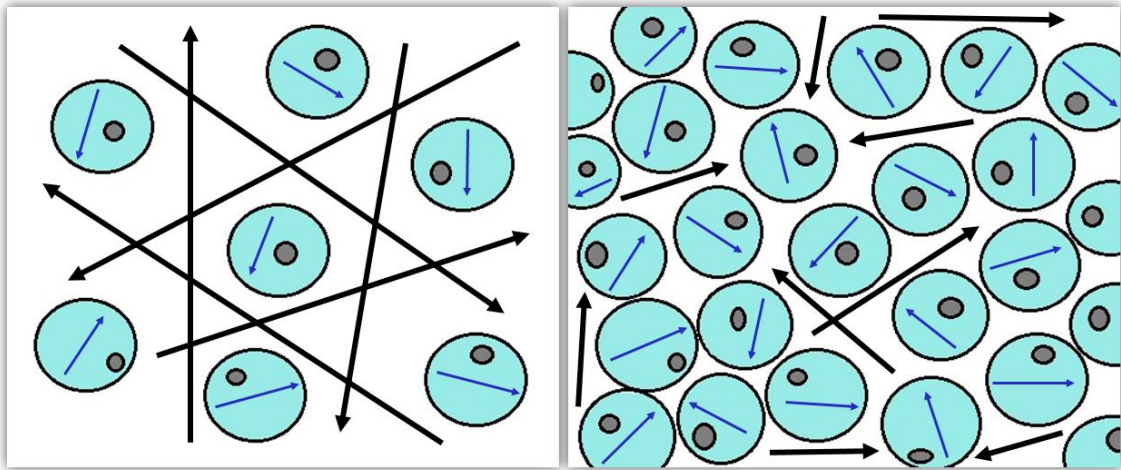


Figura 2-9. Esquema de movimiento aleatorio de moléculas de agua en los tejidos.

El predominio del espacio extracelular (derecha) permite un mayor grado de movimiento aleatorio. En casos en que este disminuye, por ejemplo zonas de alta celularidad (izquierda) el movimiento se ve restringido.

La DWI se basa en secuencias *Spin-Echo* T2w [101]. En ellas se puede cambiar la magnitud del valor b , que depende de la amplitud, de la duración del gradiente y del intervalo de tiempo entre la aplicación de los gradientes; la sensibilidad a la difusión del agua varía de acuerdo con el valor b utilizado [101,102]. Suelen adquirirse dos o tres valores b , incluyendo uno bajo (0 - 50 s/mm², sin ponderación en difusión) y uno más alto (800-1000 s/mm²), limitados por la potencia del equipo; no se recomienda el uso de un valor b máximo menor de 800 [9,101,102]. Por cada valor b se obtiene una serie de imágenes, habitualmente representada en escala de grises (Figura 2-10). Las imágenes adquiridas con valores bajos presentan una buena relación señal/ruido pero poca ponderación de la difusión, mientras que con b alto aumenta la ponderación de la difusión pero con mayor distorsión de la imagen [101].

El objetivo de las imágenes de DWI es la valoración cualitativa (visual); sin embargo, existe un segundo componente que permite el análisis cuantitativo: el coeficiente de

difusión aparente o mapa ADC, que representa una medida de la difusión a lo largo del tiempo [15,102]. Se basa en un cálculo matemático realizado automáticamente por el equipo: logaritmo negativo del radio de un mínimo de dos sets de imágenes adquiridas, relacionando aquellas obtenidas sin la aplicación de un gradiente de difusión ($b=0$ s/mm²) con las adquiridas luego del empleo del gradiente de difusión (por ejemplo, $b=400$, 800 o 1000 s/mm²) [101,102,106]. Suele representarse como una imagen en escala de grises que refleja las diferencias de difusión de las moléculas de agua en un sector determinado (Figura 2-10), donde puede seleccionarse un área de interés para medir el promedio en mm²/s [102].

En cuanto a la interpretación de las imágenes, su contraste depende del grado de movimiento de las moléculas de agua en un tejido, diferente en función de la restricción como se ilustra en la Figura 2-10. Áreas de movimiento libre muestran hiperintensidad en valores b bajos, con pérdida de intensidad a medida que aumentan, y tonos gris claro o intensos en mapa ADC [14,101,102]. Zonas de alta celularidad, normales (cerebro, tejido linfático, mucosa intestinal) o patológicas (tumor, absceso), limitan el movimiento libre de las moléculas, por lo que muestran persistencia de la hiperintensidad hasta valores b altos con supresión de la señal de fondo; ello sugiere restricción a la difusión, aunque requiere del análisis del mapa ADC, donde mostrarán un color gris oscuro [12,14,101,102,105]. No obstante, la interpretación puede ser compleja ya que la presencia de fibrosis, necrosis, neovascularización o hemorragia pueden modificar las propiedades de difusión de las moléculas de agua [15].

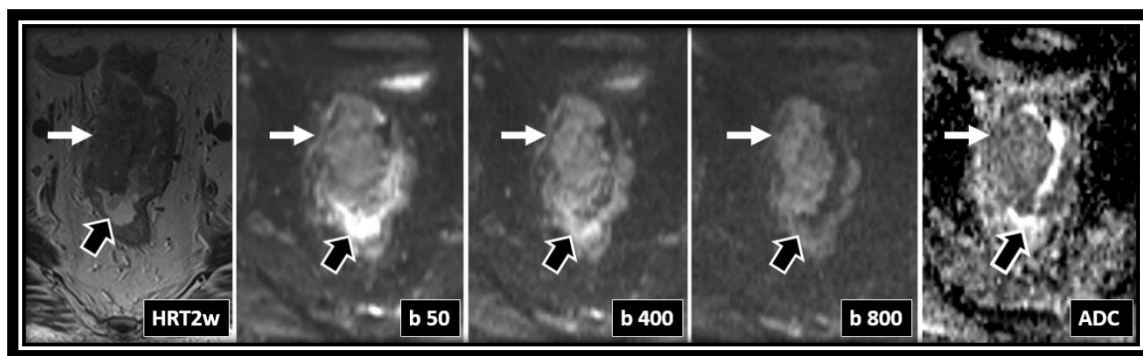


Figura 2-10. Comportamiento de los valores b en DWI y ADC: tumor Vs. líquido.

RM de pelvis, cortes axiales. En la secuencia HRT2w (izquierda) puede observarse una masa intraluminal (flecha blanca) discretamente heterogénea, con hiperintensidad periférica en la luz rectal que se mantiene permeable correspondiente al gel administrado vía rectal para la prueba (flecha negra). Puede observarse que en las secuencias DWI (centro) la masa mantiene una moderada hiperintensidad hasta valores b elevados, con hipointensidad en mapa ADC (derecha), compatibles con restricción a la difusión. Sin embargo, el gel intraluminal pierde señal a medida que aumenta el valor b y se muestra hiperintenso en ADC (ausencia de restricción).

A pesar de su utilidad, la DWI presenta serias limitaciones: la baja señal/ruido de los valores altos causa una mala definición de la imagen; tiene una alta sensibilidad a los artefactos de susceptibilidad magnética (diferencia de campo magnético en la interfase de tejidos diferentes), respiratorios y de pulsatilidad; además, los valores del mapa ADC pueden variar a causa de los diferentes equipos, valores de b usados, observadores o por causas biológicas, disminuyendo su aplicabilidad [14,101,102,107].

Su uso inicial se centró hace más de dos décadas en la neurorradiología, donde demostró gran utilidad en procesos isquémicos y neoplásicos [108,109]. Posteriormente su investigación se extendió a otras zonas; sin embargo, los artefactos secundarios al movimiento respiratorio y peristaltismo, flujo sanguíneo y de susceptibilidad química impedían su aplicación en el abdomen [13,110]. El desarrollo de nuevas secuencias de adquisición paralela hace aproximadamente 15 años permitió disminuir su duración y al mismo tiempo la severidad de los artefactos; gracias a ello pudo comenzarse a valorar

su posible utilidad en procesos inflamatorios y neoformativos abdominales, con excelentes resultados iniciales [12,13].

En la actualidad, su utilidad en el cáncer de recto sigue a debate, a lo que hará referencia más ampliamente en el apartado 3.4 *Aplicaciones de la difusión*. Por norma general, se recomienda su uso en la valoración del cáncer de recto tras tratamiento QRT, ya que parece aumentar la sensibilidad para focos residuales y la diferenciación respecto a las áreas de fibrosis; sin embargo no existe suficiente evidencia científica que apoye su utilidad en el estadiaje primario [9,15,19,22,82].

2.4.3 Características del cáncer de recto en RM

El adenocarcinoma de recto suele presentarse como una masa, pólipo o zona de engrosamiento mural variable (grosor mural normal ≤ 3 mm), mínimamente hiperintenso en secuencias T2w con respecto a la capa muscular propia y moderadamente hipointensos respecto a la submucosa y grasa perirrectal (Figura 2-11); en DWI muestra restricción a la difusión, con hiperintensidad en valores de b altos e hipointensidad en ADC que puede ayudar a su detección (Figura 2-12) [3,26,105,111]. En casos con diferenciación mucinosa, dicho contenido se apreciará como focos de tamaño variable con marcada hiperintensidad (mayor que la de la submucosa) en T2w, así como en DWI aunque sin hipointensidad en ADC (Figura 2-12) [37].

La invasión de la grasa perirrectal en estadios T3 o superiores se aprecia como zonas de mala delimitación del límite entre el borde externo de la pared y la grasa, con

lobulaciones proyectándose hacia ella [26]. Debe diferenciarse de la reacción desmoplásica, que constituye una reacción inflamatoria benigna del tejido adyacente al tumor y no está en relación con infiltración neoplásica (Figura 2-13); se muestra como estructuras lineales hipointensas en T2w extendiéndose desde la pared afecta hacia la grasa perirrectal [3,9]. La distinción entre ambas puede ser compleja [23,88,89]. Al aplicar un patrón nodular como criterio de sospecha, se ha descrito un aumento del valor predictivo positivo para infiltración con respecto al patrón espiculado (98% y 65%, respectivamente) [97].

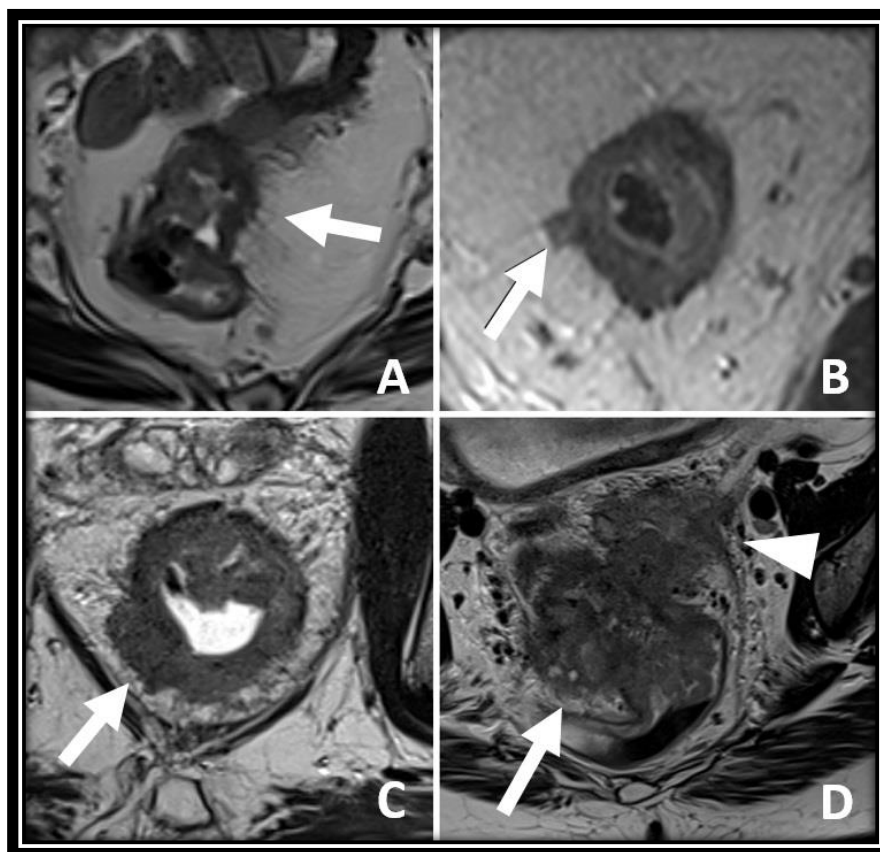


Figura 2-11. Grados de infiltración mural por el tumor principal (T).

RM de recto en diferentes pacientes, TSE axial T2w (flecha blanca – tumor). A) Engrosamiento mural sin infiltración de la grasa, (estadio T2); la trabeculación fina adyacente corresponde a reacción desmoplásica. B) Lobulación milimétrica del tumor hacia la grasa adyacente, representando una infiltración leve (estadio T3 superficial). C) Infiltración mayor de la grasa, con proximidad a la fascia mesorrectal pero sin afectarla (estadio T3 profundo). D) Marcada infiltración de la grasa perirrectal, fascia mesorrectal y reflexión peritoneal (punta de flecha) en su zona anterolateral derecha (estadio T4a).

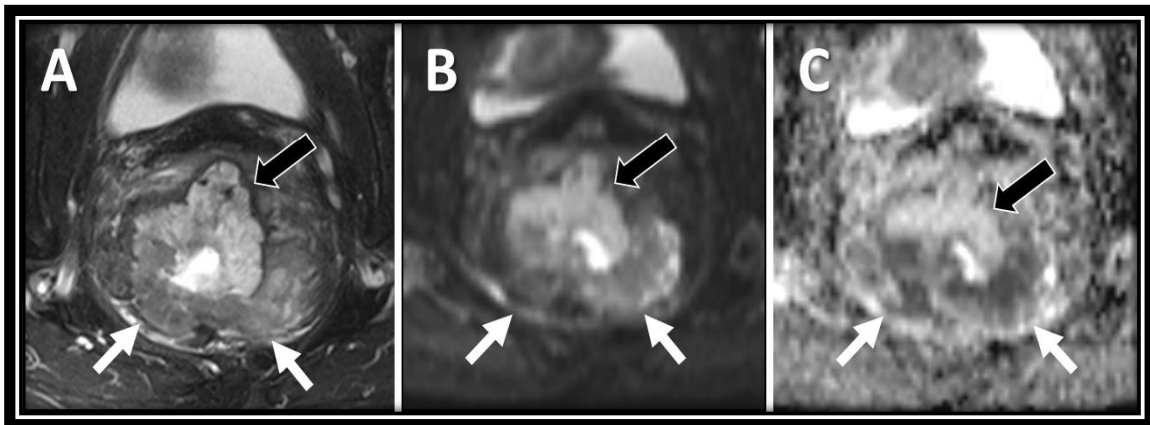


Figura 2-12. Adenocarcinoma mucinoso.

RM de recto, TSE axial T2w con saturación de grasa (A), DWI con valor intermedio de b (B) y ADC (C). En A se observa un marcado engrosamiento de la pared del recto, con intensidad intermedia (flechas blancas) y una zona de hiperintensidad en su cara anterior (flecha negra). Si bien el área posterior muestra una intensidad intermedia en DWI con marcada restricción en ADC, compatible con tumor sólido (B y C, flechas blancas), la zona anterior presenta hiperintensidad sin pérdida de señal en ADC, lo que sugiere un contenido mucinoso.

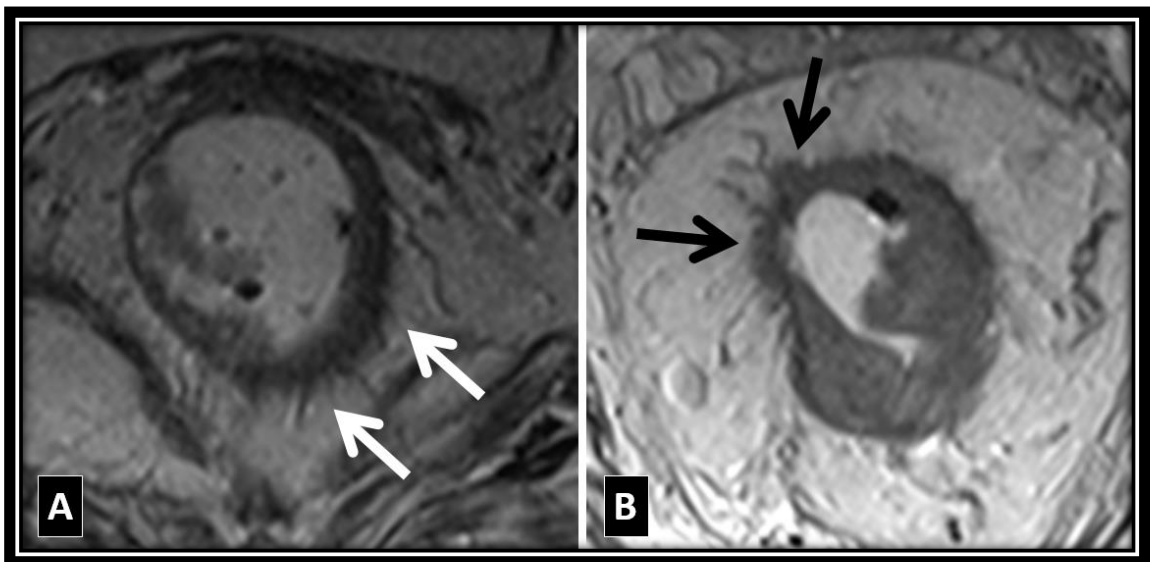


Figura 2-13. Reacción desmoplásica Vs. Infiltración tumoral.

RM de recto en diferentes pacientes, TSE axial T2w. Si bien en ambos casos pueden apreciarse especulaciones hipointensas adyacentes al engrosamiento mural, en A se presentan lineales finas (flechas blancas) en relación con reacción desmoplásica, mientras q en B se asocian a lobulaciones milimétricas (flechas negras) sugestivas de infiltración tumoral de la grasa.

Los casos correspondientes a otras estirpes histológicas, menos frecuentes, pueden presentar algunas características particulares aunque inespecíficas [26]:

- El linfoma rectal suele aparecer como una masa homogénea o importante engrosamiento mural concéntrico hiperintenso en T2w, con disminución de la luz pero sin obstrucción (lo que lo diferencia del adenocarcinoma, con mayor tendencia a ocluir), asociado a adenopatías abundantes [27,37].
- Los tumores mesenquimales (GIST, leiomiomas y leiomiosarcomas) son un diagnóstico de sospecha ante masas de gran tamaño, exofíticas y de bordes lisos bien delimitados que expanden la pared rectal, habitualmente sin adenopatías. Se muestran moderadamente hiperintensos en T2w, con marcado realce heterogéneo en el caso de administrar contraste intravenoso al tratarse de lesiones hipervasculares (Figura 2-14). Pueden contener zonas de necrosis o hemorragia, que a veces se comunican con la luz rectal y se cavitan [27,37].

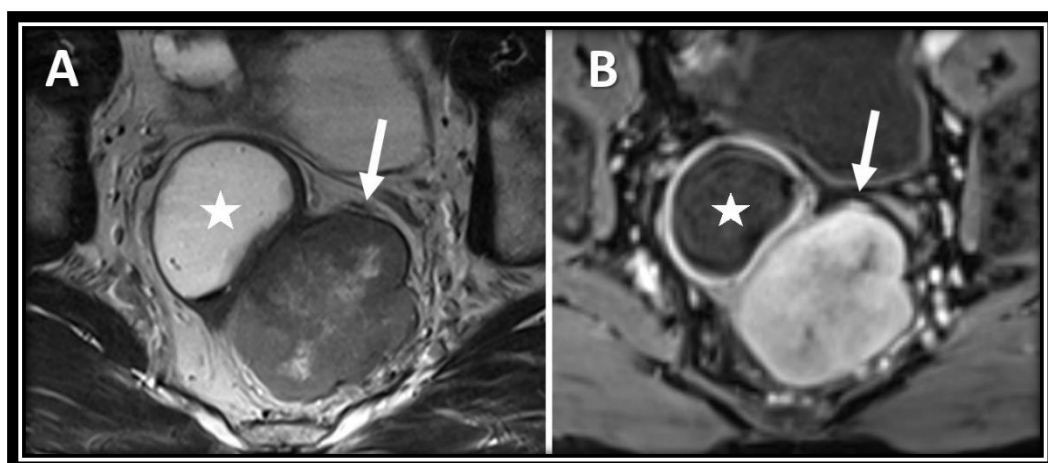


Figura 2-14. Tumor GIST rectal.

RM de recto, cortes axiales T2w TSE (A) y T1w SE con saturación grasa tras administración de gadolinio intravenoso (B). Se observa una masa (flecha) dependiente de la pared lateral del recto medio (estrella) protruyendo hacia la grasa perirrectal, bien delimitada y sin signos de infiltración de grasa. Muestra hipointensidad con focos centrales de necrosis en T2w y realce marcado tras administración de contraste.

- El tumor carcinoide se presenta como masas solitarias de base amplia y bordes lisos que protuyen hacia la luz [37].

Los ganglios benignos pueden mostrarse hipo, iso o hiperintensos en secuencias T2w; pueden presentar cierta hiperintensidad interna secundaria a grasa en el hilio e hipointensidad fina periférica debida a su cápsula [112]. Determinados aspectos sobre los criterios diagnósticos se discuten más ampliamente en el apartado 3.2 *Criterios de malignidad de los ganglios regionales*. En general, un aumento de su tamaño es sospechoso, pero con gran superposición entre benignidad y malignidad; la presencia de focos de heterogeneidad interna reflejaría áreas de infiltración, mientras que unos márgenes irregulares se relacionan con la extensión extracapsular de la infiltración (Figura 2-15) [112–114].

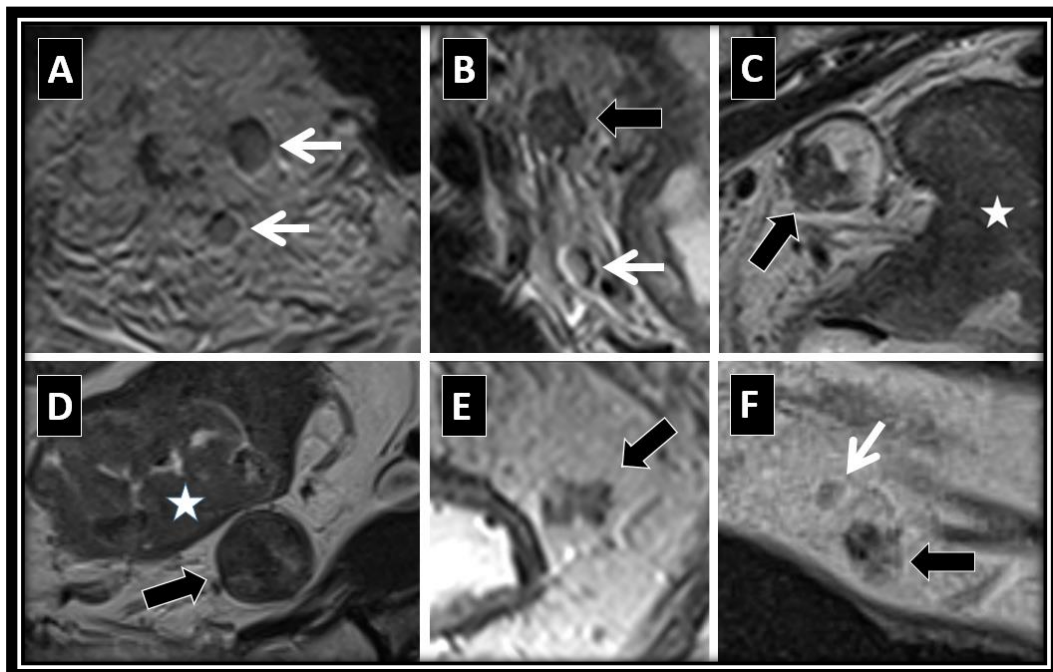


Figura 2-15. Características de los ganglios perirrectales en RM de recto (T2w TSE).

Las flechas blancas (A, B y F) señalan ganglios de características benignas: intensidad homogénea, hipointensidad laminar periférica, forma ovoidea y bordes lisos. Las adenopatías sugestivas de malignidad (flechas negras) pueden presentar heterogeneidad de la señal (B a F) o hasta focos necróticos (C), aumento de tamaño (C y D), morfología esférica (C y D) y márgenes irregulares (E y F). Estrella blanca – tumor principal.

La utilidad de las secuencias potenciadas en difusión para las adenopatías resulta controvertida, dado que también presentan marcado solapamiento de los hallazgos en ganglios benignos y malignos; sin embargo ha demostrado ser útil para facilitar su localización [3,25]. Este punto se discutirá más ampliamente en el apartado 3.4 *Aplicaciones de la difusión*.

Los nódulos satélites son depósitos tumorales en la grasa perirrectal sin continuidad con el margen del tumor principal ni tejido ganglionar detectable; diferenciarlos de adenopatías completamente sustituidas por tumor es muy complejo, no sólo en RM sino también para el patólogo (Figura 2-16) [115,116]. De cara al estadiaje, representan un estadio N1c aún en ausencia de otros ganglios patológicos y deben tenerse en cuenta para la valoración de riesgo de la fascia mesorrectal (Tabla 2-1) [25,117].



Figura 2-16. Nódulo satélite.

RM de recto, T2w TSE, corte axial a nivel de tercio medio. Depósito tumoral discontinuo (flecha) sin restos histológicos de tejido linfático en la muestra, con invasión de la fascia mesorrectal (puntas de flecha).

La infiltración vascular extramural (EMVI) se observa en estructuras vasculares próximas al tumor, secundaria a la diseminación neoplásica a través de los vasos o aparición de trombo tumoral; la define la aparición de células tumorales en estructuras vasculares más allá de la pared rectal [54]. Suele aparecer como zonas de dilatación o nodularidad del vaso con una señal intermedia en secuencias T2w, similar a la de la lesión primaria, y a veces irregularidad de sus bordes, normalmente adyacente a la zona tumoral (Figura 2-17 y Figura 2-18) [3,45,54]. Estudios histológicos han documentado un rango de incidencia de EMVI entre el 19% y 36% [51,53,118–120]. Su importancia radica en su correspondencia con un estadio tumoral T3 (presencia de neoplasia extramural), aún en ausencia de focos de infiltración de la grasa perirrectal, representando un factor pronóstico independiente para recidiva local, afectación ganglionar, tiempo libre de enfermedad y aparición de metástasis [47,54,121,122].

La presencia de EMVI puede detectarse mediante RM con secuencias HRT2w, con alta especificidad y moderada sensibilidad [48,54]. Sin embargo, la infiltración de pequeños vasos (calibre menor a 3 mm) puede llegar a ser difícil de identificar debido a la insuficiente resolución espacial o la presencia de artefactos de volumen parcial (secuencias de 3 mm de grosor) [47,54]. La administración de contraste intravenoso mejora la visualización de los vasos, y se ha descrito un aumento de los parámetros diagnósticos de infiltración con su uso, aunque es controvertido [123,124]. También se ha sugerido la posible utilidad de la DWI en estos casos [54]; sin embargo, un estudio reciente no ha demostrado cambios en la precisión diagnóstica al añadirla a las secuencias HRT2w en el estadiaje primario [125].

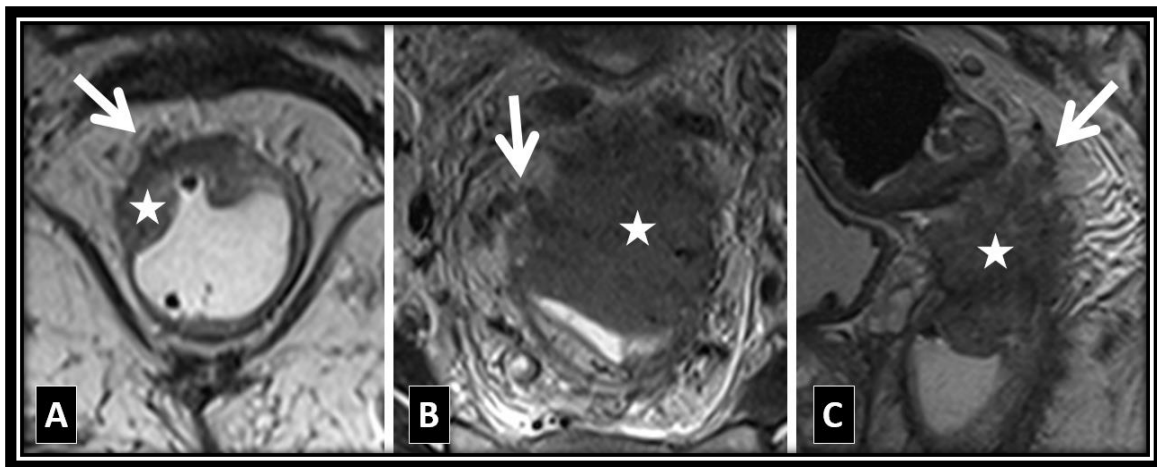


Figura 2-17. Infiltración vascular extramural (EMVI).

RM de recto T2w TSE, cortes axiales (A y B) y sagital (C). Se aprecia engrosamiento y nodularidad de una estructura vascular (flecha) adyacente al tumor principal (estrella), con contenido isointenso al mismo, compatible con diseminación vascular.

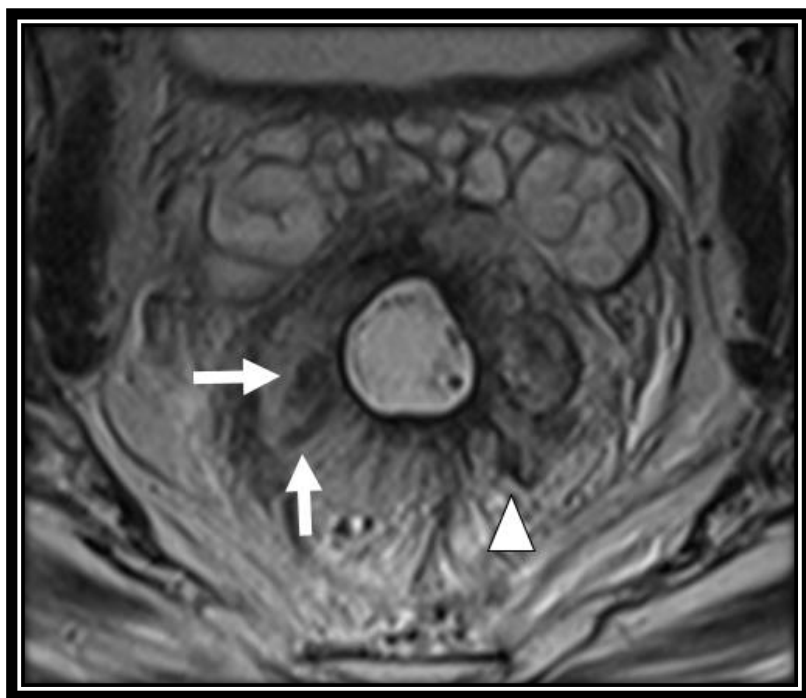


Figura 2-18. Diferentes tipos de infiltración vascular extramural (EMVI).

RM de recto T2w TSE post-QRT, corte axial. Pueden observarse estructuras tubulares engrosadas (flechas) con contenido de intensidad intermedia e irregularidad focal de su pared, así como una imagen nodular (punta de flecha) de intensidad intermedia en el seno de un vaso de menor calibre.

Tras el tratamiento QRT o la cirugía suelen aparecer con cierta frecuencia áreas de fibrosis regional, que también pueden ser secundarias a procesos inflamatorios crónicos asociados o al mismo tumor (8% de los casos) [126,127]. Presenta a menudo una forma en placa de márgenes mal delimitados, pudiendo aparecer de pocos meses a un año tras el tratamiento. La localización presacra es típica tras la cirugía, con una forma muy variable: generalmente con un margen anterior liso, angular y cóncavo homogéneo, a diferencia de la recidiva tumoral (más nodular, asimétrica, irregular y convexa) [128]. Habitualmente muestra una intensidad de señal baja (menos frecuentemente intermedia), inferior a la del músculo, en las imágenes potenciadas en T1w y T2w, con señal homogénea y heterogénea respectivamente (Figura 2-19) [127]. También en el mapa ADC presenta marcada hipointensidad, debido a un abundante componente de matriz extracelular colágena; ello condiciona intensidades de señal muy bajas por su tiempo de relajación T2w corto. Sin embargo no debe confundirse con restricción, diferenciándose por la ausencia de hiperintensidad en DWI [17].

El comportamiento en RM de la recurrencia tumoral y la fibrosis post-tratamiento pueden superponerse. El tejido de granulación en la fibrosis puede mostrar hiperintensidad persistente en T2w hasta tres años después de la terapia, particularmente si se ha desarrollado inflamación o infección intermedia. La intensidad de señal aumentada persistente es más pronunciada en las imágenes potenciadas en T1w con gadolinio y supresión de la grasa, donde es posible la aparición de un tenue realce hasta 1,5 – 2 años después [126]. Por otra parte, el tumor recurrente puede simular fibrosis por radiación cuando predominan los rasgos desmoplásicos. Las secuencias DWI pueden ser de ayuda en el diagnóstico diferencial: el tejido fibrótico

muestra realce progresivo tardío y ausencia de restricción en ADC, frente a la hiperintensidad y restricción a la difusión de las lesiones tumorales (Figura 2-20) [128]. No obstante, focos de fibrosis con cambios inflamatorios crónicos asociados o lagos de mucina en su interior pueden malinterpretarse fácilmente como focos de persistencia tumoral con restricción a la difusión [129,130]. Se ha demostrado que el tejido tumoral en recidivas se correspondería con un valor cuantitativo más bajo en ADC con respecto al tejido cicatricial; sin embargo, dicho valor depende en gran medida del equipo utilizado, parámetros técnicos y valores de b, así como de la variabilidad interobservador del área medida, lo que limita de forma importante su aplicación generalizada [131,132]. Los factores clínicos a menudo ayudarán al diagnóstico radiológico [126].

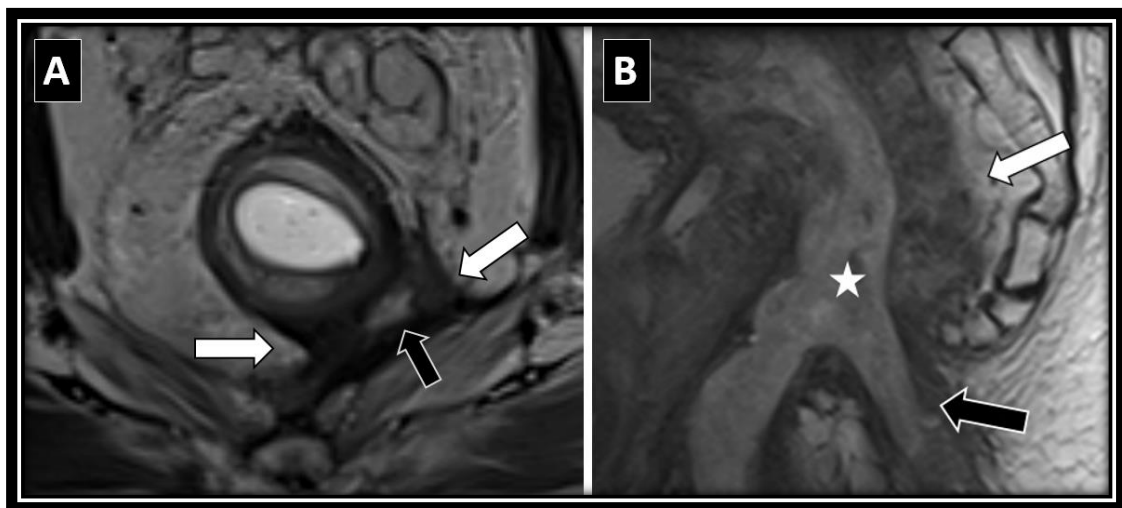


Figura 2-19. Fibrosis post-tratamiento.

RM de pelvis T2w TSE. A) Corte axial a nivel de recto medio en paciente con tratamiento neoadyuvante previo; se aprecian focos de marcada hipointensidad (flechas blancas) localizados en zona posterior de grasa perirrectal y anterior al sacro, de margen bien definido, en relación con fibrosis. Presenta un foco moderadamente hiperintenso en su seno (flecha negra) que resultó ser una pequeña colección residual. B) Corte sagital en paciente con amputación abdómino-perineal previa; lámina hipointensa anterior al sacro, bien delimitada, compatible con fibrosis. El paciente presentó como complicación formación de un absceso (estrella) con fistulización cutánea en suelo pélvico (flecha negra).

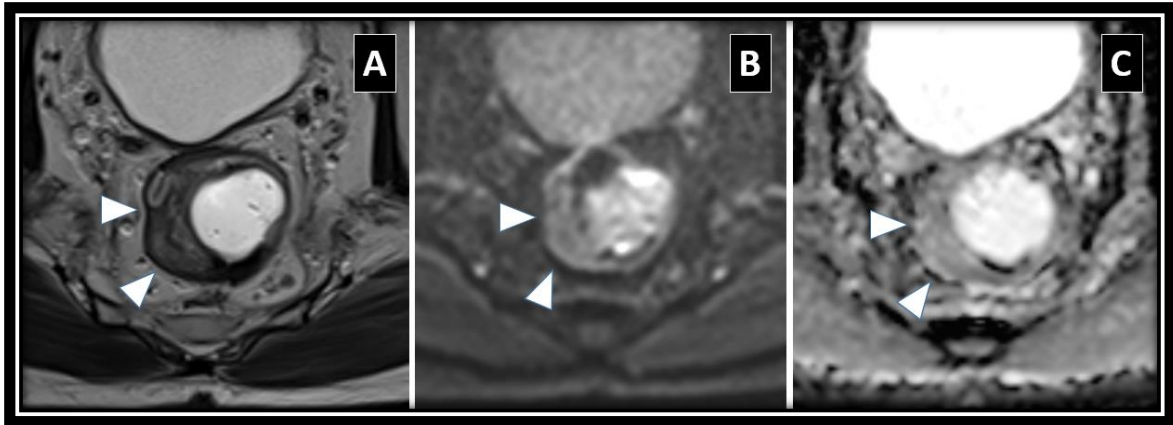


Figura 2-20. Fibrosis en secuencias de difusión.

RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante, cortes axiales a nivel de recto medio. En secuencia T2w TSE (A) puede observarse la persistencia de un engrosamiento mural (puntas de flecha) con heterogeneidad de la señal. Sin embargo, la intensidad en DWI es similar al resto de la pared (B), sin clara restricción en ADC (C).

Estado del arte

3

3. Estado del arte

3.1 Problemas y controversias en RM de recto

A pesar de las investigaciones sobre el tema y de varios intentos de consenso por paneles de expertos, el último publicado en 2018 [9], persisten ciertos puntos de desacuerdo en los protocolos y criterios de interpretación de la RM en el cáncer de recto (23,73). La falta de uniformidad entre los parámetros técnicos de los diferentes equipos disponibles en el mercado y en la metodología seguida en las investigaciones son en parte los responsables [21,23].

Un ejemplo comentado previamente sería la necesidad de distensión rectal para la prueba, habitualmente mediante administración de gel o aire. Si bien no es absolutamente necesario, puede facilitar la valoración del T o visualización de lesiones intraluminales; sin embargo, existe el riesgo de sobreestimar la posible afectación de la fascia mesorrectal debido a la compresión secundaria de la grasa, y puede crear artefactos en las secuencias de difusión y los valores ADC [9,22,63,133]. Tampoco hay acuerdo sobre el uso de espasmolíticos o contraste intravenoso, con dudas acerca de la utilidad de enemas antes de la prueba [9,22].

El uso de antenas endorrectales ha sido materia de debate durante mucho tiempo, dada su alta resolución de imagen (precisión del 91% para el T y 79% para el N) [134,135]. En

la actualidad, pocos autores recomiendan su uso dado su elevado precio, los problemas de colocación similares a los de la ecografía transrectal, la limitada valoración de la fascia mesorrectal y la mejoras técnicas en la calidad de imagen de las antenas superficiales [9,22,25,136].

Aunque la mayor parte de los autores no consideran indicado el uso rutinario de secuencias T1w con contraste intravenoso, no existe completo acuerdo [9,22,137]. A pesar de no mejorar la valoración de infiltración local, se ha sugerido que podrían facilitar la detección de focos de infiltración tumoral post-QRT o la afectación vascular al delimitar focos de trombosis en los vasos [96,97]. Estudios recientes sugieren que la aplicación en estas secuencias de ciertas técnicas de análisis matemático (radiómica) o perfusión podría mejorar sus resultados [98,99,138].

El intervalo adecuado hasta la cirugía en pacientes tratados también representa un tema sin consenso; si bien se han comentado rangos entre 5 y 12 semanas tras la finalización del tratamiento, la recomendación parece situarse alrededor de las 6 - 8 semanas [1,2,139,140]. Del mismo modo, el intervalo hasta la RM de control post-QRT es controvertido. Se ha planteado que periodos más largos permitirían aumentar las tasas de respuesta tardía al tratamiento, lo que podría derivar en mayor número de casos con respuesta completa, teóricamente detectable por RM [141]. En documentos recientes se ha comentado el uso habitual de intervalos próximos a las 8 semanas [9].

3.2 Criterios de malignidad de los ganglios regionales

Un asunto de importante debate en los últimos años que sigue de actualidad es el criterio de malignidad más apropiado para las adenopatías locorregionales. Clásicamente, el tamaño máximo en eje corto de un ganglio ha sido uno de los marcadores de sospecha más importantes en casi todos los procesos neoformativos; sin embargo, su rendimiento en el recto no se consideró adecuado, con sensibilidad y especificidad iniciales de 66% y 76% con un punto de corte en 5 mm, 71% y 61% en 7 mm [26,32,39,75,142]. La superposición del tamaño de ganglios benignos y malignos dificultaba de forma importante la caracterización [112]. Un estudio histológico incluyendo 698 ganglios demostró que el 53% de los malignos medían menos de 5 mm [143]. Cambios en el límite de tamaño no demostraron una mejora satisfactoria de los resultados, recomendándose valores entre 5 y 8 mm en función de la búsqueda de mayor sensibilidad o especificidad [63,113,144].

Posteriormente Brown *et al* [112] plantearon el uso de criterios morfológicos de valoración, basados en los cambios visibles en RM secundarios a la infiltración capsular (irregularidad del margen externo) y al diferente comportamiento del tejido ganglionar normal respecto a los focos de metástasis intranodal (heterogeneidad de la señal en el interior del ganglio) (Figura 2-15). Se ha observado la presencia de dichas alteraciones en el 60% - 81,8% y 54,3% - 77,3%, respectivamente, de casos con ganglios malignos en estadios bajos [145,146]. Se habían descrito hallazgos similares en la ecografía transrectal, pero la baja resolución de imagen de la RM no había permitido previamente su estudio [114,147]. Aplicando dichos criterios se llegó a detectar una sensibilidad del

85% y especificidad del 97%, aunque estudios subsiguientes obtuvieron resultados más moderados: precisión, sensibilidad y especificidad del 64%, 45% – 85% y 83% – 100%, respectivamente [112,113,148]. Diferentes autores y guías recomendaron el uso preferente de los criterios morfológicos sobre el tamaño [3,8,18,24,81,149]. En otros casos se reafirmó la utilidad de este último, pero sin criterios claramente definidos para su aplicación o proponiendo la posibilidad de criterios mixtos de tamaño y morfología, aunque sin una pauta clara que varía entre centros [19,22,48,63].

Algunas investigaciones sobre criterios mixtos han mostrado resultados variables. Por ejemplo, Park *et al* [150] hallaron una sensibilidad del 58%, especificidad 88,4%, valor predictivo positivo 61,7% y negativo 86,7% con criterios morfológicos y un tamaño de 5 mm; con criterios similares, Lambregts *et al* obtuvieron una precisión, sensibilidad y especificidad de 0.88 - 0.95, 65 - 71% y 91 - 93%, respectivamente [151]. Con diferente tamaño, van den Broek *et al* [130] observaron una precisión de 68 - 70%, sensibilidad 65 - 87%, especificidad 65 - 94%, valor predictivo positivo 81 - 95% y negativo 58 - 73%.

En el año 2018 se publicaron unos nuevos criterios de consenso que resumen las recomendaciones del panel de expertos de la *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology* (ESGAR), ilustrados en la Tabla 3-1 [9]. En el estadiaje primario se sugiere el uso de criterios mixtos de tamaño y morfología; en la re-evaluación tras QRT se admite la ausencia de evidencia suficiente, planteando como mejor opción el uso del tamaño en eje corto. Este último punto se discutirá más ampliamente en el apartado 3.3 *Seguimiento tras el tratamiento neoadyuvante*. Sin embargo, algunos meta-análisis disponibles sobre el tema coinciden en la dificultad de llegar a conclusiones debido a la heterogeneidad de los estudios y la escasez de evidencia [20,21,152].

De forma paralela, en la última década se han estudiado otras técnicas alternativas con RM: por ejemplo la administración de contrastes intravenosos específicos (gadofosveset y USPIO - *ultra-small superparamagnetic iron oxide*), que han demostrado excelentes resultados en la caracterización de malignidad aunque no se ha llegado a aprobar su uso comercial [91,94,116,153–155], o el análisis del efecto de desplazamiento químico en HRT2w [146]. El uso de PET se ve limitado por su poca disponibilidad y baja resolución espacial, a pesar de una alta especificidad; no obstante, técnicas híbridas de fusión con pruebas de mayor resolución anatómica han demostrado excelentes resultados: para metástasis ganglionares regionales de recto, la precisión diagnóstica ha alcanzado el 70% con PET-TC y 90% con PET-RM [90]. También las secuencias de difusión han demostrado cierto papel, que se discutirá más ampliamente en el apartado 3.4 *Aplicaciones de la difusión*.

<u>Estadíaie primario</u> Criterios de malignidad para ganglios: 1. Diámetro en eje corto ≥ 9 mm 2. Diámetro en eje corto 5–8mm Y 2 o más características morfológicas sospechosas * 3. Diámetro en eje corto <5 mm Y 3 características morfológicamente sospechosas * 4. Todos los ganglios linfáticos mucinosos (cualquier tamaño) * Criterios morfológicamente sospechosos: forma redondeada, borde irregular, señal heterogénea <u>Re-estadificación</u> (tras tto. neoadyuvante de larga duración + intervalo posterior) • Todos los ganglios con un diámetro en eje corto <5 mm deberían considerarse benignos • Para ganglios con un diámetro en eje corto ≥ 5 mm no existen criterios fiables. En la práctica, estos ganglios deben considerarse malignos

Tabla 3-1. Nuevas recomendaciones (2017) para el estadíaie ganglionar de la Sociedad Europea de Radiología Gastrointestinal y Abdominal (ESGAR) [9]

3.3 Seguimiento tras el tratamiento neoadyuvante

Como se ha comentado previamente, la aplicación de criterios de malignidad para adenopatías al re-estadiaje de casos con neoadyuvancia previa representa otro factor de controversia. La RM es la prueba recomendada para la valoración después del tratamiento [9,22]. Sin embargo, tras la QRT los hallazgos pueden ser confusos, pudiendo encontrar ganglios negativos con bordes irregulares por la fibrosis residual o heterogeneidad secundaria a focos de degeneración mucinosa (Figura 3-1) [88,89,156]. Aplicando criterios morfológicos, ello condicionaría un aumento del sobreestadiaje [157]. Se ha planteado que el tamaño podría ser más fiable en ese caso: los ganglios suelen ser más pequeños debido a una reducción de tamaño como resultado de la irradiación, por lo que los que sigan aumentados después de la QRT son más propensos a ser malignos [158,159]. Aproximadamente el 84% de los ganglios tiende a disminuir o desaparecer tras la QRT [159]. En consecuencia, su precisión, especificidad y VPN serían más altos debido a la menor tasa de adenopatías malignas [159]. Por recomendación de consenso, se sugirió considerar como predictivos de esterilización de una adenopatía la reducción de su tamaño y heterogeneidad (Tabla 3-1); no queda claro si la normalización de su forma o margen externo pueden considerarse del mismo modo [9,63].

No obstante, la persistencia de pequeños grupos de células tumorales, no detectables en pruebas de imagen, se ha descrito en una cantidad significativa de pequeños ganglios de hasta 3 mm [150,158]. Estos casos serían imposibles de detectar mediante criterios de tamaño, disminuyendo la sensibilidad de la prueba [18]. Existen dos estudios sobre la aplicación de diferentes criterios mixtos de tamaño-morfología (van den Broek *et al* y

Lambregts *et al*), con buenos resultados pero difíciles de correlacionar con la evidencia actual, lo que plantea la duda de qué estrategia sería la más óptima [130,151].

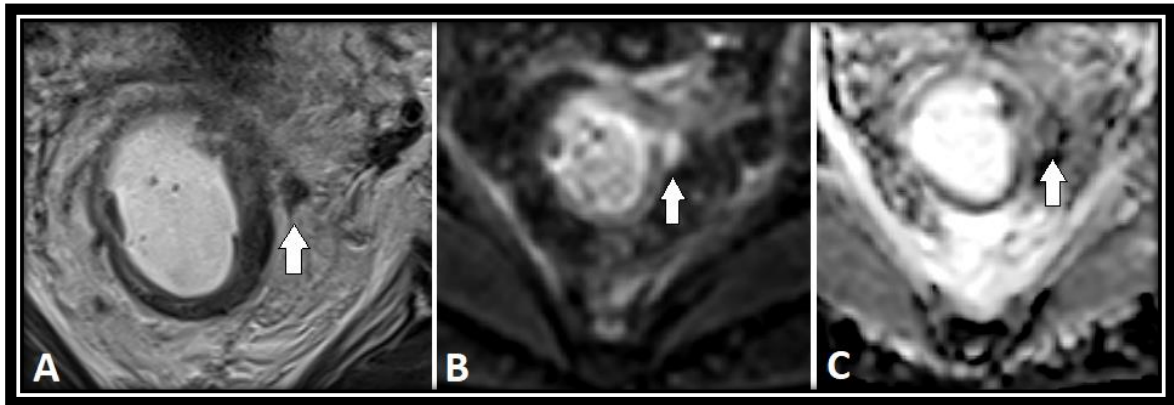


Figura 3-1. RM de control tras neoadyuvancia: ganglio sospechoso.

RM de recto tras quimio-radioterapia con secuencias T2w TSE (A), DWI (b) y mapa ADC (C). Se observa una adenopatía perirrectal (flecha) con irregularidad de su margen externo, marcadamente hipointensa, con restricción a la difusión pero diámetro menor a 5 mm en eje corto. Según criterios clásicos sería sospechosa, aunque no por tamaño. El estudio histológico no halló ganglios malignos en la pieza quirúrgica.

Este tema ha cobrado especial interés en los últimos años, debido al aumento de estudios que apoyan protocolos de vigilancia activa en pacientes con respuesta completa por imagen tras neoadyuvancia, así como a la mejora de técnicas quirúrgicas endoscópicas o con mayor preservación anatómica; en ellos, una correcta selección de los casos con ganglios verdaderamente negativos es esencial [7,116,141]. Se ha descrito hasta un 16% de persistencia de adenopatías positivas post-QRT, a pesar de la respuesta completa del tumor principal [103,160–162]; asimismo se han observado casos de recidiva en adenopatías con aparente negativización tras QRT, lo que plantea dudas sobre la posibilidad de asegurar su esterilización [74], y un riesgo de hasta el 20% de reaparición del tumor en pelvis tras respuesta completa sin cirugía posterior [163]. Por

ello, algunos autores recomiendan cautela a la hora de determinar una respuesta completa por RM tras QRT; se ha afirmado que una respuesta completa radiológica no debe interpretarse como un marcador de respuesta completa tumoral, debiendo tenerse en cuenta también el estadio pre-QRT [9,74,117,164]. Si bien las lagunas tumorales residuales descritas en las muestras patológicas aún podrían responder y desaparecer en un seguimiento más prolongado, debido a los efectos tardíos de la QRT, es un tema controvertido [141,165,166].

3.4 Aplicaciones de la difusión

El último punto polémico a tratar es el papel de la DWI en la valoración del cáncer de recto [9,15]. En otras áreas de valoración compleja, como las adenopatías axilares en el cáncer de mama o las mediastínicas en niños, DWI y ADC han demostrado aportar beneficios en la distinción entre benignidad y malignidad [167,168]. Su rendimiento incluso aumentó al asociarse al análisis de características morfológicas como la proporción eje mayor – eje menor [168].

Varias guías clínicas han mencionado la potencial utilidad de la DWI en el recto, principalmente en la valoración de respuesta tras QRT, aunque sin clara recomendación en el estadiaje primario [8,9,19,58,169]. Algunos estudios reflejaron un incremento en la detección del tumor o de los ganglios regionales al agregar la DWI (Figura 3-2 y Figura 3-3), y posteriormente mejoras sobre todo en sensibilidad y la precisión diagnóstica [111,148,170–172]. Un meta-análisis observó un aumento de la sensibilidad en el re-estadiaje tras QRT con DWI (del 50 al 84%), pero con disminución de la especificidad (del

91 al 85%) [21]. Lambregts *et al* [151] documentaron una mejoría en el VPP al añadir la evaluación cuantitativa del ADC a las secuencias T2w, así como en menor medida de especificidad (60-61% a 83-95% y 91-93% a 98-99%, respectivamente), aunque con una disminución en la sensibilidad (65-71% a 56%). Otro estudio sobre la utilidad de la DWI para detectar adenopatías malignas después de la QRT reflejó valores de sensibilidad y VPN de hasta 100%, pero con baja especificidad y VPP (14% y 24%, respectivamente) [18]. También se ha planteado una posible mejora en la detección de infiltración vascular extramural (Figura 3-2) [54].

Sin embargo, la mayor parte compara sus resultados con el uso de secuencias T2w basales, TC o ecografía transrectal [111,170–174]. La incorporación de las secuencias HRT2w deja esos resultados obsoletos. Existen pocos estudios comparativos con respecto a estas; los estudios más recientes se enfocan más frecuentemente hacia su potencial como estudio funcional como predicción precoz de respuesta a QRT, valoración de respuesta completa o de agresividad, etc. [15,16,151,175,176]. Se han documentado aumentos desde el 66 - 68% al 82 - 88%, 64 - 76% al 86 - 90% y 0.56 - 0.76 a 0.78 - 0.8 en la precisión diagnóstica para la detección de respuesta completa al añadir DWI [16,132,173]. Estudios aislados sobre volumetría tumoral con medición cuantitativa de DWI también han reportado buenos resultados en ese tema (sensibilidad 65 - 70%, especificidad 76 - 98%), así como en la diferenciación entre recidiva local y fibrosis cicatricial como secuela del tratamiento previo [131,176,177]. Módulos más recientes y avanzados, como *Biexponential Intravoxel Incoherent Motion*, la kurtosis en DWI o el tensor de DWI, han demostrado mejorar la diferenciación entre malignidad y benignidad

o secuelas de radioterapia en los tumores de glándulas salivares [178]. Sin embargo, no existen estudios al respecto en el cáncer de recto.

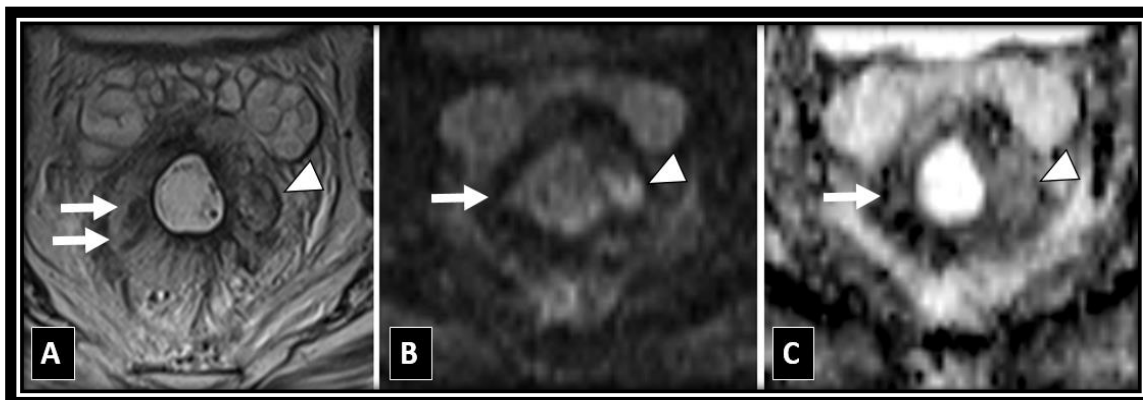


Figura 3-2. DWI post-QRT en ganglios e infiltración vascular extramural.

Varón de 63 años con cáncer de recto medio y quimio-radioterapia neoadyuvante, control por RM previo a la cirugía.

En la secuencia axial TSE T2 de alta resolución (A) se aprecian zonas de engrosamiento y ocupación vascular (flechas) sugestivos de EMVI, así como una gran adenopatía (punta de flecha). Puede observarse como en ambos casos muestran hiperintensidad en difusión (B) y discreta restricción en ADC (C), menos evidente en el caso de los vasos. La pieza quirúrgica demostró un estadio IIIB (yT3N1b).

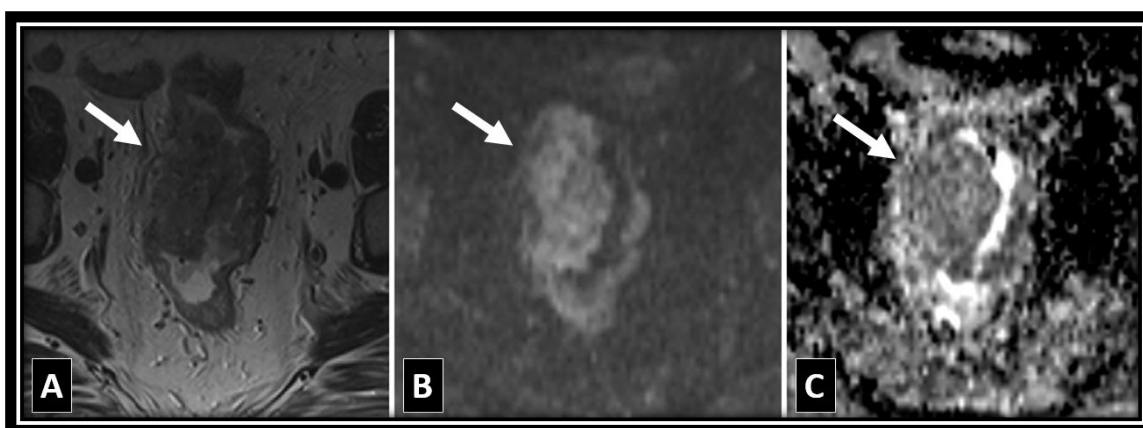


Figura 3-3. Ejemplo de beneficio de la difusión.

Varón de 77 años con cáncer de recto alto, estadiaje primario. En la secuencia axial TSE T2 de alta resolución (A) se observa una masa dependiente de la pared rectal (flecha) con prominencia hacia la luz; existen alteraciones de la grasa adyacente que en ocasiones podrían plantear dudas al diferenciar entre reacción desmoplásica e infiltración. La difusión (B) muestra hiperintensidad de la masa con hipointensidad en ADC (C) compatibles con restricción, con pequeños tractos de similar comportamiento protruyendo hacia la grasa, lo que sugiere infiltración. En la pieza quirúrgica se confirmó un estadio IIA (T3N0).

En la actualidad, la recomendación es incluir en los protocolos de RM la DWI: a pesar de que no aporta claros beneficios en el estadiaje primario, parece existir evidencia sobre la mejora del rendimiento diagnóstico en la valoración del tumor principal tras QRT; tampoco hay un consenso firme sobre su papel en la detección de respuesta completa o de persistencia de ganglios malignos (Figura 3-4 y Figura 3-5) [9,22,74,132]. Meta-análisis sobre el tema destacan la escasez de evidencia disponible y la heterogeneidad de los estudios, que dificultan llegar a conclusiones [20,21]. Varios autores recomiendan cautela al afirmar una posible respuesta completa tras QRT basándose únicamente en la RM, aún en ausencia de alteraciones en DWI [9,117,129,164].

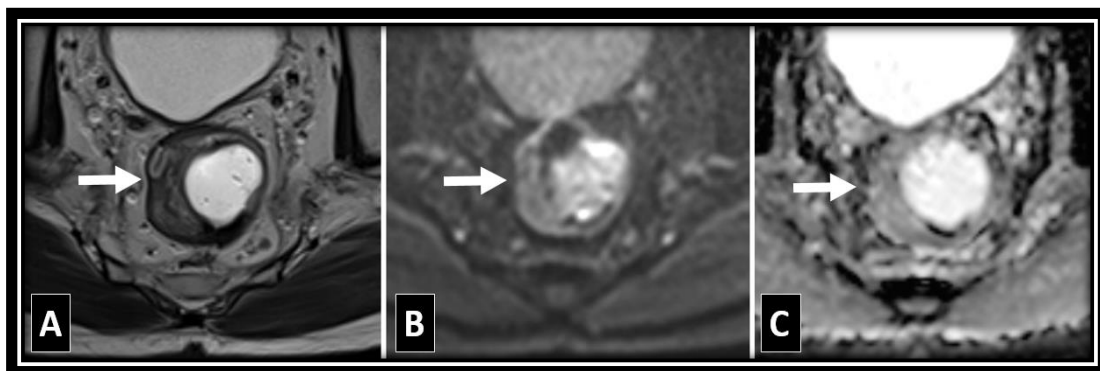


Figura 3-4. Ejemplo de limitación de la difusión.

Varón de 68 años con cáncer de recto medio y quimio-radioterapia neoadyuvante, control por RM previo a la cirugía. En la secuencia axial TSE T2 de alta resolución (A) se aprecia un engrosamiento mural (flechas) con moderada heterogeneidad interna que puede plantear dudas sobre persistencia de tumor viable, sin signos de infiltración adyacente. Sin embargo, en difusión (B) y ADC (C) no se observan focos sospechosos de restricción evidente, lo que podría interpretarse como resolución completa. La pieza quirúrgica demostró un estadio I (yT1N0), con focos milimétricos aislados de tumor.

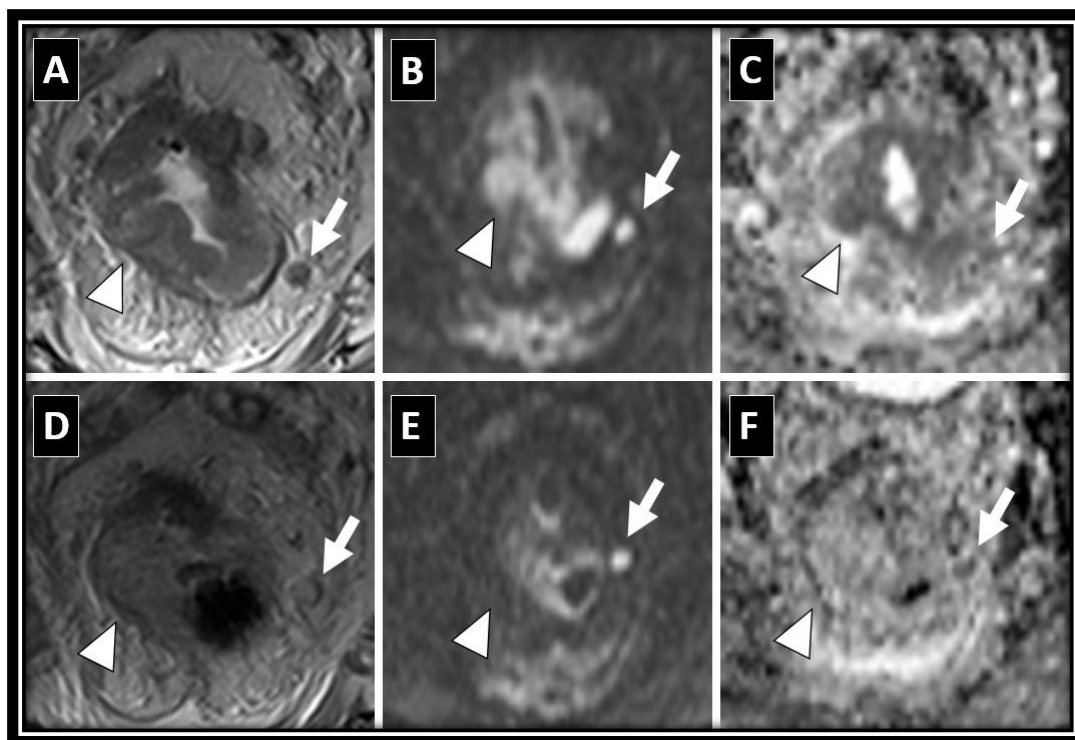


Figura 3-5. Discordancias T2w - DWI tras quimio-radioterapia.

RM de recto para estadiaje inicial (fila superior): secuencias T2w (izquierda), DWI con b alto (centro) y mapa ADC (derecha). Engrosamiento mural mamelonado (punta de flecha) con una adenopatía heterogénea adyacente (flecha); en ambos casos se observa hiperintensidad en DWI (B) con restricción en ADC (C). El control tras tratamiento neoadyuvante del mismo paciente (fila inferior) muestra una disminución de tamaño y discreto aumento de la intensidad en T2w (D), con persistencia de mínima hiperintensidad residual de la mucosa en DWI (E) pero sin restricción significativa en ADC (F). Sin embargo, a pesar de que la adenopatía muestra una señal homogénea tras el tratamiento, no ha disminuido de tamaño y persisten las alteraciones de DWI – ADC. En el estadiaje histológico de la pieza quirúrgica no se hallaron ganglios malignos

3.4.1 Aplicabilidad en el trabajo rutinario: grado de experiencia

La mayoría de los estudios disponibles fueron llevados a cabo en centros altamente especializados, con evaluaciones por radiólogos experimentados en la patología [17,23]. Tras una búsqueda en la literatura, solo se han podido encontrar dos estudios sobre secuencias de difusión en el cáncer de recto que impliquen a radiólogos sin experiencia previa o residentes de radiología, en ambos casos para valoración post-QRT (respuesta y recidiva) [107,129]. Esto no es infrecuente en cualquier investigación, ya que permite

obtener el máximo rendimiento desde el punto de vista científico y de conocimiento de la materia. Sin embargo, no refleja el trabajo rutinario en los centros de menor tamaño o por radiólogos generales, poco experimentados o al comienzo de su curva de aprendizaje, que representan un número significativo; las posibles mejoras secundarias a la DWI en estos casos quedarían ocultas [23].

Esto puede representar un problema, sobre todo dada la gran actualidad de los protocolos de vigilancia activa. La diferenciación entre reacción desmoplásica e infiltración tumoral perirrectal (T2 – T3) puede ser compleja, especialmente en ausencia de experiencia [97,117]. Se ha descrito que la DWI añadida a las secuencias T2w puede mejorar la detección y delimitación del tumor, lo que podría beneficiar sobre todo a los profesionales menos experimentados [69,111,173,179]. Algo similar ocurre con las adenopatías: los criterios morfológicos son difíciles de interpretar, especialmente tras QRT donde pueden hallarse en ganglios sin malignidad irregularidades del margen externo por fibrosis y heterogeneidad por focos de degeneración mucinosa [88,89]. Existen estudios que han demostrado un incremento en la detección de ganglios con la DWI, así como una potencial utilidad en la RM de seguimiento post-QRT o en la identificación de casos con respuesta completa, algo que sería de gran utilidad en centros de menor nivel [8,16,18,170,180]. En contraste, también se ha planteado que la poca familiaridad de los radiólogos inexpertos con la DWI podría ser causa de menores beneficios secundarios a su uso [129].

3.5 Conclusiones actuales

Como se ha comentado, se han producido grandes avances técnicos en cuanto a resolución de imagen de las secuencias disponibles y calidad de las antenas de superficie. Ello ha mejorado la capacidad diagnóstica de la RM, destacándose en la actualidad las secuencias T2 de alta resolución, considerada la secuencia principal en la valoración del cáncer de recto [10,15,20,22,95]. Sin embargo, sigue siendo controvertido el papel real que juegan las secuencias potenciadas en difusión, más aún debido a la escasez de estudios que valoren su eficacia teniendo en cuenta los últimos avances [9,15]. De ahí que persistan las dudas en cuanto a su utilidad en el estadiaje primario, en la valoración post-neoadyuvancia o su papel con las adenopatías.

Existen pocos estudios comparativos con respecto a secuencias HRT2w. Muchos de ellos se enfocan exclusivamente a la detección de respuesta completa tras tratamiento neoadyuvante, de gran actualidad por la posibilidad de uso de protocolos de vigilancia activa (“wait and see”), donde la difusión ha demostrado cierta utilidad [16,132,176]. Dichos protocolos aún no están ampliamente aceptados; persiste cierta controversia y desconfianza sobre su uso rutinario, y continúa estudiándose su viabilidad a largo plazo [1,2]. Además, plantean grandes dificultades organizativas en centros de menor tamaño o experiencia. Sin embargo, el grado de infiltración de estructuras perirrectales o la extensión ganglionar también tienen gran impacto sobre la toma de decisiones terapéuticas en el trabajo diario de cualquier centro [1,181,182]. No existe seguridad de hasta qué punto estas secuencias pueden ser una ayuda o un factor de confusión en este punto.

Por otra parte, se ha observado en algún estudio que las secuencias de difusión ha mejorado la detección y delimitación (que no caracterización) de ganglios, tumor principal o recidiva local, algo que podría resultar de ayuda para radiólogos con menor grado de experiencia en el estadiaje tumoral del recto [69,179]. Dado que la mayoría de los estudios existentes corresponden a centros de alto nivel u observadores muy experimentados, disponemos de escasa información sobre su papel en el comienzo de la curva de aprendizaje o con experiencia ocasional, un porcentaje significativo de los profesionales habituales [17,23].

De cara a la práctica clínica, en caso de demostrarse la falta de utilidad de la difusión el impacto no sería desdeñable. La realización de dichas secuencias suele tener una duración media de 4-5 minutos. Teniendo en cuenta que, en global, una RM de recto dura unos 35-40 minutos, la disminución en la duración de la prueba es visible. Ello tendría un impacto en calidad para el paciente, por la disminución de tiempo en una prueba estresante, y en coste-beneficio de los equipos, al ganar en disponibilidad. Por otro lado, la detección de mejores resultados con el uso de la difusión en radiólogos inexpertos podría influir en los protocolos recomendables para centros pequeños o profesionales al comienzo del aprendizaje, disminuyendo el número de errores.

Todo ello nos lleva de nuevo al punto inicial: hoy en día, ¿cuál es el impacto real de las secuencias potenciadas en difusión sobre el estadiaje por RM del cáncer de recto?

Hipótesis

4

4. Hipótesis

4.1 Hipótesis

El presente estudio plantea como hipótesis que, en la actualidad, las secuencias DWI no aportan ventajas que mejoren de forma significativa la exactitud diagnóstica para la detección de afectación extramural o ganglionar local en el estadiaje por RM del cáncer de recto, ya sea para estadiaje primario o para reevaluación tras tratamiento neoadyuvante, llevado a cabo por radiólogos con experiencia. Sin embargo, es posible que aumenten la precisión de radiólogos sin experiencia previa en dicha patología o al comienzo de la especialización.

4.2 Objetivos

- Valorar los cambios en la detección de afectación ganglionar perirrectal secundarios al uso de secuencias DWI añadidas a las secuencias HRT2w, con respecto a la evaluación exclusiva con HRT2w.
- Evaluar los cambios en la detección de infiltración extramural por el tumor principal secundarios al uso de secuencias DWI añadidas a las secuencias HRT2w, con respecto a la evaluación exclusiva con HRT2w.

- Valorar los puntos anteriores en conjunto para determinar los cambios en el estadiaje local TN.
- Los diferentes apartados se analizarán tanto en radiólogos con experiencia previa en la estadificación del cáncer de recto por RM, como en grupos de radiólogos sin experiencia previa en dicha patología y de residentes de radiología en el periodo final de su formación. El objetivo era obtener detalles sobre la utilidad de la DWI en función del grado de experiencia previa.
- Como objetivo secundario, examinar la efectividad del uso de criterios morfológicos añadidos a secuencias DWI para la detección de ganglios malignos persistentes tras tratamiento neoadyuvante, con respecto al uso exclusivo de criterios morfológicos o de tamaño, en radiólogos con experiencia previa en la estadificación del cáncer de recto por RM.



Método

5

5. Método

Estudio transversal realizado sobre un banco de imágenes de RM para estadificación de cáncer rectal, todas ellas llevadas a cabo con un mismo equipo de RM en el Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (Las Palmas de Gran Canaria, España).

El proyecto de investigación fue valorado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del centro. Debido a la naturaleza retrospectiva del trabajo, no se solicitó consentimiento informado.

5.1 Selección de pacientes

Las RM utilizadas en el estudio se realizaron en el periodo comprendido entre enero de 2011 y julio de 2016, con una muestra final de 100 (flujo de trabajo ilustrado en la Figura 5-1). Al comienzo del estudio (enero de 2015) se realizó una revisión de todas las RM llevadas a cabo en el centro para estadiaje de cáncer de recto, incluyendo en la muestra aquellas que cumplieran los criterios de inclusión (en total, 52 RM). A partir de ese momento, se agregaron consecutivamente a la muestra los casos realizados que cumplieran los criterios, hasta alcanzar el número objetivo de 100.

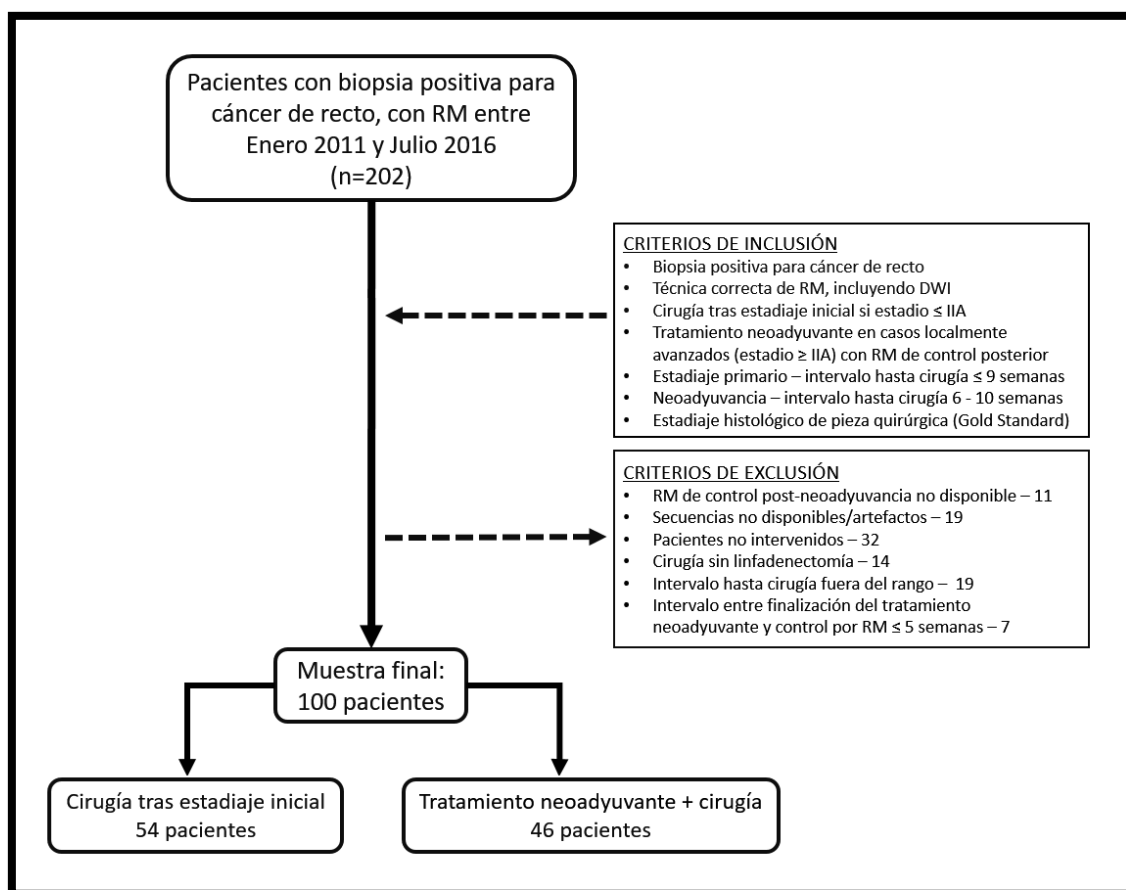


Figura 5-1. Flujo de trabajo en la selección de pacientes.

El estudio incluyó pacientes tanto con cirugía tras el diagnóstico y estadiaje inicial (en adelante, grupo de “estadiaje primario”) como con tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía por su grado de infiltración local (en adelante, “post-QRT”). La RM de seguimiento posterior a la QRT fue la considerada en el estudio cuando fue necesaria neoadyuvancia.

La necesidad de QRT se valoró en cada caso tras el estadiaje primario por el Comité Hospitalario de Tumores Colorrectales. Como norma general, los estadios IIA con infiltración superficial, sin factores de mal pronóstico, no se consideraron una indicación

de QRT; los casos en los que el tumor se localizó en el tercio superior del recto o unión rectosigmoidea se evaluaron individualmente [1]. La pauta de terapia neoadyuvante consistió en 825 mg/m²/12 h de capecitabina vía oral, concomitante con un ciclo largo de radioterapia (50.4 Gy en 25 sesiones) [139].

5.1.1 Criterios de inclusión

1. Colonoscopia con toma de muestras y biopsia positiva para malignidad, correspondiente a adenocarcinoma de recto.
2. Existencia de RM de región rectal con una técnica correcta, utilizando el protocolo estandarizado para la prueba.
3. Disponibilidad de todas las secuencias de RM para su revisión en cada estudio, sin artefactos significativos.
4. RM de seguimiento post-QRT, previa a la cirugía, cuando se utilizó tratamiento neoadyuvante, realizada 6 semanas o más tras la finalización del mismo.
5. Cirugía posterior a la RM, con escisión total mesorrectal o amputación abdómino-perineal, con pieza quirúrgica completa.
 - a. En el grupo intervenido tras el estadiaje primario, el intervalo máximo admitido hasta la cirugía fue de 9 semanas.
 - b. En el grupo con tratamiento neoadyuvante, se incluyeron pacientes con cirugía ente 6 y 10 semanas tras su finalización.

6. Estadiaje histológico final y pormenorizado de la pieza quirúrgica, que fue usado como estándar de referencia del estudio.

5.1.2 Criterios de exclusión

1. Técnica deficiente o artefactos en la RM.
2. Ausencia de control post-QRT en pacientes con tratamiento neoadyuvante.
3. Pacientes sin cirugía o sin linfadenectomía perirrectal.
4. Intervalo hasta la cirugía fuera del rango aceptado en cada grupo.
5. En los casos post-QRT, intervalo entre el final del tratamiento y el control por RM menor o igual a 5 semanas.

5.2 Protocolo de Resonancia Magnética

Todos los estudios se llevaron a cabo con una RM de 1.5 T (Magnetom Avanto; Siemens Healthcare), con una bobina de superficie “body” de 16 canales. A todos los pacientes se les administró previamente 50 ml de gel por vía rectal y 20 mg de Bromuro de Butilescopolamina vía intramuscular. No se usó enema de limpieza previo ni contraste intravenoso.

En todos los casos, el protocolo incluyó secuencias basales Turbo Spin Eco potenciadas en T2. En base a ellas, se programaron secuencias T2 de alta resolución (HRT2w), así

como secuencias potenciadas en Difusión (DWI) con diferentes valores de b (50, 400 y 800) y Coeficiente de Difusión Aparente (mapa ADC). Los parámetros técnicos se reflejan en la Tabla 5-1.

	<i>T2w</i>	<i>HRT2w</i>	<i>DWI</i>
Plano	Axial, coronal, sagital	Axial, coronal, sagital	Axial
Referencia del eje	Pelvis	Eje longitudinal del tumor	Pelvis
TR/TE (ms)	4700/95	4000/95	5000/70
Grosor de corte	6 mm	3 mm	5 mm
Matriz	256 × 230	256 × 230	192 × 115
FOV	340	200	300
Duración media	150 s	135 s	200 s

Tabla 5-1. Parámetros técnicos de las secuencias de RM incluidas en el protocolo.

5.3 Técnica quirúrgica y estudio histopatológico

Todos los pacientes incluidos en el estudio se intervinieron quirúrgicamente, ya fuera tras el estadiaje primario o tras el tratamiento neoadyuvante en los casos localmente avanzados. Se incluyeron casos tanto con escisión completa mesorrectal como con amputación abdomino-perineal, ambas con resección en bloque incluyendo la grasa perirrectal, estructuras vasculares y linfáticas asociadas. Técnicas alternativas de abordaje endorrectal, menor agresivas o sin linfadenectomía asociada se excluyeron de

la muestra. La linfadenectomía en cadenas ilíacas se llevó a cabo únicamente en casos aislados, por lo que no se tuvo en cuenta en el estudio.

Para el análisis histopatológico, las muestras quirúrgicas se fijaron en formalina durante 24 horas. Se tomaron cortes representativos del área del tumor y de las posibles zonas de infiltración de otras estructuras. Todos los ganglios detectados se aislaron de la grasa perirrectal y se incluyeron todos sus cortes. Se utilizó tinción con hematoxilina - eosina, así como marcadores inmunohistoquímicos. Dos patólogos experimentados (10 y 7 años de experiencia clínica en la interpretación de muestras de cáncer colorrectal) analizaron los cortes histopatológicos de los pacientes incluidos en el estudio y dieron el estadio histopatológico final (estándar de referencia en el estudio). Se determinó el grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante en los casos en que fue necesario, basándose en el sistema de gradación de regresión tumoral de Ryan [183].

5.4 Interpretación de las imágenes

Las imágenes se revisaron en monitores de alta resolución utilizando un Sistema de Archivo y Comunicación de Imágenes (PACS, General Electric Healthcare). Cada caso fue evaluado por diez radiólogos, con diferentes grados de experiencia previa en la estadificación del cáncer de recto por RM:

- Tres radiólogos (ER) tenían 6, 5 y 3 años de experiencia previa en estadificación de tumores rectales. En dos casos la media de estudios era de aproximadamente 40 RM rectales/año, y en el tercer caso 20-25 RM rectales/año.

- Otros tres radiólogos (NER) tenían 7, 4 y 2 años de experiencia en RM, aunque no en el área gastrointestinal (radiología pediátrica, musculo-esquelética y neurorradiología, respectivamente).
- Finalmente, cuatro residentes de Radiología (RR) en última etapa de especialización, con conocimientos generales previos sobre RM abdominal (visualización de aproximadamente 8-10 RM de recto durante su periodo de formación).

Todos ellos revisaron cada caso de forma individual y ciega, salvo por el conocimiento de la existencia de un diagnóstico positivo previo para neoplasia rectal obtenido por colonoscopia y biopsia endoscópica. La revisión se realizó dividiendo la muestra en cuatro bloques de 25 RM cada uno, distribuidos a lo largo de la duración del estudio. Debido a motivos personales, dos de los NER no pudieron completar la revisión del último bloque, por tanto con una muestra final de 75 RM en estos casos.

La revisión de cada caso se llevó a cabo en dos fases:

- ✓ Primera fase: lectura basada únicamente en las secuencias HRT2w.
 - Período de lavado mínimo de un mes entre fases y nueva aleatorización de casos, destinados a prevenir sesgos de memoria.
- ✓ Segunda fase, incluyendo:
 - Valoración inicial exclusivamente con secuencias DWI, con el objetivo de asegurar la posible influencia de la secuencia sobre la evaluación final.

- Inmediatamente después, en la misma sesión, nueva valoración con todas las secuencias disponibles (HRT2w y DWI) de cada caso, aportando un estadio final conjunto.

5.4.1 Desglose de variables

En la primera fase de revisión, la valoración con HRT2w incluyó las variables reflejadas en la Tabla 5-2. En la segunda fase de la revisión, la primera valoración (únicamente con DWI) incluyó las variables reflejadas en la Tabla 5-3; la segunda valoración en dicha fase, correspondiente al uso conjunto de HRT2w y DWI, incluyó variables idénticas a las referidas para la primera fase (Tabla 5-2).

Variables en HRT2w	Localización (tercio inferior, medio, superior, unión recto-sigma)
	Longitud de la masa respecto a la luz rectal
	Estadio T (Tx / T1-2 / T3 / T4)
	Presencia de reacción desmoplásica
	Número de adenopatías perirrectales malignas (grado 1 de la escala)
	Número de ganglios perirrectales dudosos (grado 2)
	Número de ganglios benignos (grado 3)
	Número de adenopatías con eje corto ≥ 5 mm
	Presencia de nódulos satélites
	Presencia de infiltración vascular extramural (IVEM)

Tabla 5-2. Variables analizadas en secuencias HRT2w.

Variables en DWI	Estadio T (T0 / T1-2 / T3 / T4)
	Número de adenopatías perirrectales sospechosas de malignidad.
	Imágenes sugestivas de infiltración vascular extramural (IVEM).

Tabla 5-3. Variables analizadas en secuencias DWI

5.4.2 Criterios de malignidad para las adenopatías (estadio N)

Cada observador valoró la posibilidad de malignidad de los ganglios linfáticos perirrectales en una escala de confianza, puntuándolos del 1 al 3 (1 - maligno, 2 - dudoso, 3 - benigno), con un recuento de la cantidad correspondiente a cada grado. Los ganglios laterales no se incluyeron en el estudio, ya que la técnica quirúrgica no siempre incluyó la linfadenectomía sistemática.

Los criterios establecidos como indicativos de malignidad en secuencias HRT2w fueron la presencia de heterogeneidad intranodal de la señal, márgenes externos irregulares y/o forma redondeada (criterios morfológicos, según descripción realizada inicialmente por Brown *et al*) [112]. Al menos dos criterios deben estar presentes para considerarlos como malignos. El tamaño no se incluyó como criterio en este apartado del estudio, ya que en el momento de diseño del estudio y comienzo de recogida de datos no existía acuerdo sobre un punto de corte definido o sobre la recomendación de usar criterios mixtos [8,184,185]. Si bien en la valoración post-QRT el tamaño se consideraba útil, no existía un claro límite de tamaño para diferenciar benignidad y malignidad [63].

En DWI se consideró como criterio de sospecha la presencia de hiperintensidad del ganglio en imágenes de alto valor b en comparación con la señal de fondo suprimida de la grasa mesorectal, asociada a hipointensidad difusa o focal en el mapa ADC. Los ganglios sin restricción a la difusión se consideraron posiblemente benignos. En la revisión conjunta de los casos con DWI y criterios morfológicos se aportó una puntuación única de sospecha, según la escala de confianza previamente descrita; en caso de existir sospecha en DWI, se aumentaba un grado la puntuación obtenida en HRT2w (de benigno a dudoso o de dudoso a maligno).

Posteriormente, uno de los investigadores determinó paciente a paciente el estadio N de ambas fases, en función de los datos aportados por cada radiólogo y acorde a las directrices especificadas en la 7ª Edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) [40]. Para determinar el estadio N final de cada fase, sólo se tuvieron en cuenta los ganglios considerados como grado 1 (malignos) de la escala. La presencia de nódulos satélites en la grasa perirrectal sin ganglios sospechosos también fue valorada y hecha constar por cada radiólogo, cuando se consideró. Dicho hallazgo se manejó a su vez según las directrices de la AJCC, considerándose como un estadio N1c.

5.4.3 Criterios de malignidad para el tumor principal (estadio T)

Los radiólogos determinaron el estadio T del tumor principal en cada paciente, de acuerdo con las directrices de la 7ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) [40]. La sospecha de estadio T1 y T2 se fusionó en un único valor, dada la baja sensibilidad de la RM para su diferenciación [58,63]. En caso de ausencia de visualización

de tumor, se hizo constar como “T0”. Las fases de evaluación fueron las mismas que las descritas en el apartado 4.3.1.

La detección de malignidad en HRT2w se basó en la presencia de focos de engrosamiento / masas sólidas en la pared rectal, con o sin extensión a grasa u órganos adyacentes, que mostraran una intensidad intermedia entre la intensidad de señal alta del tejido adiposo y la baja de la capa muscular. La afectación de la grasa perirrectal se determinó por la incapacidad de visualizar la interfase entre esta y la capa muscular, con un margen de avance redondeado o nodular y una señal intermedia; la presencia en la grasa mesorectal de espiculaciones lineales finas con baja señal en T2w se consideró como reacción desmoplásica [3,26]. La aparición de marcada hipointensidad en HRT2w en la RM de seguimiento post-QRT se interpretó como indicativa de fibrosis [88]. En el caso de la DWI, el criterio de sospecha de malignidad fue la presencia de alta intensidad de señal en valores altos de b con hipointensidad en el mapa ADC (restricción), coincidiendo con las zonas de engrosamiento mural o masas [17]. En casos post-QRT, la presencia de focos hipointensos en ADC sin hiperintensidad en DWI también se consideró sugestiva de fibrosis [17]. La ausencia de enfermedad / respuesta completa (T0) se determinó en base a la ausencia de engrosamiento mural significativo / masas en HRT2w o signos de fibrosis completa de la lesión residual, y a la ausencia de focos hiperintensos en valores de b altos en DWI [17].

5.4.4 Criterios de malignidad para adenopatías según nuevo consenso

En esta parte del estudio, sólo se incluyó a los radiólogos con experiencia previa en estadiaje de cáncer rectal por RM. Dado que el objetivo era la comparación de criterios específicos, no se consideró de utilidad el análisis de observadores no experimentados por la alta posibilidad de sesgos secundarios a errores de aplicación.

Por otra parte, únicamente se utilizaron los casos con neoadyuvancia previa en este apartado. Ello se debe a las características de los nuevos criterios sugeridos en un documento de consenso [9]. En dicha publicación se recomienda el uso de criterios mixtos de morfología y tamaño para la valoración de adenopatías en el estadiaje primario, mientras que plantea el uso exclusivo del tamaño en el eje corto para los casos post-QRT (Tabla 3-1). En la fase de recogida de datos, previa a publicación del documento, no se dispone de una valoración acorde a los criterios mixtos propuestos para el estadiaje primario. Sin embargo, sí se evaluó la presencia de ganglios con tamaño en su eje corto igual o mayor a 5 mm, coincidiendo con los criterios sugeridos tras QRT, lo que permite su comparación.

Los parámetros utilizados fueron los mismos que se detallan en el apartado 4.3.1, con la misma escala de sospecha. A estos se añade la valoración del número de ganglios linfáticos regionales según el criterio de tamaño (diámetro en el eje corto igual o mayor a 5 mm sugestivo de malignidad). Esta se realizó en la primera fase del estudio, inmediatamente después de la evaluación morfológica, usando sólo secuencias HRT2w. La escala de sospecha no fue necesaria con los criterios de tamaño, ya que el límite de 5 mm divide objetivamente los resultados en maligno / benigno. A su vez, se agregó la

valoración de los ganglios con el uso exclusivo de la DWI, realizada en la segunda fase del estudio.

Una vez determinado el número de ganglios sospechosos de malignidad para cada uno de los diferentes criterios, se valoró el estadio N de acuerdo con las directrices de la 7ª edición del American Joint Committee on Cancer [40].

5.5 Análisis estadístico

Se calcularon los estadísticos descriptivos asociados a la muestra de pacientes, incluyendo sexo, rango de edad, abordaje quirúrgico, estirpe histológica y grado de diferenciación del tumor, tamaño y morfología del tumor en la pieza quirúrgica, estadios T y N, infiltración vascular extramural y grado de regresión tumoral en caso de neoadyuvancia.

Para el análisis, los resultados histológicos del estadio tumoral se dicotomizaron debido a razones estadísticas. Por una parte, el cálculo de curvas ROC requiere variables dicotómicas. Por otra, la comparación del resto de parámetros estadio a estadio no hubiera resultado adecuada para llegar a conclusiones debido al excesivo número de datos. La división consistió en:

- En ganglios linfáticos (N): presencia de ganglios positivos / negativos para malignidad.
- En tumor principal (T): estadio T0 - T2 / estadio T3 - T4.

- En el estadiaje local: estadios 0 - I / estadios II - IV (ausencia / presencia de infiltración extramural y/o adenopatías malignas).
- En criterios de tamaño de adenopatías (sólo post-QRT): malignidad con un eje corto mayor o igual a 5 mm / benignidad con un eje corto menor a 5 mm.

El punto de división en el caso del estadio T y el estadiaje local se determinó teniendo en cuenta los importantes cambios en las decisiones terapéuticas y pronóstico asociados a este límite: en el estadiaje primario, la necesidad de tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía; en el control post-QRT, la variación de factores pronósticos secundarios a la afectación de estructuras y la posibilidad de técnicas quirúrgicas menos agresivas secundaria a la reducción de la extensión tumoral, sobre todo en casos que afecten a recto bajo [1,2].

Uno de los investigadores determinó el estadio local (0 – IV) con los resultados obtenidos por cada radiólogo para el T y el N, según los criterios de la AJCC 7ªed. En el caso de los ganglios, se aplicaron para este punto sólo los criterios definidos en el apartado 5.4.2 *Criterios de malignidad para las adenopatías (estadio N)*; no se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos en la comparación de los diferentes criterios de malignidad.

Los datos del estudio se agruparon en ambas fases según el grado de experiencia del observador, calculando valores estadísticos medios por grupo. El análisis se realizó paciente por paciente, tanto en la muestra global como en los subgrupos de pacientes con cirugía tras el estadiaje primario o post-QRT; se centró en la capacidad de detección de signos de diseminación, según la categoría a valorar. Se calcularon en cada una de las revisiones y grupos:

- Precisión diagnóstica, mediante el área bajo la curva (AUC) ROC (*receiver operating characteristic*).
- Sensibilidad y especificidad.
- Valores predictivos positivo y negativo (VPP / VPN).
- Razones de verosimilitud positiva y negativa ¹ (RVP / RVN).
- Tasas de sobreestadiaje e infraestadiaje.
- Acuerdo intragrupo / interobservador para múltiples observadores, por medio de estadístico Kappa de Fleiss.

Se evaluó la significación estadística mediante la prueba exacta de Fisher. La posibilidad de diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases para un mismo grupo de observadores y pacientes se valoró mediante el test de McNemar, y con el método de DeLong para comparación de curvas ROC [186]. Los resultados con $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se realizó principalmente con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp, E.E.U.U.). El programa Epidat 4.1 (SERGAS, Xunta de Galicia) se usó para el cálculo del Kappa de Fleiss y MedCalc 12.2.1 (Ostend, Bélgica) para la comparación de curvas ROC.

¹ Al valorar los resultados debe tenerse en cuenta que en la razón de verosimilitud negativa, a diferencia de los demás parámetros, un número mayor implica peor resultado. Por tanto, su aumento es equivalente a un empeoramiento.

El grado de acuerdo intragrupo e interobservador se valoró en su caso según la escala propuesta por Landis y Koch, tal como se refleja en la Tabla 5-4 [187].

0 – 0,2	Acuerdo deficiente
0,21 – 0,4	Ligero acuerdo
0,41 – 0,6	Moderado acuerdo
0,61 – 0,8	Buen acuerdo
0,81 – 1	Excelente acuerdo

Tabla 5-4. Grado de acuerdo Kappa

En cuanto a los objetivos secundarios, en el apartado 5.4.4 *Criterios de malignidad para adenopatías según nuevo consenso* los resultados no se agruparon, sino que se analizaron de modo individual al tratarse de sólo tres radiólogos con experiencia previa. Posteriormente se calcularon valores medios agrupados para los distintos parámetros y concordancia interobservador para más de dos observadores mediante el estadístico Kappa de Fleiss².

Asimismo, se realizó con posterioridad un nuevo análisis de todos los parámetros del estadiaje local aplicado únicamente a la valoración por los ER del subgrupo post-QRT. En este caso, la dicotomización histológica se estableció entre estadio 0 (sin tumor visible) y estadio I – IV (presencia de tumor viable), con el objetivo de valorar la

² Por tanto, aunque los valores estadísticos en este apartado son individuales para cada radiólogo, el kappa es grupal.

capacidad de detección de respuesta completa tras QRT. El análisis estadístico se realizó de igual manera que en anteriores ocasiones, si bien en este caso los cálculos se centraron en la detección de signos de respuesta completa (T0 y ganglios benignos), a diferencia de los cálculos previos. Dada la alta posibilidad de sesgos debido al reducido número de pacientes con respuesta completa histológica, se decidió no incluir a los radiólogos no experimentados.



Resultados

6

6. Resultados

6.1 Estadísticos descriptivos

Los pacientes de la muestra de casos presentaron una edad promedio de 63 años (rango 40-85 años), incluyendo 75 varones (edad media 65,5 años, rango 42-85) y 25 mujeres (edad media 61,4 años, rango 40-82). De ellos, 37 varones y 17 mujeres correspondían al grupo de estadiaje primario (edad media 65,5 años, rango 42 – 85) y 38 varones y 8 mujeres al grupo post-QRT (edad media 61,4 años, rango 40 – 82).

El abordaje quirúrgico se realizó con escisión mesorrectal completa en 80 casos (5 de ellos vía laparoscópica) y con amputación abdómino-perineal en 20. El intervalo medio hasta la cirugía en el grupo de estadiaje primario fue de 34,7 días (rango 1 – 64). En el grupo post-QRT, el intervalo medio desde la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía fue de 64,1 días (rango 57 – 71). La RM de control post-QRT previa a la resección quirúrgica se realizó una media de 40,7 días tras el tratamiento (rango 35 – 56), 23,4 días antes de la cirugía (rango 2 – 35).

La localización del tumor correspondió a: 22 casos en tercio inferior del recto, 38 en tercio medio y 37 en tercio superior (4 afectando a unión recto-sigma). En 3 casos no se especificó una localización en el informe quirúrgico ni histopatológico. El tamaño medio

de la lesión principal fue de 32,6 mm (rango 2 – 90 mm). La media de ganglios extraídos de la grasa perirrectal fue 14,7 (rango 1 – 46).

Los resultados del estadiaje histopatológico, según criterios establecidos por el *American Joint Committee of Cancer*, se exponen en las Tablas 6-1 a 6-4 [40].

<u>Adenocarcinoma – 92 casos</u> • “In situ” – 5 casos • Islotes celulares aislados (QRT) – 3 casos * * Uno de los casos, presentes sólo en un ganglio <u>Ausencia de malignidad – 8 casos</u> • Respuesta completa a QRT – 4 casos • Sin hallazgos (pólipo maligno) – 2 casos • Displasia (biopsia positiva) – 2 casos	<u>Grado de diferenciación</u> • Alto – 6 • Moderado – 29 • Bajo – 45 • “In situ” – 5 • Sin malignidad – 8 • No especificado – 7
---	--

Tabla 6-1. Estirpe y grado de diferenciación de la muestra de casos

	Muestra	Estadiaje primario	Post-QRT
T0	8	4	7 *
Tis	5	5	0
T1 - 2	44	20	21
T3	36	20	16
T4	7	5	2

Tabla 6-2. Estadio histopatológico del tumor principal (pT)

* Los casos con islotes celulares aislados se clasificaron como T0

	Muestra	Estadíaaje primario	Post-QRT
N0	63	35	28
N1a	15	7	8
N1b	5	2	3
N1c	5	1	4
N2a	7	5	2
N2b	5	4	1

Tabla 6-3. Estadío histopatológico ganglionar (pN)

	Muestra	Estadíaaje primario	Post-QRT
0	16	9 *	7
I	27	15	12
IIA	19	10	9
IIB	2	1	1
IIIA	12	5	7
IIIB	19	9	10
IIIC	5	5	0

Tabla 6-4. Estadío histopatológico local (pTN)

* Los tumores "in situ" se incluyeron en el estadio 0

Se detectó infiltración vascular extramural en 10 casos (7 en estadíaaje primario y 3 tras neoadyuvancia) y nódulos satélites en 14 casos (9 y 5, respectivamente). En 8 casos se objetivó afectación de la fascia mesorrectal en (4 en estadíaaje primario y 4 post-QRT).

En los casos post-QRT, el grado de regresión tumoral según la clasificación de Ryan correspondió a 6 casos de grado 0, 18 de grado 1 y 12 de grado 2 (10 casos sin especificar) [183].

6.2 Valoración de adenopatías (estadio N)

La Tabla 6-5 muestra los resultados de precisión diagnóstica (AUC). La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud se presentan en la Tabla 6-6; los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$), excepto los correspondientes al estadiaje primario sin DWI por los RR ($p = 0,063$). Sin embargo, las diferencias entre curvas ROC no resultó estadísticamente significativa.

		N Global	N – Estadiaje Primario	yN – Post-QRT
ER	HRT2w	0.725 ± 0.031	0.680 ± 0.045	0.778 ± 0.042
	HRT2w+DWI	0.675 ± 0.033	0.635 ± 0.046	0.720 ± 0.045
NER	HRT2w	0.654 ± 0.037	0.659 ± 0.051	0.643 ± 0.055
	HRT2w+DWI	0.673 ± 0.036	0.666 ± 0.051	0.682 ± 0.052
RR	HRT2w	0.633 ± 0.029	0.585 ± 0.041	0.688 ± 0.04
	HRT2w+DWI	0.674 ± 0.028	0.685 ± 0.04	0.657 ± 0.041

Tabla 6-5. Precisión diagnóstica para ganglios positivos/negativos (área bajo la curva ROC)

Se observó una disminución global de AUC en los ER con el uso de DWI, correspondiente a una reducción de 0,045 en el estadiaje primario y 0,058 en el post-QRT. La tendencia descendente también se observó en el resto de parámetros estadísticos, excepto en razón de verosimilitud negativa que aumentó con la DWI (valores más altos en este parámetro corresponden a peores resultados). Cabe destacar la marcada disminución en la especificidad (reducción en estadiaje primario del 10,5% y post-QRT del 5,9%). El sobre / infraestadiaje (Tabla 6-7) mostró un aumento del error con el uso de DWI, principalmente a expensas del sobreestadiaje, el cual se elevó un 6,8% en el estadiaje

primario y un 3,6% post-QRT. El acuerdo intragrupo de ER aumentó en ambas categorías con el uso de DWI, notablemente en post-QRT (Tabla 6-8).

		N Global					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	71.2 (79/111)	73 (138/189)	60.7 (79/130)	81.1 (138/170)	2.63	0.39
	<i>HRT2w+DWI</i>	67.6 (75/111)	64.6 (122/189)	52.8 (75/142)	77.2 (122/158)	1.91	0.5
NER	<i>HRT2w</i>	66.3 (59/89)	59 (95/161)	47.2 (59/125)	76 (95/125)	1.61	0.57
	<i>HRT2w+DWI</i>	69.7 (62/89)	61.5 (99/161)	50 (62/124)	78.5 (99/126)	1.81	0.49
RR	<i>HRT2w</i>	70.3 (104/148)	50.8 (128/252)	45.6 (104/228)	74.4 (128/172)	1.42	0.58
	<i>HRT2w+DWI</i>	73 (108/148)	54 (136/252)	48.2 (108/224)	77.2 (136/176)	1.58	0.5

		N – Estadiaje Primario					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	64.9 (37/57)	72.4 (76/105)	56 (37/66)	79.1 (76/96)	2.35	0.48
	<i>HRT2w+DWI</i>	63.2 (36/57)	61.9 (65/105)	47.3 (36/76)	75.5 (65/86)	1.65	0.59
NER	<i>HRT2w</i>	64.4 (29/45)	63.2 (60/95)	45.3 (29/64)	78.9 (60/76)	1.75	0.56
	<i>HRT2w+DWI</i>	66.7 (30/45)	60 (57/95)	44.1 (30/68)	79.1 (57/72)	1.66	0.55
RR	<i>HRT2w *</i>	63.2 (48/76)	50.7 (71/140)	41 (48/117)	71.7 (71/99)	1.28	0.72
	<i>HRT2w+DWI</i>	71.1 (54/76)	52.9 (74/140)	45 (54/120)	77 (74/96)	1.51	0.54

		yN – Post-QRT					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	77.8 (42/54)	73.8 (62/84)	65.6 (42/64)	83.7 (62/74)	2.97	0.3
	<i>HRT2w+DWI</i>	72.2 (39/54)	67.9 (57/84)	59 (39/66)	79.1 (57/72)	2.25	0.41
NER	<i>HRT2w</i>	68.2 (30/44)	53 (35/66)	49.1 (30/61)	71.4 (35/49)	1.45	0.6
	<i>HRT2w+DWI</i>	72.7 (32/44)	63.6 (42/66)	57.1 (32/56)	77.7 (42/54)	1.99	0.43
RR	<i>HRT2w</i>	77.8 (56/72)	50.9 (57/112)	50.4 (56/111)	78 (57/73)	1.58	0.43
	<i>HRT2w+DWI</i>	75 (54/72)	55.4 (62/112)	51.9 (54/104)	77.5 (62/80)	1.68	0.45

Tabla 6-6. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para ganglios positivos/negativos

* Valores estadísticamente no significativos

En los NER se observó un ligero aumento del AUC con el uso de DWI (estadiaje primario 0,007 y post-QRT 0,039). Esta tendencia se apreció también en el resto de parámetros estadísticos. Dicha mejora se presentó principalmente en post-QRT, con un aumento del 4,5% en la sensibilidad, un 10,6% en la especificidad, un 8% en el VPP y un 6,3% en el VPN. También hubo una marcada reducción del sobreestadiaje con el uso de DWI en esta categoría (6.3%), con una ligera reducción generalizada en el infraestadiaje. Sin embargo, se observó un ligero aumento del sobreestadiaje en el estadiaje primario (2,1%). El estadístico Kappa disminuyó notablemente en el estadiaje primario, mientras que mejoró en post-QRT.

		N Global		N – Estadiaje Primario		yN – Post-QRT	
		<i>Sobreest. (%)</i>	<i>Infraest. (%)</i>	<i>Sobreest. (%)</i>	<i>Infraest. (%)</i>	<i>Sobreest. (%)</i>	<i>Infraest. (%)</i>
ER	<i>HRT2w</i>	17 (51/300)	10.6 (32/300)	17.9 (29/162)	12.3 (20/162)	15.9 (22/138)	8.6 (12/138)
	<i>HRT2w+DWI</i>	22.3 (67/300)	12 (36/300)	24.7 (40/162)	12.9 (21/162)	19.5 (27/138)	10.8 (15/138)
NER	<i>HRT2w</i>	26.4 (66/250)	12 (30/250)	25 (35/140)	11.4 (16/140)	28.1 (31/110)	12.7 (14/110)
	<i>HRT2w+DWI</i>	24.8 (62/250)	10.8 (27/250)	27.1 (38/140)	10.7 (15/140)	21.8 (24/110)	10.9 (12/110)
RR	<i>HRT2w</i>	31 (124/400)	11 (44/400)	31.9 (69/216)	12.9 (28/216)	29.8 (55/184)	8.6 (16/184)
	<i>HRT2w+DWI</i>	29 (116/400)	10 (40/400)	30.5 (66/216)	10.1 (22/216)	27.1 (50/184)	9.7 (18/184)

Tabla 6-7. Tasas de sobre e infraestadiaje para ganglios positivos/negativos

Los RR mostraron los resultados más variables. El AUC aumentó notablemente con la DWI para el estadiaje primario (0.1), mientras que disminuyó ligeramente en post-QRT (0.031). El resto de los parámetros mostraron una leve mejoría global para el estadiaje primario al agregar DWI, con un aumento notable en la sensibilidad y el VPN (7,9% y 5,3%, respectivamente). Estos resultados se invirtieron en la categoría post-QRT, con

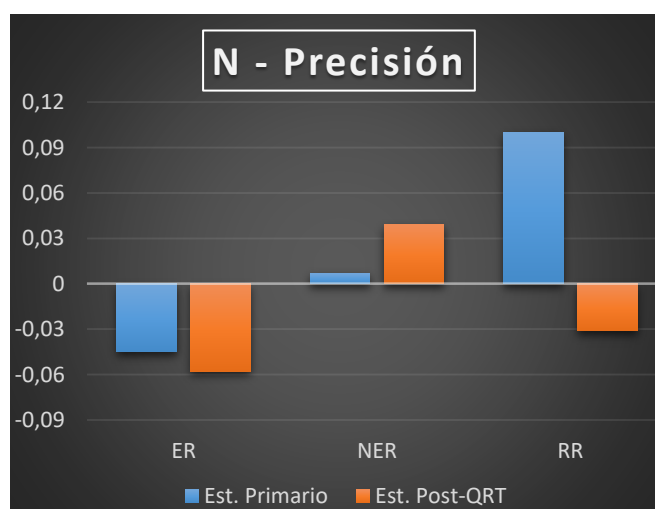
reducción de sensibilidad en un 2,8%, aunque con aumento de la especificidad (4,5%).

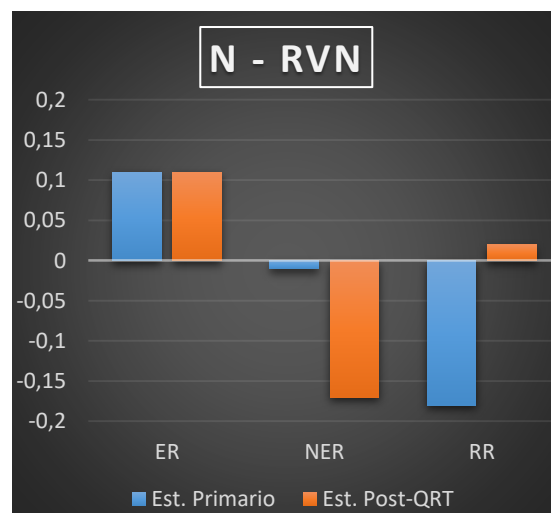
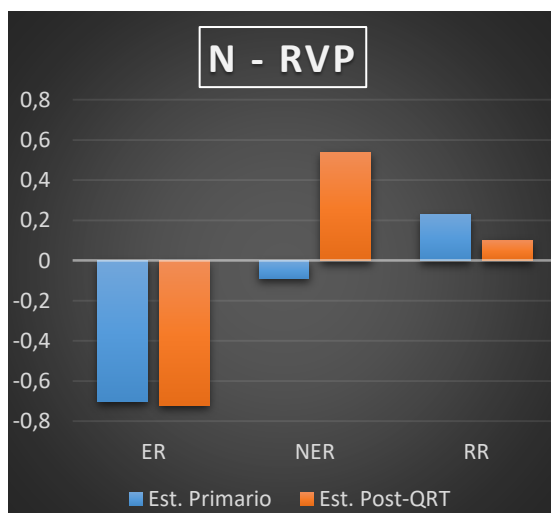
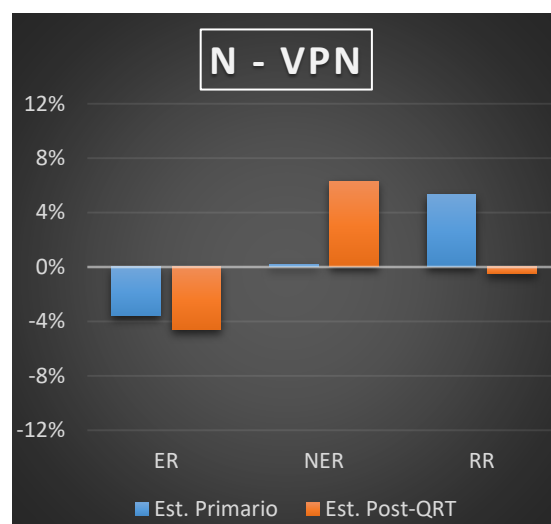
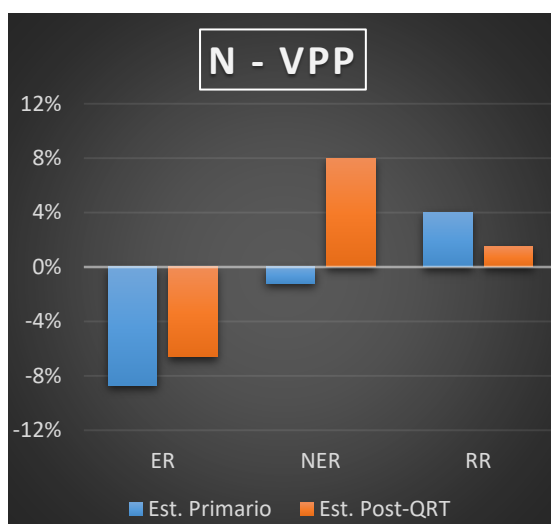
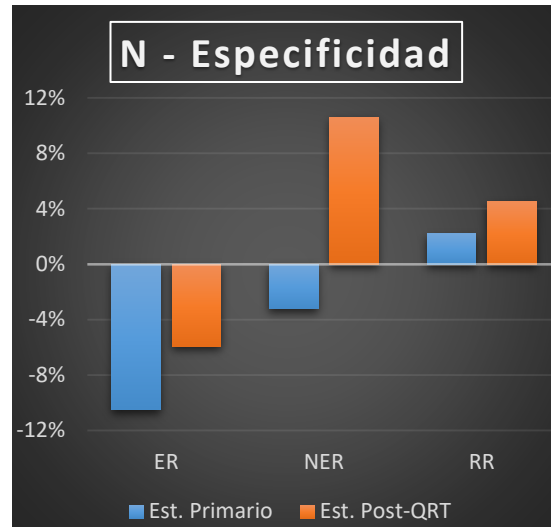
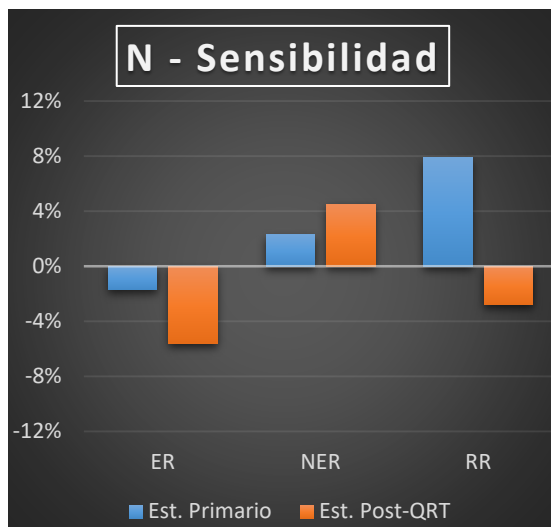
Pudo observarse una ligera reducción del sobreestadiaje con el uso de DWI para ambas categorías, pero con infraestadiaje variable. El Kappa mejoró notablemente con la DWI en el estadiaje primario, con cierta disminución post-QRT.

		N Global	N – Estadiaje Primario	yN – Post-QRT
ER	HRT2w	0.395	0.402	0.383
	HRT2w+DWI	0.451	0.429	0.477
NER	HRT2w	0.449	0.501	0.368
	HRT2w+DWI	0.394	0.378	0.416
RR	HRT2w	0.458	0.397	0.528
	HRT2w+DWI	0.492	0.5	0.484

Tabla 6-8. Acuerdo intragrupo (Kappa de Fleiss) para ganglios positivos/negativos

Figura 6-1. Ilustración gráfica de las diferencias entre los resultados estadísticos de las dos revisiones del estadio N por cada grupo de radiólogos, mostrando la evolución positiva o negativa al añadir secuencias DWI.





6.3 Valoración del tumor principal (estadio T)

Los resultados de precisión diagnóstica (AUC) se presentan en la Tabla 6-9. La Tabla 6-10 muestra los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. Todos ellos fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$), exceptuando los correspondientes al AUC de la categoría post-QRT sin DWI por los NER ($p = 0,067$). En la evaluación de las diferencias entre ambas lecturas, sólo el estadiaje primario por los ER mostró significación estadística según el test de McNemar ($p = 0.002$). La diferencia entre curvas ROC no fue estadísticamente significativa.

		T Global	T - Estadiaje Primario	yT – Post-QRT
ER	HRT2w	0.681 ± 0.031	0.711 ± 0.041	0.657 ± 0.047
	HRT2w+DWI	0.682 ± 0.031	0.748 ± 0.039	0.626 ± 0.049
NER	HRT2w	0.654 ± 0.035	0.699 ± 0.044	0.604 ± 0.054 *
	HRT2w+DWI	0.681 ± 0.034	0.735 ± 0.043	0.621 ± 0.053
RR	HRT2w	0.649 ± 0.028	0.703 ± 0.036	0.588 ± 0.043
	HRT2w+DWI	0.650 ± 0.028	0.697 ± 0.036	0.602 ± 0.042

Tabla 6-9. Precisión diagnóstica para infiltración extramural por el tumor principal (área bajo la curva ROC)

* Valor estadísticamente no significativo

En el estadiaje primario por los ER, la adición de DWI a HRT2w produjo un marcado aumento de especificidad (12,7%) y de la razón de verosimilitud positiva (0,81), en menor grado de VPP (7,2%) y AUC (0,037), pero con una disminución moderada de sensibilidad (6,7%). También se produjo una marcada reducción del sobreestadiaje al agregar DWI (6,8%), pero con un ligero aumento de infraestadiaje (3%) (Tabla 6-11). En la categoría post-QRT, el uso de DWI condicionó cambios mínimos, con un ligero

empeoramiento del AUC (0,031). El acuerdo intragrupo mejoró con la DWI, principalmente en el estadiaje primario (Tabla 6-12).

		T Global					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	77.5 (100/129)	53.8 (92/171)	55.8 (100/179)	76 (92/121)	1.67	0.41
	<i>HRT2w+DWI</i>	72.9 (94/129)	60.8 (104/171)	58.3 (94/161)	74.8 (104/139)	1.86	0.44
NER	<i>HRT2w</i>	72.9 (78/107)	54.5 (78/143)	54.5 (78/143)	72.8 (78/107)	1.6	0.49
	<i>HRT2w+DWI</i>	74.8 (80/107)	58 (83/143)	57.1 (80/140)	75.4 (83/110)	1.78	0.43
RR	<i>HRT2w</i>	68.6 (118/172)	57.5 (131/228)	54.8 (118/215)	70.8 (131/185)	1.61	0.54
	<i>HRT2w+DWI</i>	72.7 (125/172)	54.8 (125/228)	54.8 (125/228)	72.6 (125/172)	1.6	0.49

		T – Estadiaje Primario					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	76 (57/75)	63.2 (55/87)	64 (57/89)	75.3 (55/73)	2.06	0.38
	<i>HRT2w+DWI</i>	69.3 (52/75)	75.9 (66/87)	71.2 (52/73)	74.1 (66/89)	2.87	0.4
NER	<i>HRT2w</i>	69.2 (45/65)	66.7 (50/75)	64.2 (45/70)	71.4 (50/70)	2.07	0.46
	<i>HRT2w+DWI</i>	70.8 (46/65)	72 (54/75)	68.6 (46/67)	73.9 (54/73)	2.52	0.4
RR	<i>HRT2w</i>	69 (69/100)	67.2 (78/116)	64.4 (69/107)	71.5 (78/109)	2.1	0.46
	<i>HRT2w+DWI</i>	72 (72/100)	64.7 (75/116)	63.7 (72/113)	72.8 (75/103)	2.04	0.43

		yT – Post-QRT					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	79.6 (43/54)	44 (37/84)	47.7 (43/90)	77 (37/48)	1.42	0.46
	<i>HRT2w+DWI</i>	77.8 (42/54)	45.2 (38/84)	47.7 (42/88)	76 (38/50)	1.42	0.49
NER	<i>HRT2w</i>	78.6 (33/42)	41.2 (28/68)	45.2 (33/73)	75.6 (28/37)	1.33	0.52
	<i>HRT2w+DWI</i>	81 (34/42)	42.6 (29/68)	46.5 (34/73)	78.3 (29/37)	1.41	0.44
RR	<i>HRT2w</i>	68.1 (49/72)	47.3 (53/112)	45.3 (49/108)	69.7 (53/76)	1.29	0.67
	<i>HRT2w+DWI</i>	73.6 (53/72)	44.6 (50/112)	46 (53/115)	72.4 (50/69)	1.32	0.59

Tabla 6-10. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para infiltración extramural por el tumor principal

Mientras tanto, en los NER todos los valores mejoraron ligeramente al agregar DWI, una vez más de modo más notable en la especificidad (5,3%) y razón de verosimilitud positiva (0,45) del estadiaje primario, en menor medida del AUC (0,036). También presentaron una mínima reducción del sobre e infraestadiaje con DWI en ambas categorías, más evidente en el sobreestadiaje del primario (2,8%), y moderada del estadístico Kappa.

Los RR también mostraron cambios leves, principalmente un ligero aumento de la sensibilidad al agregar DWI tanto en el estadiaje primario como en el seguimiento post-QRT (3% y 5,5%, respectivamente), así como una disminución de la especificidad (3,5%) en el estadiaje primario. Hubo un ligero aumento del sobreestadiaje y disminución del infraestadiaje en todos los casos, así como una mejora del acuerdo intragrupo, más marcado en post-QRT.

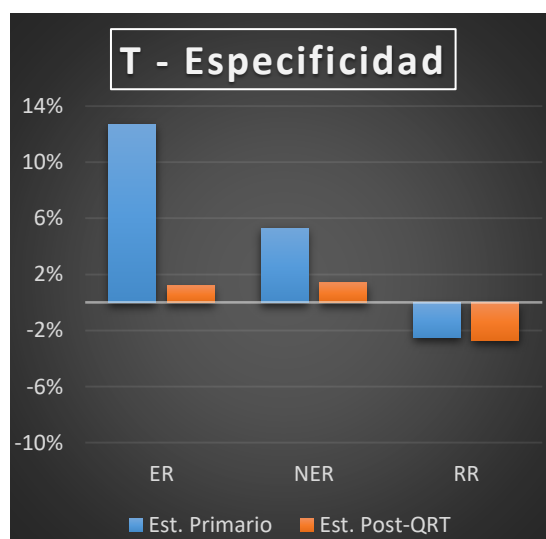
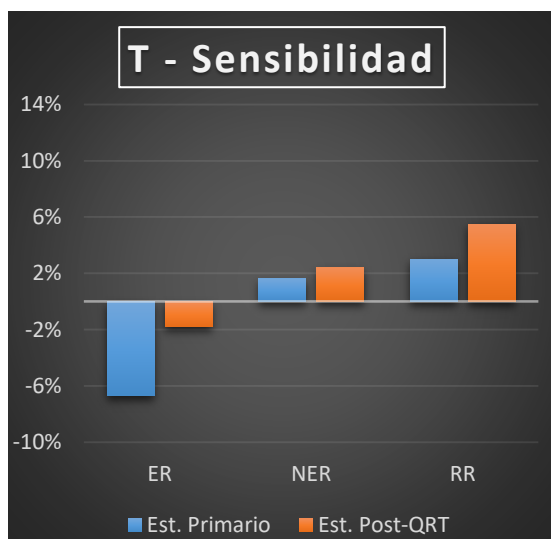
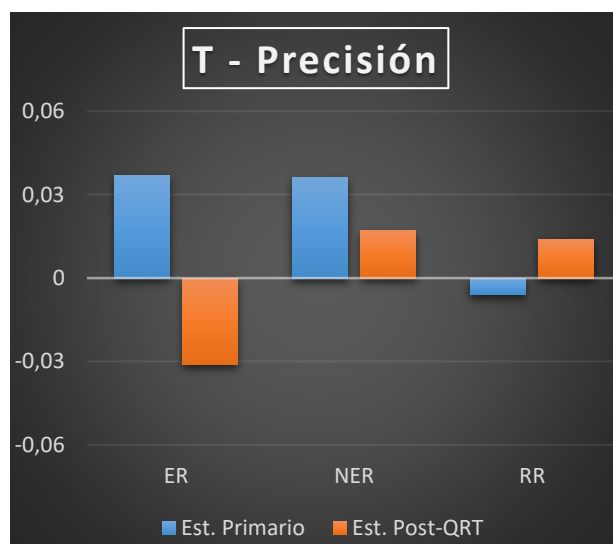
		Global T		T – Estadiaje Primario		yT – Post-QRT	
		Sobreest.(%)	Infraest.(%)	Sobreest.(%)	Infraest.(%)	Sobreest.(%)	Infraest.(%)
ER	HRT2w	26.3 (79/300)	9.6 (29/300)	19.7 (32/162)	11.1 (18/162)	34 (47/138)	7.9 (11/138)
	HRT2w+DWI	22.3 (67/300)	11.6 (35/300)	12.9 (21/162)	14.1 (23/162)	33.3 (46/138)	8.7 (15/138)
NER	HRT2w	26 (65/250)	11.6 (29/250)	17.8 (25/140)	14.2 (20/140)	36.3 (40/110)	8.1 (9/110)
	HRT2w+DWI	24 (60/250)	10.8 (27/250)	15 (21/140)	13.5 (19/140)	35.4 (39/110)	7.2 (8/110)
RR	HRT2w	24.2 (97/400)	13.5 (54/400)	17.5 (38/216)	14.3 (31/216)	32 (59/184)	12.5 (23/184)
	HRT2w+DWI	25.7 (103/400)	11.7 (47/400)	18.9 (41/216)	12.9 (28/216)	33.6 (62/184)	10.3 (19/184)

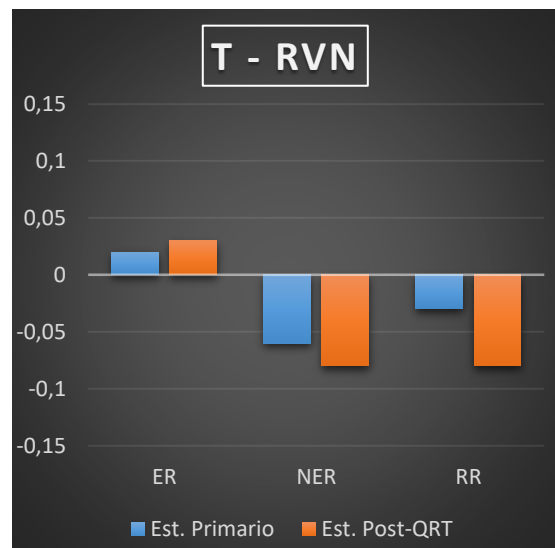
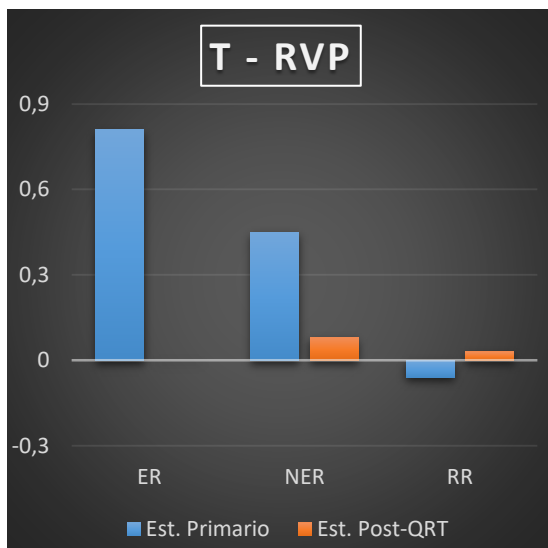
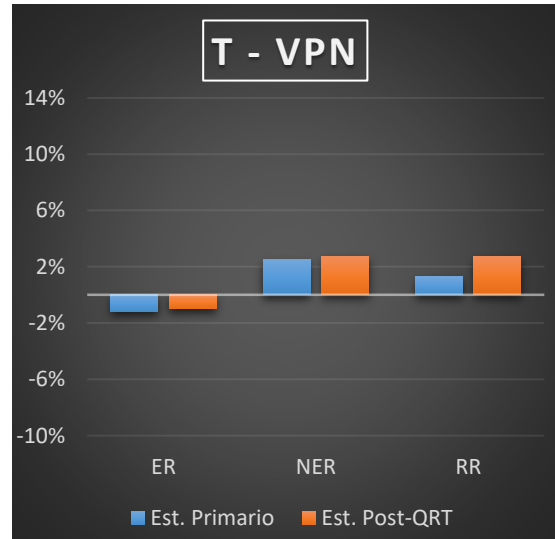
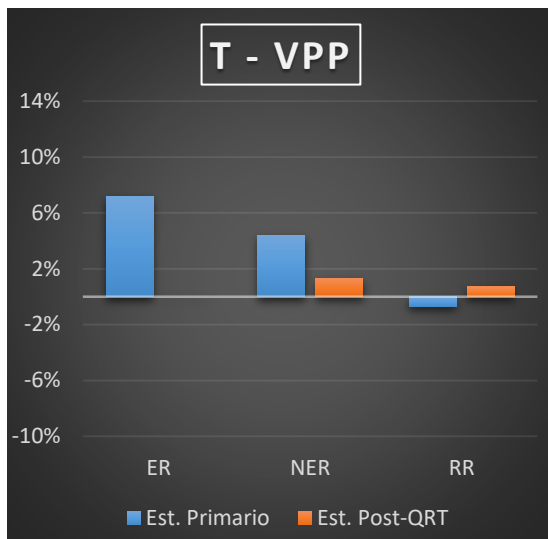
Tabla 6-11. Tasas de sobre e infraestadiaje para infiltración extramural por el tumor principal

		T Global	T – Estadiaje Primario	yT – Post-QRT
ER	HRT2w	0.413	0.405	0.409
	HRT2w+DWI	0.491	0.501	0.44
NER	HRT2w	0.508	0.566	0.38
	HRT2w+DWI	0.459	0.503	0.343
RR	HRT2w	0.403	0.419	0.372
	HRT2w+DWI	0.46	0.456	0.451

Tabla 6-12. Acuerdo intragrupo (Kappa de Fleiss) para infiltración extramural por el tumor principal

Figura 6-2. Ilustración gráfica de las diferencias entre los resultados estadísticos de las dos revisiones del estadio T por cada grupo de radiólogos, mostrando la evolución positiva o negativa al añadir secuencias DWI.





6.4 Valoración del estadio local (estadio TN)

La Tabla 6-13 muestra los resultados de precisión diagnóstica (AUC), estadísticamente significativos ($p < 0.05$) salvo para la valoración post-QRT sin DWI por los NER ($p = 0,184$). La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad se muestran en la Tabla 6-14; los resultados también fueron en gran parte estadísticamente significativos, exceptuando de nuevo a los correspondientes al control post-QRT sin DWI por los NER ($p = 0,169$), así como las dos valoraciones por los RR en dicho subgrupo ($p = 0,285$ y $0,111$, respectivamente).

		<i>Est. global</i>	<i>Est. primario</i>	<i>Est. post-QRT</i>
ER	HRT2w	0,735 ± 0,03	0,769 ± 0,039	0,693 ± 0,047
	HRT2w+DWI	0,675 ± 0,032	0,701 ± 0,041	0,643 ± 0,049
NER	HRT2w	0,653 ± 0,035	0,703 ± 0,044	0,574 ± 0,056 *
	HRT2w+DWI	0,693 ± 0,034	0,725 ± 0,043	0,642 ± 0,054
RR	HRT2w	0,637 ± 0,028	0,670 ± 0,037	0,594 ± 0,043
	HRT2w+DWI	0,623 ± 0,028	0,633 ± 0,038	0,608 ± 0,042

Tabla 6-13. Precisión diagnóstica para el estadio local (área bajo la curva ROC)

* Valor estadísticamente no significativo

En los ER se observó una moderada disminución de precisión con el uso de DWI tanto en el estadiaje primario como post-QRT (0,068 y 0,05, respectivamente), a pesar de los mínimos cambios del acuerdo intragrupo. El resto de parámetros estadísticos mostró mínimos cambios con tendencia al empeoramiento al agregar DWI, destacando la caída de un 8,3% del VPP y 6,7% de la sensibilidad en el estadiaje primario, con un aumento del 3,7% en su infraestadiaje (Tabla 6-15).

		Estadíaie Global					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	87,1 (149/171)	50,4 (65/129)	69,9 (149/213)	74,7 (65/87)	1,75	0,25
	<i>HRT2w+DWI</i>	83 (142/171)	48,1 (62/129)	67,9 (142/209)	68,1 (62/91)	1,6	0,35
NER	<i>HRT2w</i>	82,7 (115/139)	40,5 (45/111)	63,5 (115/181)	65,2 (45/69)	1,39	0,42
	<i>HRT2w+DWI</i>	84,2 (117/139)	45 (50/111)	65,7 (117/178)	69,4 (50/72)	1,53	0,35
RR	<i>HRT2w</i>	79,8 (182/228)	37,2 (64/172)	62,7 (182/290)	58,1 (64/110)	1,27	0,54
	<i>HRT2w+DWI</i>	82 (187/228)	32 (55/172)	61,5 (187/304)	57,2 (55/96)	1,2	0,56

		Estadíaie primario					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	86,7 (78/90)	58,3 (42/72)	72,2 (78/108)	77,7 (42/54)	2,08	0,22
	<i>HRT2w+DWI</i>	80 (72/90)	56,9 (41/72)	69,9 (72/103)	69,4 (41/59)	1,85	0,35
NER	<i>HRT2w</i>	76,3 (58/76)	56,3 (36/64)	67,4 (58/86)	66,6 (36/54)	1,74	0,42
	<i>HRT2w+DWI</i>	80,3 (61/76)	56,3 (36/64)	68,5 (61/89)	70,5 (36/51)	1,83	0,35
RR	<i>HRT2w</i>	79,2 (95/120)	45,8 (44/96)	64,6 (95/147)	63,7 (44/69)	1,46	0,45
	<i>HRT2w+DWI</i>	77,5 (93/120)	39,6 (38/96)	61,5 (93/151)	58,4 (38/65)	1,28	0,56

		Estadíaie post-QRT					
		<i>Sens. (%)</i>	<i>Espec. (%)</i>	<i>VPP (%)</i>	<i>VPN (%)</i>	<i>RVP</i>	<i>RVN</i>
ER	<i>HRT2w</i>	87,7 (71/81)	40,4 (23/57)	67,6 (71/105)	69,6 (23/33)	1,47	0,3
	<i>HRT2w+DWI</i>	86,4 (70/81)	36,8 (21/57)	66 (70/106)	65,6 (21/32)	1,36	0,37
NER	<i>HRT2w *</i>	90,5 (57/63)	19,1 (9/47)	60 (57/95)	60 (9/15)	1,11	0,49
	<i>HRT2w+DWI</i>	88,9 (56/63)	29,8 (14/47)	62,9 (56/89)	66,6 (14/21)	1,26	0,37
RR	<i>HRT2w *</i>	80,6 (87/108)	26,3 (20/76)	60,8 (87/143)	48,7 (20/41)	1,09	0,73
	<i>HRT2w+DWI *</i>	87 (94/108)	22,4 (17/76)	61,4 (94/153)	54,8 (17/31)	1,12	0,58

Tabla 6-14. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para el estadio local

* Valores estadísticamente no significativos

Por el contrario, los NER presentaron una discreta mejoría al añadir la DWI a la valoración, principalmente en el subgrupo post-QRT con un aumento de 0.068 en la precisión, 10,7% en la especificidad y disminución de 0,12 en la RVN. Ello también se

asocia a cierta disminución del sobreestadiaje (4,5%) y aumento del Kappa (0,11) en dicho subgrupo (Tabla 6-16), con mínimos cambios del resto de parámetros.

En los RR existió un discreto empeoramiento de AUC (0,037), especificidad (6,2%) y VPN (5,3%) en el estadiaje primario al añadir DWI, con escasas diferencias en el resto de parámetros. En el subgrupo post-QRT se produjo una discreta mejoría, destacando el aumento de la sensibilidad (6,4%), VPN (6,1%) y RVN (0,15), con discreta disminución del infraestadiaje (3,8%).

		Est. global		Est. primario		Est. post-QRT	
		<i>Sobreest.</i>	<i>Infraest.</i>	<i>Sobreest.</i>	<i>Infraest.</i>	<i>Sobreest.</i>	<i>Infraest.</i>
ER	<i>HRT2w</i>	21,3 (64/300)	7,3 (22/300)	18,5 (30/162)	7,4 (12/162)	24,6 (34/138)	7,2 (10/138)
	<i>HRT2w+DWI</i>	22,3 (67/300)	9,6 (29/300)	19,1 (31/162)	11,1 (18/162)	26 (36/138)	8 (11/138)
NER	<i>HRT2w</i>	26,4 (66/250)	9,6 (24/250)	20 (28/140)	12,8 (18/140)	34,5 (38/110)	5,4 (6/110)
	<i>HRT2w+DWI</i>	24,4 (61/250)	8,8 (22/250)	20 (28/140)	10,7 (15/140)	30 (33/110)	6,3 (7/110)
RR	<i>HRT2w</i>	27 (108/400)	11,5 (46/400)	24 (52/216)	11,5 (25/216)	30,4 (56/184)	11,4 (21/184)
	<i>HRT2w+DWI</i>	29,2 (117/400)	10,2 (41/400)	26,8 (58/216)	12,5 (27/216)	32 (59/184)	7,6 (14/184)

Tabla 6-15. Tasas de sobre e infraestadiaje para el estadio local

		Est. global	Est. primario	Est. post-QRT
ER	<i>HRT2w</i>	0,49	0,5	0,48
	<i>HRT2w+DWI</i>	0,54	0,54	0,5
NER	<i>HRT2w</i>	0,55	0,6	0,23
	<i>HRT2w+DWI</i>	0,48	0,53	0,34
RR	<i>HRT2w</i>	0,44	0,46	0,4
	<i>HRT2w+DWI</i>	0,48	0,49	0,44

Tabla 6-16. Acuerdo intragrupo (Kappa de Fleiss) para el estadio local

En la valoración secundaria por los ER de respuesta completa post-QRT (Tabla 6-17), tanto el AUC ($p = 0,643$ y $0,928$) como los resultados al agregar DWI ($p = 0,166$) no fueron estadísticamente significativos. No se apreciaron cambios evidentes en los resultados salvo cierta disminución de la precisión ($0,042$), RVP ($1,81$) y Kappa ($0,13$). Sin embargo, las alteraciones estadísticas secundarias al mínimo número de resultados positivos y la ausencia de significación estadística limitan la valoración.

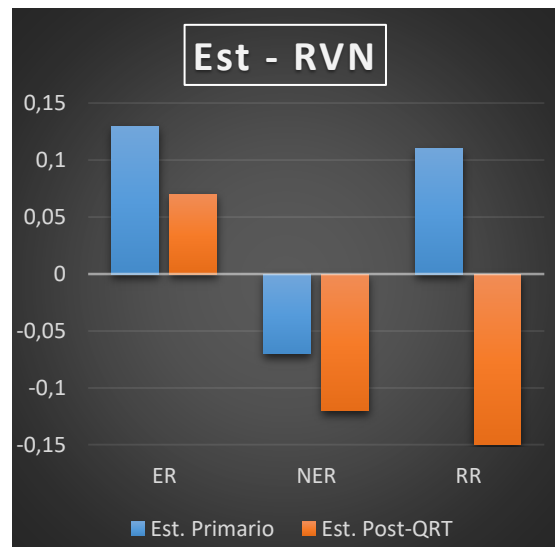
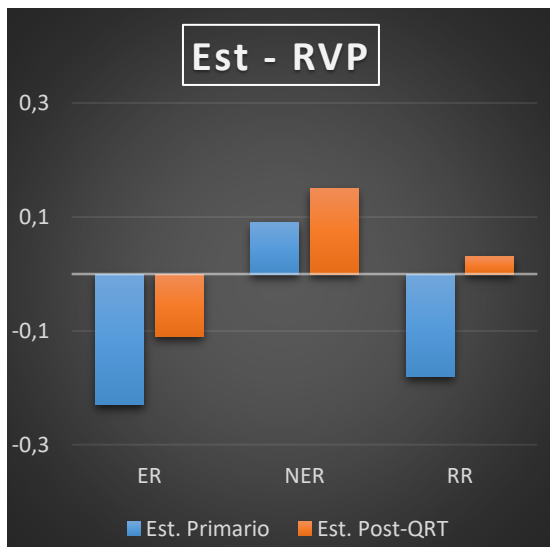
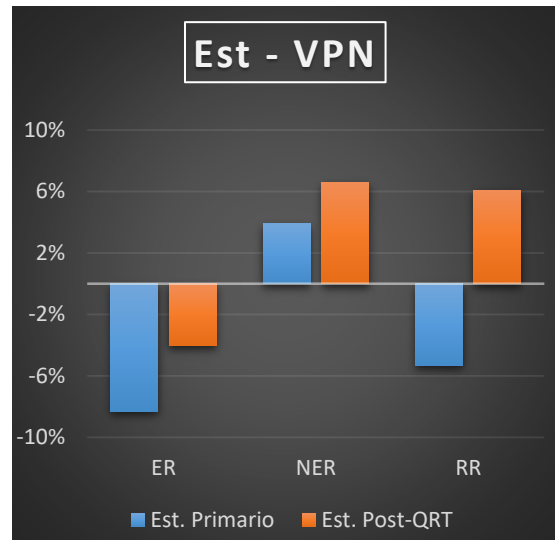
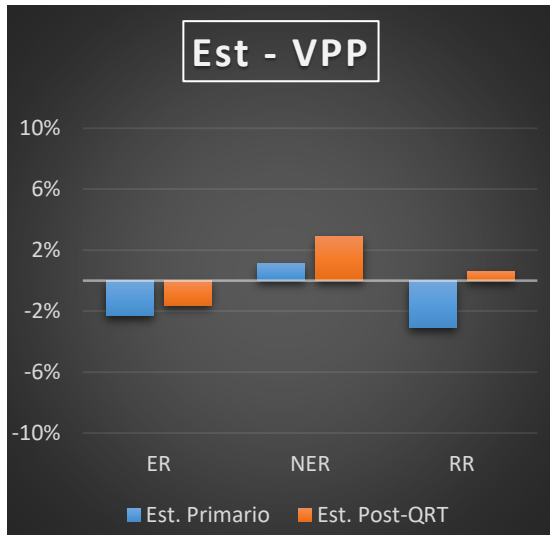
	ER (yTN 0)	
	HRT2w	HRT2w+DWI
<i>AUC</i>	0,535 $\pm$ 0,9 *	0,493 $\pm$ 0,86 *
<i>Sens. (%)</i>	14,2 (3/21)	9,5 (2/21) *
<i>Espec. (%)</i>	97,4 (114/117)	97,4 (114/117) *
<i>VPP (%)</i>	50 (3/6)	40 (2/5) *
<i>VPN (%)</i>	86,3 (114/132)	85,7 (114/133) *
<i>RVP</i>	5,46	3,65 *
<i>RVN</i>	0,88	0,92 *
<i>Kappa</i>	0,3	0,17 *

Tabla 6-17. Resultados para la valoración de respuesta completa en estadiaje local (yTON0) tras tratamiento neoadyuvante por los radiólogos experimentados

* Valores estadísticamente no significativos

Figura 6-3. Ilustración gráfica de las diferencias entre los resultados estadísticos de las dos revisiones del estadio local por cada grupo de radiólogos, mostrando la evolución positiva o negativa al añadir secuencias DWI.





6.5 Comparación con nuevos criterios de consenso

Los resultados para AUC, sensibilidad / especificidad y VPP / VPN se muestran en las Tabla 6-18 y Tabla 6-19. Al comparar los criterios morfológicos y de tamaño, se pueden apreciar mejores resultados para en AUC con el uso de criterios morfológicos en los observadores 2 y 3, así como una sensibilidad y VPN notablemente mejores. Sin embargo, todos los observadores mostraron mayor especificidad y VPP con el uso de criterios de tamaño. Con respecto al sobre / infraestadiaje, los criterios de tamaño produjeron una disminución del sobreestadiaje en todos los observadores, con cierto aumento en el infraestadiaje en los observadores 2 y 3 (Tabla 6-20). En los valores medios, los criterios de tamaño mostraron los resultados más bajos para el sobreestadiaje, mientras que los morfológicos para el infraestadiaje.

	Radiólogo 1	Radiólogo 2	Radiólogo 3	Media
Crit. Morfol. HRT2w	0.658 ± 0.085 *	0.839 ± 0.06	0.853 ± 0.062	0.783
Tamaño	0.74 ± 0.081	0.796 ± 0.072	0.73 ± 0.083	0.755
Crit. Morfol. HRT2w + DWI	0.705 ± 0.08	0.812 ± 0.07	0.652 ± 0.084 *	0.723
DWI	0.587 ± 0.088 *	0.448 ± 0.088 *	0.655 ± 0.079 *	0.563

Tabla 6-18. Precisión diagnóstica para ganglios positivos/negativos según los diferentes criterios diagnósticos (área bajo la curva ROC)

* Valores estadísticamente no significativos

La evaluación únicamente con DWI mostró una caída significativa de todos los parámetros con respecto al resto de criterios, con tasas más altas de sobre e infraestadiaje. Por otro lado, su adición a los criterios morfológicos causó resultados

	Radiólogo 1		Radiólogo 2		Radiólogo 3		Media	
	Sensib.	Especif.	Sensib.	Especif.	Sensib.	Especif.	Sensib.	Especif.
Crit. Morfol. HRT2w	55.5% (10/18)	75% (21/28)	94.4% (17/18)	60.7% (17/28)	83.3% (15/18)	85.7% (24/28)	77.7%	73.8%
Tamaño	61.1% (11/18)	82.1% (23/28)	77.8% (14/18)	71.1% (20/28)	50% (9/18)	96.4% (27/28)	62.9%	83.2%
Crit. Morfol. HRT2w + DWI	72.2% (13/18)	67.9% (19/28)	77.8% (14/18)	75% (21/28)	66.7% (12/18)	60.7% (17/28) *	72.2%	67.8%
DWI	38.9% (7/18) *	78.6% (22/28) *	33.3% (6/18) *	64.3% (18/28) *	66.7% (12/18)	64.3% (18/28)	46.3%	69%
	VPN		VPP		VPN		VPP	
	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP	VPN	VPP
Crit. Morfol. HRT2w	58.8% (10/17)	72.4% (21/29)	60.7% (17/28)	94.4% (17/18)	78.9% (15/19)	88.8% (24/27)	66.1%	85.2%
Tamaño	68.7% (11/16)	76.6% (23/30)	63.6% (14/22)	88.4% (23/26)	90% (9/10)	75% (27/36)	74.1%	80%
Crit. Morfol. HRT2w + DWI	59% (13/22)	79.1% (19/24)	66.6% (14/21)	86.6% (21/25)	52.1% (12/23)	73.9% (17/23)	59.2%	79.8%
DWI	53.8% (7/13)	66.6% (22/33)	37.5% (6/16)	60% (18/30)	54.5% (12/22)	75% (18/24)	48.6%	67.2%

Tabla 6-19. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ganglios positivos/negativos según los diferentes criterios diagnósticos

* Valores estadísticamente no significativos

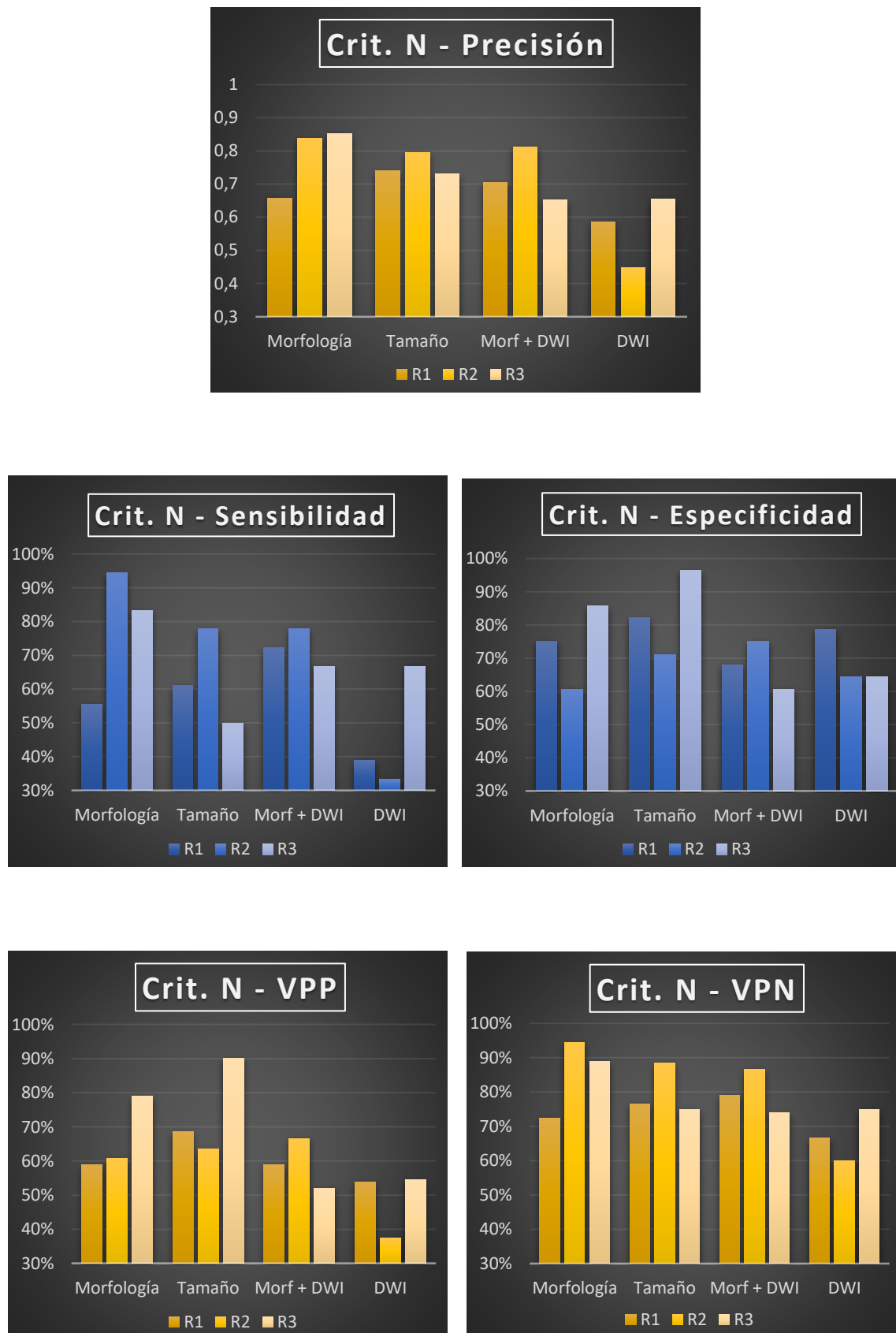
variables. En general, produjo una disminución del AUC, sensibilidad y VPN en los observadores 2 y 3, en contraste con su aumento en el observador 1. También la especificidad disminuyó en los observadores 1 y 3, pero aumentó en el 2. El sobreestadiaje aumentó significativamente cuando se agregó DWI a los criterios morfológicos en los observadores 1 y 3, así como el infraestadiaje en los observadores 2 y 3.

El criterio de tamaño demostró el mayor grado de acuerdo interobservador (0.511). Los criterios morfológicos mostraron un Kappa de 0.383, aumentando a un 0.477 cuando se les agregó la DWI. El acuerdo más bajo correspondió al uso de DWI en solitario, con un Kappa de 0.16.

		Crit. Morfol. HRT2w	Tamaño	Crit. Morfol. HRT2w + DWI	DWI
Radiólogo 1	<i>Sobreest.</i>	15.2% (7/46)	10.8% (5/46)	19.5% (9/46)	13% (6/46)
	<i>Infraest.</i>	17.3% (8/46)	15.2% (7/46)	10.8% (5/46)	23.9% (11/46)
Radiólogo 2	<i>Sobreest.</i>	23.9% (11/46)	17.3% (8/46)	15.2% (7/46)	21.7% (10/46)
	<i>Infraest.</i>	2.1% (1/46)	8.7% (4/46)	8.7% (4/46)	26% (12/46)
Radiólogo 3	<i>Sobreest.</i>	8.7% (4/46)	2.1% (1/46)	23.9% (11/46)	21.7% (10/46)
	<i>Infraest.</i>	6.5% (3/46)	19.5% (9/46)	13% (6/46)	13% (6/46)
Media	<i>Sobreest.</i>	15.9%	10%	19.5%	18.8%
	<i>Infraest.</i>	8.6%	14.4%	10.8%	20.9%

Tabla 6-20. Tasas de sobre/infraestadiaje para ganglios positivos/negativos según los diferentes criterios diagnósticos

Figura 6-4. Ilustración gráfica de los resultados estadísticos para las revisiones por cada grupo de radiólogos del estadio N según distintos criterios de malignidad (Morf + DWI – criterios morfológicos con uso añadido de secuencias potenciadas en difusión).





Discusión

7

7. Discusión

7.1 Cambios en la detección de ganglios malignos (N)

Los resultados obtenidos en el estudio muestran que agregar DWI a las secuencias HRT2w no parece mejorar la caracterización de los ganglios linfáticos malignos por los ER. Tanto en el estadiaje primario como en el seguimiento tras QRT condujo a una disminución tanto del AUC como del resto de parámetros estadísticos, principalmente asociada a un aumento del sobreestadiaje. Al mismo tiempo, el acuerdo intragrupo (Kappa) aumentó con el uso de DWI. Al analizar los datos en bruto, pudo apreciarse una ligera disminución en el número de ganglios dudosos con DWI (grado 2 de la escala de confianza establecida). Ello plantea la hipótesis de que en algunos ganglios dudosos en HRT2w, la presencia de restricción a la difusión posiblemente podría haber aumentado el grado de sospecha, aumentando secundariamente el sobreestadiaje (Figura 7-1).

En los grupos de radiólogos menos experimentados, los resultados fueron más variables. Los NER mejoraron en su evaluación post-CRT con el uso de DWI, de modo más evidente en cuanto a especificidad y valores predictivos, con cambios muy leves en los casos de estadificación primaria. Esto puede deberse al hecho de que los cambios secundarios al tratamiento y la persistencia del tumor en las adenopatías pueden ser difíciles de diferenciar, o por su mejor identificación en el seno de las secuelas post-QRT [24]. Dada la reducción objetivada también en el sobreestadiaje, la incorporación de la DWI podría

haber aumentado su grado de confianza diagnóstica. Mientras tanto, los RR presentaron un patrón inverso, con mejor rendimiento al agregar DWI a la estadificación primaria (mejor AUC y sensibilidad), principalmente asociado con una disminución en el infraestadiaje y un aumento del acuerdo intragrupo. Aun cuando la DWI pudo haber condicionado cambios en la caracterización de malignidad, es más probable que este hecho se relacionara con una mejor identificación de los ganglios, un hallazgo previamente descrito en la literatura [170,180].

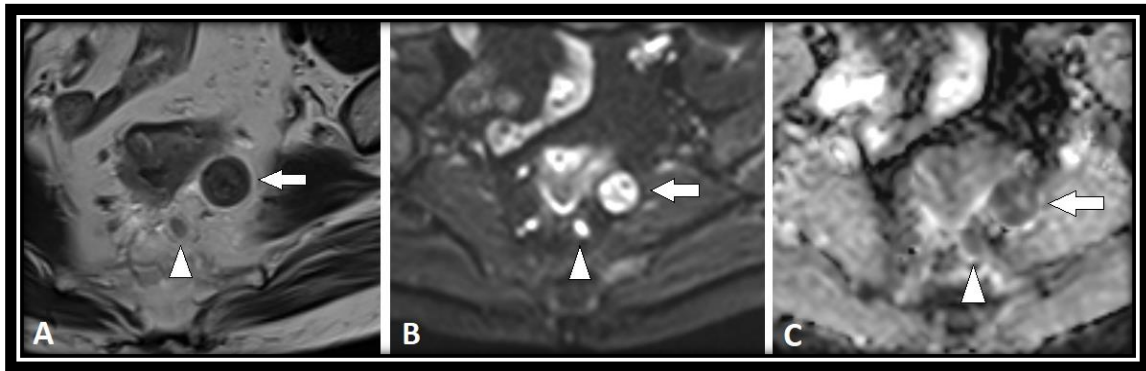


Figura 7-1. Superposición de la DWI en ganglios benigno y maligno.

RM de recto a nivel de tercio medio, HRT2w (A), DWI con valor b intermedio (B) y mapa ADC (C). Puede apreciarse una adenopatía en grasa perirrectal (flecha) con marcado aumento de tamaño, heterogeneidad de la señal y morfología redondeada, patológica desde el punto de vista radiológico y con malignidad confirmada en el análisis histológico de la pieza quirúrgica. Presenta hiperintensidad en DWI con restricción evidente en ADC. Sin embargo, un segundo ganglio próximo (punta de flecha) muestra similar comportamiento en DWI, a pesar de la ausencia de alteraciones morfológicas o de tamaño en HRT2w; este último se demostró benigno en la histología.

La alta celularidad del tejido linfoide sano también puede producir restricción a la difusión, lo que puede crear confusión en cuanto a malignidad pero facilita su visualización.

Nuestros resultados coinciden con los disponibles en la literatura relacionada, donde se han documentado rangos de sensibilidad del 56% - 100% y especificidad del 78.3% - 95% para las secuencias HRT2w en la valoración por pacientes, así como precisión de 76,7% [112,188]. En un metaanálisis, van der Paardt *et al* [21] reportaron una sensibilidad y

especificidad media para adenopatías del 80,3% y 62%, respectivamente, en estudios por RM con un grosor de corte de 3 mm o menos. Gröne *et al* [188] documentaron una precisión, sensibilidad y especificidad del 76,7%, 56% y 91,4%, respectivamente, al aplicar dos criterios morfológicos (heterogeneidad interna y bordes borrosos o espiculados) en HRT2w realizadas con RM de 1 a 3 T, con mejores resultados que al aplicar un único criterio. En un estudio comparativo sobre estadiaje primario usando HRT2w y HRT2w + DWI, Zhou *et al* [148] informaron una reducción en la precisión diagnóstica con el uso de secuencias DWI (de 63.5% a 40.4%), así como una reducción de la especificidad similar a la observada en nuestro grupo de ER, aunque con un gran aumento en la sensibilidad. No obstante, dado que en su estudio incluyeron secuencias T1w con contraste intravenoso, la posibilidad de comparar con nuestros resultados es limitada. Así mismo, el acuerdo interobservador es similar al observado previamente por otros autores en estadiaje primario (0,41) [189].

Para la valoración de casos post-QRT mediante secuencias HRT2w + DWI, van den Broek *et al* [130] observaron una precisión de 68% - 70%, sensibilidad de 65% - 100%, especificidad de 65% - 94%, VPP de 81% - 95% y VPN de 58% - 73%. Nuestros resultados son similares pero con una inversión en los valores predictivos, mostrando mejores resultados para el VPN y peores para el VPP. Además, el sobre / infraestadiaje en dicho estudio es similar al nuestro. Sin embargo, el uso de criterios mixtos de malignidad para los ganglios linfáticos (tamaño más criterios morfológicos) limita una vez más la comparación. Por otra parte, van Heeswijk *et al* [18] también documentaron mejores resultados para el VPN (100%) que para el VPP (24%) en la detección de adenopatías persistentes con DWI en pacientes post-CRT.

7.2 Cambios según los diferentes criterios de malignidad para ganglios

En el análisis con diferentes criterios de malignidad ganglionar tras QRT, los resultados fueron variables. Se observó mejor precisión, sensibilidad y VPN en dos radiólogos con el uso de criterios morfológicos; sin embargo, en todos ellos la mejor especificidad y VPP correspondió al uso de criterios de tamaño. De acuerdo con esto, en publicaciones anteriores se ha descrito una mayor probabilidad de malignidad en los ganglios linfáticos con persistencia del aumento en su tamaño tras la QRT (Figura 7-2), los cuales no necesariamente tienen alteraciones morfológicas detectables por RM [158,159,190]. No obstante, la sensibilidad y el VPN estarían limitados en ese caso debido a la imposibilidad de clasificar las adenopatías pequeñas como malignas [158]. A pesar de su mayor sensibilidad y VPN, la menor especificidad de los criterios morfológicos podría estar asociada con la dificultad de diferenciar entre la persistencia de los focos tumorales y las secuelas de QRT (Figura 7-3 y Figura 7-4) [117,164,191].

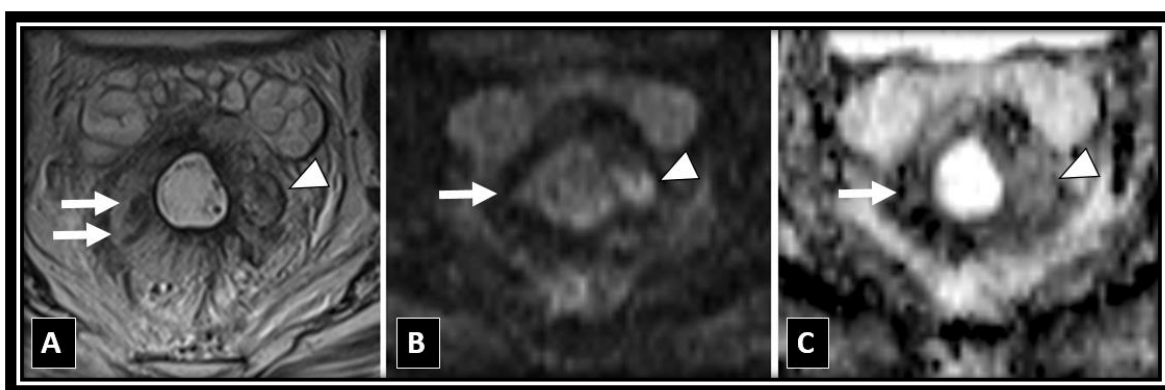


Figura 7-2. Adenopatía en RM de control post-QRT.

Varón de 63 años con cáncer de recto medio y quimio-radioterapia neoadyuvante, control por RM previo a la cirugía.

En la secuencia axial TSE T2 de alta resolución (A) se aprecia la persistencia de una adenopatía con marcado aumento de su tamaño, mayor a 5 mm en eje corto (punta de flecha), así como heterogeneidad interna. En difusión (B) muestra focos de hiperintensidad en valores altos de b y moderada restricción en ADC (C). Por otra parte, se aprecian zonas de engrosamiento y ocupación vascular (flechas) sugestivos de infiltración vascular extramural. La pieza quirúrgica demostró un estadio IIIB (yT3N1b).

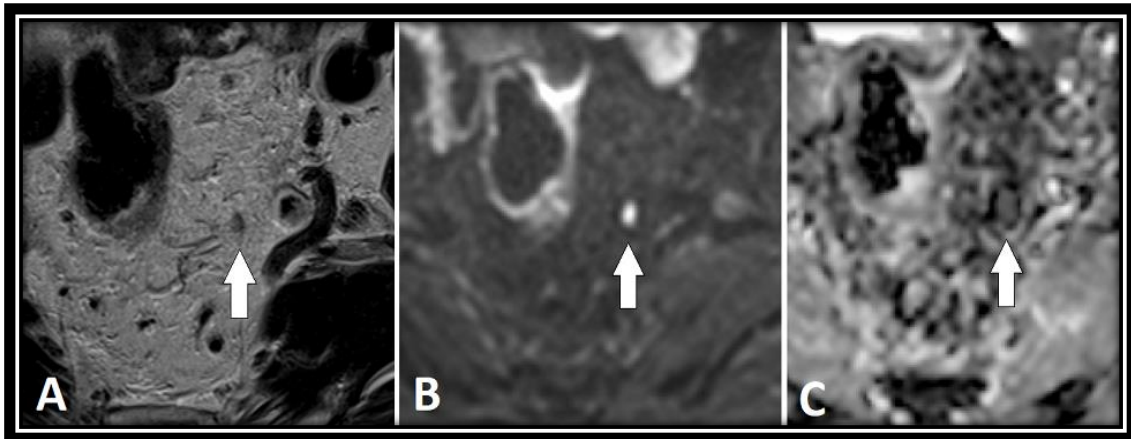


Figura 7-3. RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante, previa a la cirugía: desacuerdo entre criterios (I)

Secuencias axiales HRT2w (A), DWI (B) y ADC (C). Se aprecia un ganglio en la grasa perirrectal (flecha blanca) que no alcanza los 5 mm en el eje corto (criterio de tamaño - benigno). Muestra una intensidad homogénea con bordes regulares y forma ovalada en HRT2w (criterios morfológicos - benignos), pero hiperintensidad en DWI y restricción en ADC (criterios DWI - malignos). La estadificación histológica fue ypN0 (benigno), sólo con secuelas de la QRT

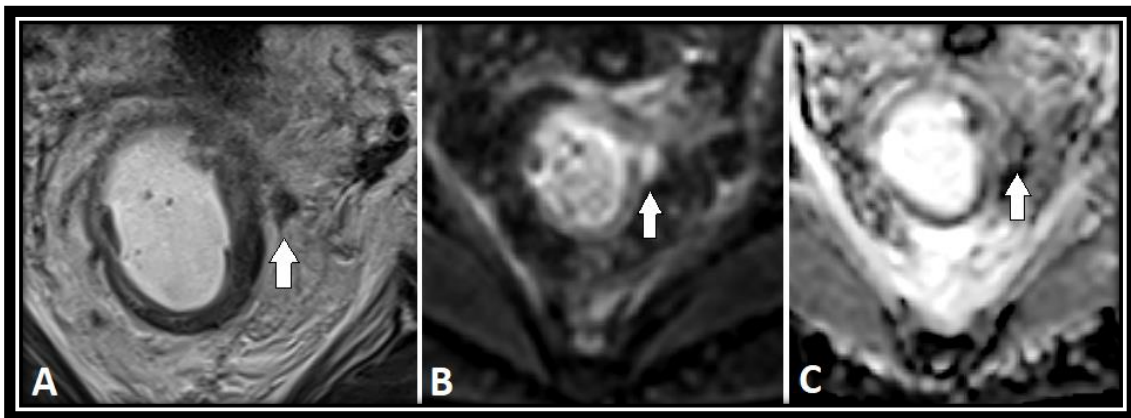


Figura 7-4. RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante, previa a la cirugía: desacuerdo entre criterios (II)

Secuencias axiales HRT2w (A), DWI (B) y ADC (C). Se observa un ganglio adyacente al tumor principal (flecha blanca), que no alcanza los 5 mm en el eje corto (criterios de tamaño - benigno). Presenta una intensidad ligeramente heterogénea de predominio hipointenso (posible fibrosis) y bordes irregulares en HRT2w (criterios morfológicos - malignos). En DWI muestra hiperintensidad y restricción en ADC (criterios DWI - malignos). La estadificación histológica fue ypN0 (benigno), sólo con secuelas de la QRT

En cuanto a la adición de DWI, sólo condicionó una mejora significativa de parámetros aislados, destacándose principalmente en el R1. Aun cuando este radiólogo tenía más tiempo de experiencia, su práctica habitual con RM rectal era menor debido al flujo de trabajo diario. Los criterios morfológicos pueden ser difíciles de evaluar después de la QRT, lo que podría haber provocado las AUC y sensibilidad menores con respecto a los otros radiólogos. La presencia en ese caso de un mayor número de ganglios dudosos (grado 2 de nuestra escala de confianza) y un infraestadiaje más elevado también apoyan esa hipótesis. Además, la mejor detección de los ganglios linfáticos con DWI, descrita previamente en la literatura, podría haber tenido un papel, pero no queda claro en este caso [151,180]. Los criterios de tamaño también mostraron mejores resultados en R1, más próximos de los otros radiólogos y con un mejor acuerdo interobservador; ello no es sorprendente, ya que un criterio cuantitativo es susceptible de un menor grado de interpretación subjetiva [192].

La comparación de los resultados con estudios previos se vio obstaculizada por la heterogeneidad de los criterios metodológicos y de malignidad usados en general, así como por la escasez en los trabajos referidos a secuencias HRT2w, pero se sitúan dentro del rango disponible en la literatura [21,23]. En un estudio de 39 pacientes sobre seguimiento con RM tras QRT con el tamaño como criterios de malignidad, se informaron valores de precisión, sensibilidad y especificidad de 78 - 81%, 82% y 77 - 82%, respectivamente, con un punto de corte en eje corto de 4,8 mm [193]. Utilizando criterios morfológicos con HRT2w, en el mismo estudio se hallaron una precisión de 70 - 85%, sensibilidad de 65 - 74% y especificidad de 68 - 93%. Sin embargo, sólo se consideraron como criterio de malignidad las alteraciones del margen externo, sin tener

en cuenta la heterogeneidad interna. Con un punto de corte similar (4,5 mm), Pérez *et al* [190] objetivaron en la evaluación histológica de 31 pacientes tras QRT valores de AUC de 0.72, sensibilidad del 42%, especificidad del 95%, VPP del 35% y VPN del 96%, pero en tumores con estadios bajos y valoración ganglios a ganglio. Loftås *et al* [163] observaron una sensibilidad del 37% y especificidad del 84% al aplicar un límite de 5 mm en la determinación de ganglios malignos en un grupo de pacientes con respuesta completa del tumor principal, y un VPP del 100% con un umbral de 8 mm. En un estudio de 49 pacientes sobre seguimiento por RM tras QRT, Suppiah *et al* [164] refirieron una precisión del 71%, sensibilidad del 82%, especificidad del 68%, VPP del 43% y VPN del 93%, pero no se especificaron los criterios de malignidad utilizados. Nuestras tasas de sobre e infraestadiaje también estuvieron dentro del rango disponible en la literatura (11 - 30% y 2 - 19%, respectivamente), al igual que el acuerdo interobservador con los criterios morfológicos (0,3), aunque existen pocas referencias [130,137,164]. No se dispone de datos previos al respecto sobre el resto de criterios.

Al analizar los resultados, deberían considerarse los posibles objetivos de la RM de seguimiento post-QRT. En caso de seguir políticas de vigilancia activa, es esencial una selección correcta de los pacientes con ganglios verdaderamente negativos [7,116,141]. Por lo tanto, para mantener al mínimo la tasa de cirugías en pacientes con respuesta completa, serían convenientes una alta especificidad y VPP [163], que es donde se destacan los criterios de tamaño. Sin embargo, en la actualidad la opción de vigilancia activa no está disponible en la mayoría de los centros. Es posible que los hospitales más pequeños o no especializados se beneficiaran en mayor medida de una mejor

sensibilidad y VPN, para no perder ningún caso de persistencia de malignidad, y los criterios morfológicos mostraron mejores resultados en ese aspecto.

En un estudio sobre evaluación post-QRT aplicando criterios mixtos de tamaño-morfología, tal como se proponen en el artículo de consenso para el estadiaje primario (Tabla 3-1), van den Broek *et al* [130] observaron una precisión de 68 - 70%, sensibilidad 65 - 87%, especificidad 65 - 94%, PPV 81 - 95% y NPV 58 - 73%. Lambregts *et al* [151] también utilizaron criterios mixtos de tamaño-morfología en secuencias T2w (malignidad definida como tamaño ≥ 5 mm + un criterio morfológico, ganglio a ganglio), con buenos resultados en especificidad y VPN (precisión 0.88 – 0.95, sensibilidad 65 - 71 %, especificidad 91 - 93%, VPP 60 - 61%, VPN 94 - 95%). Los resultados significativamente mejores en cuanto a precisión, especificidad o valores predictivos con respecto a nuestro estudio pueden deberse a la diferencia en los criterios utilizados. Usando criterios similares a estos últimos, Cote *et al* [86] observaron una precisión, sensibilidad y especificidad del 68.4%, 76% y 69.2% en la detección de casos N0 (por paciente) tras QRT. Todo ello plantea la hipótesis de que los criterios mixtos de tamaño-morfología podrían ser una opción más equilibrada, que debería evaluarse más detalladamente.

Respecto al uso de DWI, Lambregts *et al* [151] también objetivaron una mejora en el VPP al añadir la valoración cuantitativa del ADC, así como en menor medida de la especificidad (83 - 95% y 98 - 99% respectivamente), aunque con una disminución de la sensibilidad (56%). Otro estudio sobre la utilidad del DWI por sí sola para detectar la persistencia de adenopatías malignas post-QRT refirió valores de sensibilidad y VPN que alcanzaron el 100%, con baja especificidad y VPP (14% y 24%, respectivamente), muy diferentes a los obtenidos en nuestro estudio [18]. Una vez más, esto podría deberse a

las diferencias metodológicas: se tuvieron en cuenta todos los ganglios hiperintensos en la DWI, mientras que en nuestro estudio también era necesaria la presencia de hipointensidad en ADC como criterio de malignidad. Ello podría justificar el aumento significativo en la especificidad, pero a costa de una pérdida de sensibilidad. Además, las decisiones se tomaron en consenso entre varios radiólogos en caso de duda y las secuencias T2w estaban disponibles para su visualización como referencia anatómica, a diferencia de nuestro caso.

En el grupo de casos post-QRT de nuestro estudio se objetivó una respuesta histológica completa en 4 casos (8,7%), en línea con la literatura previa que refiere rangos del 6 - 34% [132,141,160,194]. Por otra parte, se detectaron pequeños grupos de células tumorales en 3 casos (6,5%), uno de ellos localizado en adenopatías (2.2%), indetectables con técnicas de imagen. Dichos grupos celulares persistentes podrían responder y desaparecer con un intervalo más prolongado hasta la cirugía, debido a los efectos tardíos de la QRT, pero aún es un tema a debate [141,165,166]. En cualquier caso, se ha descrito la persistencia de adenopatías positivas post-QRT en hasta el 5-16% de los casos, a pesar de la respuesta completa del tumor principal (Figura 7-5) [103,160–162]. Esto apoya la recomendación de precaución de algunos autores al afirmar una posible respuesta completa tras QRT basándose únicamente en la RM [9,117,129,164].

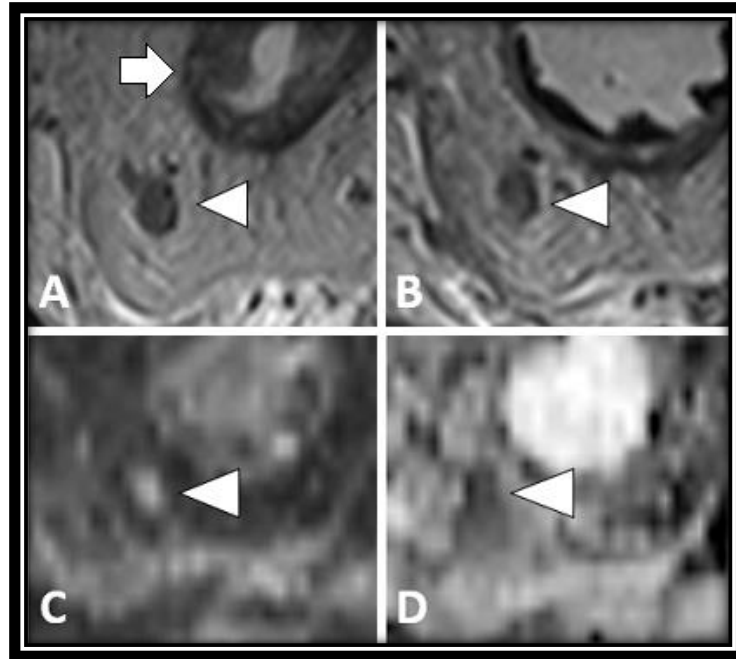


Figura 7-5. RM de recto de control tras tratamiento neoadyuvante: infraestadiaje.

Varón de 61 años. En la RM de estadiaje primario con T2 de alta resolución (A) se observó un ganglio linfático en la grasa perirrectal (punta de flecha) de más de 5 mm en su eje corto, con intensidad heterogénea y bordes irregulares con signos de infiltración adyacente; se asociaba a engrosamiento mural del recto (flecha), correspondiente al tumor primario. En la RM de seguimiento tras neoadyuvancia (B), el ganglio no alcanzó los 5 mm en su eje corto (criterio de tamaño - benigno); la intensidad heterogénea había disminuido, con bordes regulares y forma ovalada (criterios morfológicos - benigno). Mostró una leve hiperintensidad en DWI con valores altos de b (C) y ligera restricción en ADC (D) (criterios de DWI - dudoso). El estadio histológico fue ypN1a, con focos remanentes de tumor en ese ganglio.

7.3 Cambios en la detección de infiltración perirrectal (T)

Como se comentó anteriormente, uno de los problemas para sacar conclusiones es la gran heterogeneidad en el diseño y el enfoque de los trabajos disponibles, que dificultan la comparación [20,21,23]. En su mayor parte, nuestros resultados estuvieron dentro de los límites establecidos por la literatura previa. Para la detección de infiltración perirrectal en el estadiaje primario, se han descrito AUC de 0.71 - 0.88, sensibilidad de 53.8 - 85% y especificidad de 40 - 100% usando sólo HRT2w, y 0.73 - 0.84, 62.5 - 77.8% y 82.1 - 94.4% respectivamente para HRT2w más DWI [20,69,97,195,196]. Pocos

estudios de seguimiento post-CRT son comparables con el nuestro, ya que muchos de ellos se realizaron con intención de evaluar únicamente la presencia de respuesta completa. Para la infiltración perirrectal en ese subgrupo se han descrito para HRT2w un AUC, sensibilidad y especificidad de 0.45 - 0.7, 55 - 67% y 77 - 89.8%, respectivamente, mientras que para HRT2w más DWI se han referido una sensibilidad de 81 - 84% y especificidad 11 - 64% [21,97,130].

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, en los ER se produjo cierta mejora en la valoración de infiltración del tumor principal más allá de la pared al agregar la DWI a las secuencias HRT2w, principalmente en especificidad y RVP, a costa de una disminución en sensibilidad. Lu *et al* [69] reflejaron un patrón similar, con una mejora en la especificidad (76.9 a 82.1%) y precisión (71.2 a 78.8%) con la adición de DWI, pero también en la sensibilidad (53.8 a 69.2%). Asimismo, el aumento de la concordancia interobservador observado en nuestro estudio se ha documentado anteriormente [196], aunque su valor difiere significativamente entre estudios (0,38 a 0,63 sin DWI) [189,196]. También se observó una disminución del sobreestadiaje con el uso de DWI, junto con un ligero aumento del infraestadiaje. Las elevadas tasas de sobreestimación han sido descritas como uno de los mayores problemas en la valoración del tumor principal mediante RM, principalmente debidas a la difícil diferenciación de la reacción desmoplásica y la infiltración superficial por el tumor en el estadiaje primario [97,197]. No obstante, la DWI se caracteriza por una resolución de imagen baja, lo que plantea la cuestión de cómo podría marcar una diferencia. Se ha sugerido que el contorno del tumor podría evaluarse con mayor precisión utilizando DWI, al permitir una mejor distinción de microvasos o tejidos reactivos adyacentes al tumor que tengan una

intensidad de señal similar a este [196]. Nuestra hipótesis es que, en los casos dudosos, los radiólogos podrían haber sido influenciados por la falta de signos de infiltración perirrectal en DWI, bajando su estadio (Figura 7-6 y Figura 7-7). Eso explicaría tanto los cambios en el sobreestadiaje y especificidad como el leve aumento del infraestadiaje, y coincidiría con algunos cambios leves que pueden observarse en los datos en bruto.

En los casos de seguimiento post-CRT, por contra, se detectaron cambios mínimos. También hubo diferencias muy leves en el sobre e infraestadiaje, que coincidieron con los documentados por otros autores, exceptuando nuestra mejor tasa de infraestadiaje con HRT2w (33% / 22% para HRT2w y 23 - 44% / 9 - 11% para HRT2w más DWI, respectivamente) [130,164]. Trabajos anteriores han reflejado mejoras en el rendimiento de la RM para el reestadiaje post-QRT del tumor principal mediante la adición de DWI, pero en general referidos específicamente a la diferenciación entre respuesta completa y parcial al tratamiento o utilizando T2w (grosor de corte de 4 a 5 mm) como referencia [16,32,111,132,173]. Eso hace difícil correlacionar sus resultados con nuestro estudio, referido a la infiltración perirrectal con HRT2w. No obstante, ambos hallazgos no se contradicen entre sí: debido a los cambios secundarios a la QRT, la detección de pequeños focos de tumor remanente puede ser mucho más complicada que la de masas con persistencia de infiltración del tejido adyacente [132]. Es razonable pensar que DWI sería más útil en esos casos.

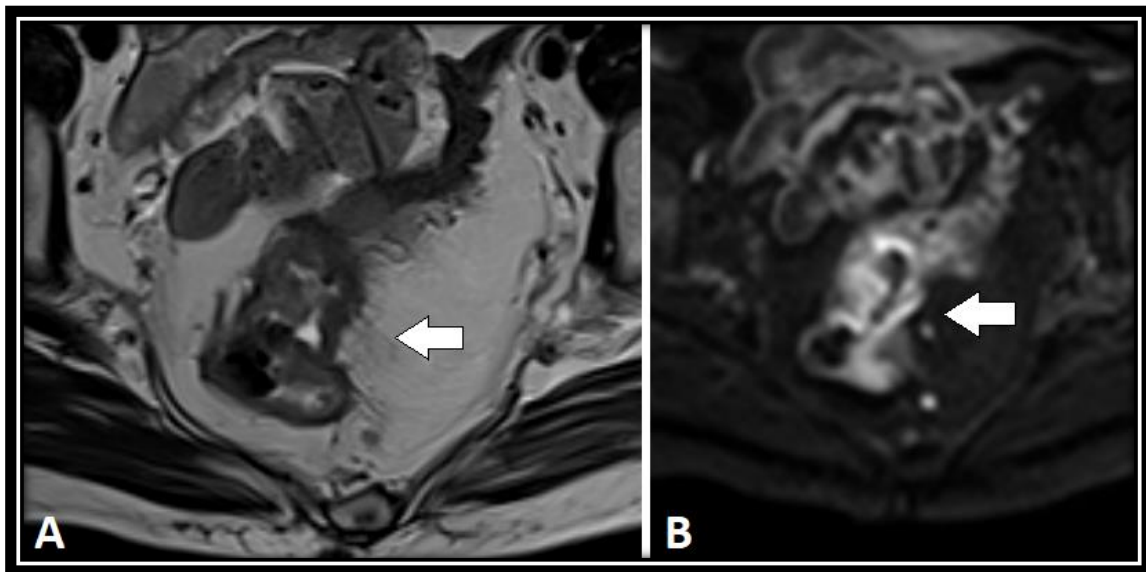


Figura 7-6. Infiltración perirrectal Vs. reacción desmoplásica en DWI (I)

RM de recto para estadiaje primario a nivel de tercio superior, HRT2w (A) y DWI (B). Se aprecia una moderada trabeculación y borrosidad de la grasa perirrectal adyacente al tumor en HRT2w (flecha blanca). Ello puede plantear dudas diagnósticas entre reacción desmoplásica o infiltración perirrectal superficial. La DWI (B) muestra en este caso bordes externos lisos, sin signos de infiltración. Los resultados histológicos correspondieron a un estadio T2.

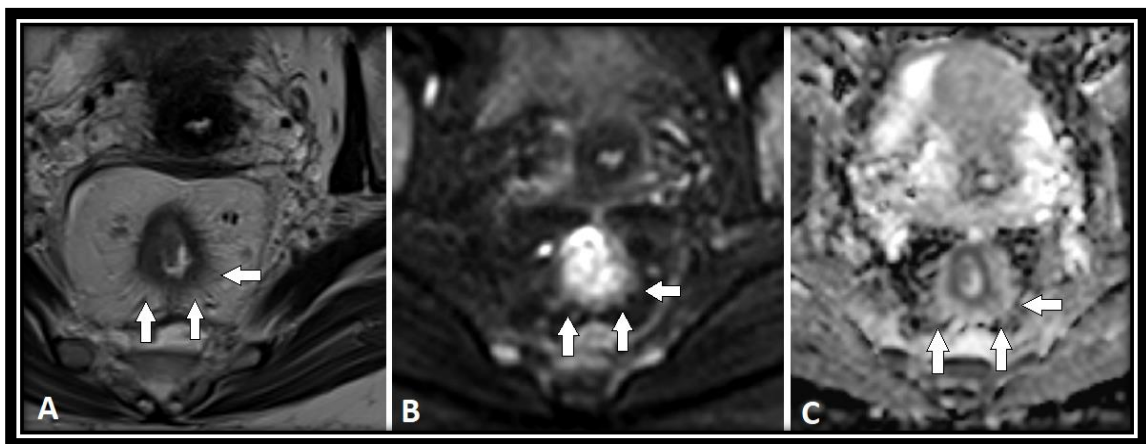


Figura 7-7. Infiltración perirrectal Vs. reacción desmoplásica en DWI (II)

RM de recto para estadiaje primario a nivel de tercio medio, HRT2w (A), DWI (B) y mapa ADC (C). Al igual que en el ejemplo anterior, se observa marcada trabeculación y borrosidad de la grasa perirrectal adyacente al tumor en HRT2w (flechas blancas). Sin embargo, en este caso pueden apreciarse lobulaciones milimétricas hiperintensas que protruyen del margen externo en DWI (B) con restricción en ADC (C), lo que sugiere la presencia de infiltración de la grasa perirrectal. Los resultados histológicos confirmaron un estadio T3b.

Los NER mostraron una leve mejora de sus resultados al agregar DWI, manteniendo un patrón similar al observado en los ER: esencialmente una mejoría de especificidad, RVP y el sobreestadiaje para el estadiaje primario, a pesar de una disminución del acuerdo intragrupo. Es interesante que también mostraran cambios más pronunciados en la RM de estadiaje primario, probablemente debido a la misma razón que los ER. Si bien los NER no tenían experiencia en el estadiaje del cáncer de recto, sí la tenían en la valoración de la DWI aplicada a otras áreas, por lo que las interpretaciones erróneas eran menos probables. Mientras tanto, los cambios en los RR fueron variables, pero con un ligero aumento global de la sensibilidad y del Kappa con DWI, así como una disminución del infraestadiaje, incluyendo en este caso tanto el estadiaje primario como post-QRT. Dado que se ha observado que la DWI puede ayudar a detectar y delimitar el tumor viable, la mejora de las tasas de infraestadiaje no fue inesperada [69,111,173].

7.4 Cambios en la determinación del estadio local (TN)

En global, los resultados del estudio mostraron escasos cambios en el rendimiento diagnóstico al añadir DWI a las secuencias HRT2w. Existió un discreto empeoramiento de predominio en el estadiaje primario en los ER. Mientras tanto, en los NER y RR destacó cierta mejora de algunos parámetros en el estadiaje post-QRT con la adición de DWI. Como ya se ha comentado previamente, las secuelas del tratamiento y los focos de persistencia tumoral pueden ser difíciles de valorar y diferenciar [24,97,117]. Es razonable pensar que el beneficio de la DWI en la detección y delimitación del tumor viable se haga más evidente en los radiólogos menos experimentados [18,69,179,180].

No obstante, los cambios fueron poco importantes, aunque la falta de significación estadística limita las conclusiones.

En la literatura previa sólo hemos hallado cuatro artículos que hagan referencia a la valoración del estadio local por RM, aunque los cambios secundarios a la DWI únicamente se evalúan en uno de ellos, centrado en la detección de respuesta completa. Prácticamente no existen datos acerca del estadiaje primario, con una única referencia en un estudio de cáncer colorrectal del año 2003; en él se comenta una precisión del 95,2% para el estadio local en recto (20 de 21 casos correctamente diagnosticados), usando secuencias T2 con cortes gruesos y T1 tras administración de contraste intravenoso [198].

En una investigación sobre los cambios post-QRT de la neoplasia visualizados sólo con HRT2w, Suppiah *et al* refieren una precisión para el estadio local de 43%, con un sobre e infraestadiaje del 43 y 14%, respectivamente [164]. Basándose en los datos brutos aportados en su artículo, se obtiene una sensibilidad de 82,8%, especificidad de 35,7%, VPP de 76,3% y VPN de 45,4% para la determinación de estadios localmente avanzados (II – IV), similares a los de nuestro estudio. Para la valoración post-QRT con HRT2w y DWI en conjunto, van den Broek *et al* hallaron una precisión global del 28 – 47% (valorando todos los estadios), así como un sobreestadiaje de 34 – 51% e infraestadiaje de 6 – 21% [130].

Como se ha comentado previamente, la valoración de respuesta completa se ha descrito en el 6 – 34% de los casos [132,141,160,194]. Para su detección en el estadio local (estadio 0 post-QRT), Sassen *et al* realizaron un estudio comparativo entre la evaluación

aislada con secuencias HRT2w con respecto al uso conjunto con DWI (70 pacientes, 10 con respuesta completa) [129]. En la evaluación por un radiólogo experimentado en estadiaje de cáncer rectal obtuvieron unos valores de AUC de 0,77, sensibilidad 30%, especificidad 87%, VPP 27% y VPN 88% con secuencias HRT2w. Usando tanto secuencias HRT2w como DWI, dichos valores fueron 0,89, 70%, 93%, 64% y 95%, respectivamente. Aunque la tendencia general de resultados en los parámetros de nuestro estudio es similar en los ER, (alta especificidad y valor predictivo negativo pero baja sensibilidad), difiere en la práctica ausencia de cambios con el uso de DWI. La comparación entre ambos se ve limitada por el uso del tamaño como criterio de malignidad ganglionar en dicho estudio. No obstante, parece poco probable que ello condicionara grandes alteraciones: en teoría, los criterios de tamaño se caracterizarían por una tendencia parecida a la observada, dada la menor sensibilidad al no valorar los ganglios pequeños y mayor probabilidad de malignidad en adenopatías con persistencia de aumento del diámetro [158,159,190]. Pero dicho patrón también podría esperarse por el bajo número de pacientes con respuesta completa en ambos estudios, lo que minimizaría las diferencias. Tanto los resultados de Sassen *et al* como los nuestros se asemejan a los que pueden calcularse en el trabajo de Suppiah *et al* en cuanto a la estimación de respuesta completa (estadio 0) con HRT2w (sensibilidad 20%, especificidad 97,7%, VPP 50% y VPN 91,4%) y en el de Van den Broek *et al* con HRT2w + DWI (sensibilidad 0%, especificidad 83 - 100%, VPP 0% y VPN 83 - 85%) [129,130,164].

Únicamente en el trabajo de Sassen *et al* hemos hallado referencias a la correlación de resultados con un radiólogo sin experiencia previa en el estadiaje de cáncer rectal [129]. Este mostró un AUC de 0,74, sensibilidad 20%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 88%

con secuencias HRT2w, y tras agregar DWI valores de 0,7, 40%, 98%, 80% y 91%, respectivamente. Sin embargo, dado el diferente objetivo del estudio (valoración de respuesta completa) no permite una correcta comparación con el nuestro (valoración de signos de diseminación local). Sí que puede apreciarse cierta tendencia común con los NER al presentar escasos cambios entre ambas lecturas post-QRT; únicamente destacó en nuestro caso un aumento del AUC post-QRT de 0,068 pero sin significación estadística. Dicha tendencia también es apreciable en los RR, aunque con cierto aumento de la sensibilidad (6,4%) y VPN (6,1%) pero disminución del infraestadiaje (3,8%). Como se ha comentado previamente, la DWI puede ayudar a detectar y delimitar el tumor viable, lo que añadido a la dificultad de valorar las secuelas post-QRT podría ser la causa [69,111,173].

7.5 Impacto de la DWI según la experiencia previa

Se ha sugerido que la falta de homogeneidad en los parámetros técnicos de los diferentes equipos y en los criterios de malignidad, así como la abundancia de estudios realizados en centros de referencia con personal altamente especializado, representan una limitación en la literatura disponible a la hora de extrapolar los resultados a otros centros [21,23]. La evaluación del rendimiento diagnóstico por el personal menos experimentado podría ofrecer resultados que sean más representativos de la práctica clínica habitual en centros menos especializados, que son los más habituales [23].

En nuestro estudio, los ER no han demostrado un aumento del rendimiento diagnóstico en el estadiaje del cáncer rectal con el uso de las secuencias DWI. La única excepción fue

la valoración de la diseminación transmural del tumor principal en el estadiaje primario, donde la DWI condicionó un incremento significativo de la especificidad y valores predictivos positivos, a pesar de una menor sensibilidad. La ausencia de mejora en los casos de reestadiaje tras quimio-radioterapia con el uso de la DWI va en contra de datos aportados por la literatura previa; sin embargo, dado que estos se centran frecuentemente en la detección de respuesta completa o recidiva, no tiene por qué ser contradictorio [18,21,132]. Por otra parte, aunque no es comparable concuerda con los resultados observados en la valoración individual de los diferentes criterios de malignidad para adenopatías, donde el peor rendimiento corresponde a la difusión por sí sola, y en menor medida a la difusión añadida a los criterios morfológicos.

Dado que la mejora con el uso de secuencias DWI sólo se ha observado en un aspecto particular, cabe preguntarse la relevancia clínica que ello pueda presentar. Aunque la afectación transmural sería indicación de tratamiento QRT previo a la cirugía, la tendencia actual³ orienta a evitarla en los casos de infiltración superficial visualizada en RM (menor a 5 mm) sin factores de riesgo asociados [1,69–71]. En nuestro estudio, la DWI parece aportar ciertos beneficios en la clasificación de casos dudosos entre T2 – T3; es razonable suponer que dichos casos presentan un grado de infiltración mínimo de la grasa perirrectal, por lo que probablemente los casos positivos entre ellos corresponderían a estadios T3 con infiltración superficial milimétrica. Siendo así, el posible impacto sobre las decisiones clínicas que pudiera condicionar cambios en el plan de tratamiento podría ser hipotéticamente bajo.

³ Ver apartado 2.2 *Cáncer de recto*

Los NER mostraron un patrón similar a los ER, aunque menos pronunciado, en la valoración de la infiltración perirrectal. Sin embargo, a diferencia de estos últimos no presentaron un empeoramiento en la caracterización de las adenopatías: la valoración del estadio N post-QRT mejoró con la adición de la DWI, principalmente la especificidad, valores predictivos y sobreestadiaje, pero sin cambios significativos en el estadiaje primario. Ello puede estar asociado a la complejidad en la detección de las adenopatías y diferenciación respecto a las secuelas cuando existe tratamiento QRT previo [24].

El efecto de la DWI en los RR de nuestro estudio podría ser el más ilustrativo de su posible efecto en radiólogos generales en el comienzo de la curva de aprendizaje del estadiaje de cáncer rectal por RM [23]. Este se mostró consistente en la mejoría de la sensibilidad, del acuerdo intragrupo e infraestadiaje en todos los casos salvo la valoración de ganglios post-QRT, donde condicionó pocos cambios. Ello probablemente se debió a la mejor detección de los ganglios (benignos o malignos) y delimitación de las zonas infiltradas por el tumor con el uso de la DWI, algo ya descrito en la literatura y que puede hacerse más evidente en ausencia de experiencia previa [170,180].

En una búsqueda exhaustiva no se han hallado referencias a estudios comparativos sobre ganglios linfáticos o extensión transmural del tumor principal en cáncer de recto para radiólogos sin experiencia previa. En un estudio sobre detección de recidiva pélvica de cáncer colorrectal, Colossio *et al* documentaron un aumento significativo de AUC, sensibilidad y especificidad de los residentes de radiología al agregar DWI a secuencias T2w con 4 mm de grosor de corte (AUC de 0,89 - 0,9 a 0,98 - 0,988) [107]. No obstante, la comparación se ve limitada por el objetivo diferente del estudio y el uso añadido de secuencias con contraste intravenoso. En otro estudio para la evaluación de la respuesta

completa post-QRT, Sassen *et al* observaron un aumento del acuerdo interobservador entre un radiólogo experimentado en estadiaje de cáncer rectal y un radiólogo general, sin experiencia, al añadir la DWI a las secuencias HRT2w (0,35 a 0,58). A pesar de la mejor concordancia, el radiólogo experimentado mostró un mayor aumento de precisión, con cambios leves en el inexperto (AUC de 0,77 a 0,89 y 0,74 a 0,70, respectivamente). Una vez más, la comparación es limitada, tanto por el diferente objetivo como por la evaluación en conjunto de la masa y los ganglios (yT0N0) [129].

En resumen, el estudio muestra que en ciertos casos la DWI fue útil para los radiólogos que tenían menos experiencia con esta patología, aunque sólo puntualmente para los experimentados; ello haría recomendable su uso en el primer caso. Sería de esperar que, después de una curva de aprendizaje de duración indeterminada, el valor de la difusión en tales casos descendiera a niveles similares al de los radiólogos con experiencia previa.

7.6 Limitaciones del estudio

El estudio presenta ciertas limitaciones que deben tenerse en consideración:

1. El estudio no pudo realizarse de forma prospectiva, consistiendo en un análisis transversal sobre una muestra retrospectiva de casos.
2. Los radiólogos pudieron haber adquirido experiencia a lo largo del estudio, particularmente los menos experimentados, lo que podría influir en los resultados [23]. El sesgo de aprendizaje se evitó en la medida de lo posible, al no proporcionar a los observadores información acerca de sus resultados y

- separando entre sí las evaluaciones de casos cierto tiempo. Los sesgos de memoria se evitaron mediante períodos de lavado entre las evaluaciones de un mismo caso y con aleatorización de las muestras para cada revisión.
3. Las secuencias HRT2w estaban previamente centradas y anguladas con respecto al eje tumoral mayor. Esto podría haber condicionado un sesgo de detección, aunque consideramos que es poco probable. En la práctica diaria, por ejemplo, la RM de seguimiento post-QRT se colocaría con respecto a la lesión residual y / o la RM de estadificación primaria; además, en otros centros la angulación no es determinada por el radiólogo que realiza el informe sino por otro profesional. Por ello, en nuestra opinión la sistemática no difiere significativamente del trabajo habitual.
 4. El tiempo transcurrido entre la finalización de la QRT, la RM de seguimiento y la cirugía fue irregular debido a problemas de programación del trabajo diario, ajenos al estudio. No obstante, se mantuvo próximo a los rangos publicados anteriormente. Es un tema que sigue siendo controvertido, como lo era cuando se diseñó el estudio. Se han descrito en la literatura rangos de 4 a 12 semanas, pero últimamente los períodos alrededor de 6 a 8 semanas parecen ser los más aceptados [1,9,139].
 5. La naturaleza retrospectiva de los casos hizo imposible un análisis ganglio a ganglio desde el punto de vista de la correlación radio-patológica. Por otro lado, el análisis paciente por paciente puede ser clínicamente más relevante para la toma de decisiones y más representativo de la práctica diaria, a pesar del indudable interés científico de un estudio ganglio a ganglio [23,137,193].

6. El tamaño no se incluyó como criterio de malignidad, como se recomendó recientemente en un conjunto de criterios de consenso [9]. Cuando se realizó el diseño inicial del estudio y al comienzo de la recogida de datos, los criterios mixtos de tamaño-morfología no estaban unificados ni se había acordado un límite claro de tamaño, dándose cierta preferencia a los criterios morfológicos [8,22,63,117]. En cualquier caso, dado que nuestro objetivo principal no era verificar el desempeño de los criterios, sino la posibilidad de ausencia de cambios al agregar DWI, en nuestra opinión los resultados siguen siendo valiosos. Por un lado, dada la escasez de evidencia disponible, es recomendable ampliar el número de estudios al respecto [20,21,152]. Por otro lado, es razonable pensar que la falta de mejora en el grupo de los ER para el estadiaje primario se mantendría al utilizar criterios que presenten mejores resultados teóricos que los morfológicos; dado que el tamaño es un criterio cuantitativo objetivo, es poco probable que la adición de la DWI condicione cambios importantes. En contraste, los criterios morfológicos podrían haberse visto influenciados de forma más significativa debido a su mayor subjetividad; las características morfológicas utilizadas en los criterios mixtos difieren poco respecto a las previas, usadas en nuestro estudio. Sin embargo, esa conclusión estaría más limitada con respecto al seguimiento post-CRT, donde el tamaño pasa a ser el único criterio recomendado por consenso.
7. Debido al diseño del estudio, solo se analizó la infiltración perirrectal. La evaluación de todos los demás estadios habría aumentado la cantidad de datos de una manera inaceptable, y desde el punto de vista estadístico no hay una

forma sencilla de valorar la precisión en conjunto de todos los niveles; por otro lado, en nuestra opinión la afectación transmural marca uno de los pasos más importantes y menos estudiados de cara a las decisiones terapéuticas.

7.7 Aplicación práctica de los hallazgos

Un alto porcentaje de las RM de valoración de cáncer rectal son valoradas por radiólogos experimentados en la materia. En este trabajo no se ha logrado demostrar una mejora significativa de sus resultados al añadir la DWI, lo que pone en duda su utilidad. La única excepción fue la valoración de infiltración de la grasa extramural por el tumor principal en el estadiaje primario. Sin embargo, la significación clínica de dicho hallazgo por sí mismo es cuestionable: la mayor parte de los casos en los que ello podría marcar una diferencia en el estadio corresponderían a la infiltración milimétrica (menos de 5 mm – T3 superficial, estadio IIA), más complejos de diferenciar; como se comentó inicialmente, salvo presencia de otros factores de riesgo dichos casos no son indicación de QRT prequirúrgica, por lo que prácticamente no modificaría la toma de decisiones terapéuticas. Siendo así, resulta dudoso que el beneficio aportado justifique el uso de la DWI.

Por ello, a partir de los resultados puede concluirse que la secuencia DWI podría ser eliminada de los estudios habituales sin perjuicio para los pacientes ni para la calidad diagnóstica de la prueba. Ello redundaría en un acortamiento de la duración del estudio entre 3 y 5 minutos, mejorando el rendimiento coste-beneficio y el grado de satisfacción del paciente.

Por otra parte, los resultados han mostrado ciertas mejoras en los radiólogos menos experimentados en el estadiaje de cáncer de recto con el uso de la DWI. Ello sugiere que su uso sí sería recomendable en los profesionales durante su formación, que podría eliminarse una vez pasada una curva de aprendizaje indeterminada (no valorada en este estudio).

7.8 Perspectivas para futuros estudios

Los datos obtenidos en el estudio plantean la escasa utilidad global de las secuencias DWI para los radiólogos experimentados, excepto en ciertos puntos aislados; si bien en los inexpertos y en residentes mostró más utilidad, no presentó diferencias claramente significativas. Esto puede ser en parte consecuencia de la división de la muestra en dos subgrupos, lo cual disminuye su tamaño (sobre todo en los casos post-CRT) y por tanto la posibilidad de evidencia. Sería recomendable en futuras investigaciones lograr un número muestral mayor en los subgrupos, dado el escaso margen de cambios a valorar; ello sería esencial en caso de querer incluir la mejor evaluación de casos de respuesta completa, muy escasos en el presente estudio.

Por otra parte, las secuencias usadas en el estudio se encuentran limitadas técnicamente por los equipos disponibles. En la actualidad, cada vez son más los centros con acceso a un equipo de RM de alto campo (3 T), lo que probablemente mejore la calidad de las imágenes. Asimismo, la posibilidad de usar valores b más elevados en difusión (b 1000) podría condicionar cambios. Sería recomendable que próximas comparaciones sobre la utilidad de las secuencias se basaran en equipos con tales

características. También podría ser de interés la correlación de los resultados con series de casos en los que no se haya administrado gel endorrectal para la realización de la RM.

Indudablemente, los nuevos criterios propuestos para la valoración de los ganglios perirrectales deberían ser incluidos en futuros trabajos, ya que en la actualidad su validación se ha visto limitada por su reciente publicación. Sería de gran interés evaluar la utilidad potencial de la aplicación de criterios mixtos de morfología-tamaño no sólo en el estadiaje primario, sino también post-CRT al hilo de los hallazgos presentados previamente.

Conclusiones



8. Conclusiones

1. En los radiólogos con experiencia previa en el estadiaje por resonancia magnética del cáncer de recto, el uso de secuencias potenciadas en difusión condicionó un empeoramiento en el rendimiento diagnóstico para todos los parámetros analizados. La única excepción fue la valoración de afectación transmural por el tumor principal, que presentó mejoría de parámetros aislados en el estadiaje primario.
2. Los radiólogos sin experiencia previa en estadiaje mostraron una mejora diagnóstica al añadir las secuencias de difusión en la valoración de la infiltración perirrectal (predominantemente en el estadiaje primario), así como en la determinación de adenopatías malignas y del estadiaje local conjunto en el control tras neoadyuvancia.
3. En los residentes de radiología, la adición de la difusión mejoró la sensibilidad y el acuerdo intragrupo en todos los casos, salvo en la valoración de los ganglios tras neoadyuvancia y el estadio local primario, donde condicionó escasos cambios.
4. En la valoración de los diferentes criterios de malignidad para adenopatías tras quimio-radioterapia, el peor rendimiento diagnóstico correspondió al asociado a

la difusión. Los criterios morfológicos y de tamaño presentaron diferentes puntos fuertes; ello plantea la posibilidad de que unos criterios mixtos de morfología y tamaño pudieran ser los óptimos para la evaluación.

5. En resumen, las secuencias de difusión aportaron sólo un beneficio puntual en el rendimiento diagnóstico de los radiólogos con experiencia previa en cáncer de recto, sin clara relevancia clínica, lo que plantea dudas sobre su utilidad en la práctica diaria. Sin embargo, mostraron cierta utilidad en los radiólogos menos experimentados, principalmente en residentes: ello sugiere que su uso podría ser recomendable al comienzo de la curva de aprendizaje.

Bibliografía

9. Bibliografía

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017;28:iv22–iv40.
2. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal cancer, version 2.2018 NCCN clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16:874–901.
3. Dewhurst CE, Mortelet KJ. Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer. *Radiol Clin North Am* 2013;51:121–131.
4. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site and Disease Stage in the United States From 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573–580.
5. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:104–117.
6. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* (London, England) 1986;1:1479–1482.
7. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633–4640.
8. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RGH, Boelens PG, Valentini V, Van De Velde CJ, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:469–475.
9. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, 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;28:1465–1475.
10. Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S, Palmer G, Lindholm J, Holm T, et al. The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World J Surg Oncol* 2008;6:89.
 11. Cerny M, Dunet V, Prior JO, Hahnloser D, Wagner AD, Meuli RA, et al. Initial Staging of Locally Advanced Rectal Cancer and Regional Lymph Nodes. *Clin Nucl Med* 2016;41:289–295.
 12. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, Sou H, Iino H, Araki T, et al. High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2006;187:181–184.
 13. Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N. Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:620–626.
 14. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *Am J Roentgenol* 2007;188:1622–1635.
 15. Prezzi D, Goh V. Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging: Imaging Beyond Morphology. *Clin Oncol* 2016;28:83–92.
 16. Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FCH, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-Weighted MRI for Selection of Complete Responders After Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2224–2231.
 17. Lambregts DMJ, van Heeswijk MM, Delli Pizzi A, van Elderen SGC, Andrade L, Peters NHGM, et al. Diffusion-weighted MRI to assess response to chemoradiotherapy in rectal cancer: main interpretation pitfalls and their use for teaching. *Eur Radiol* 2017;27:4445–4454.
 18. Van Heeswijk MM, Lambregts DMJ, Palm WM, Hendriks BMF, Maas M, Beets GL, et al. DWI for assessment of rectal cancer nodes after chemoradiotherapy: Is the absence of nodes at DWI proof of a negative nodal status? *Am J Roentgenol* 2017;208:W79–W84.
 19. Kennedy E, Vella ET, Blair Macdonald D, Wong CS, McLeod R. Optimisation of preoperative

- assessment in patients diagnosed with rectal cancer. *Clin Oncol* 2015;27:225–245.
20. Zhang G, Cai YZ, Xu GH. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59:789–799.
 21. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-tan RGH, Stoker J, Bipat S. Patients Who Undergo Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer Restaged by Using Diagnostic MR Imaging : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2013;269:101–112.
 22. Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. MRI Evaluation of Rectal Cancer: Staging and Restaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017;46:234–241.
 23. Blazic IM, Campbell NM, Gollub MJ. MRI for evaluation of treatment response in rectal cancer. *Br J Radiol* 2016;89:20150964.
 24. Moreno CC, Sullivan PS, Kalb BT, Tipton RG, Hanley KZ, Kitajima HD, et al. Magnetic resonance imaging of rectal cancer: staging and restaging evaluation. *Abdom Imaging* 2015;40:2613–2629.
 25. Torkzad MR, Pålman L, Glimelius B. Magnetic resonance imaging (MRI) in rectal cancer: a comprehensive review. *Insights Imaging* 2010;1:245–267.
 26. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, Rengo M, Mercantini P, Ferri M, et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 2006;26:701–714.
 27. Murray AC, Kiran RP. Anorectal Anatomy and Applied Anatomy. In: Zutshi M, editor. *Anorectal Dis. - Contemp. Manag.* 1st ed., New York: Springer International Publishing; 2016, p. 3–31.
 28. de Miguel Criado J, del Salto LG, Rivas PF, del Hoyo LFA, Velasco LG, de las Vacas MIDP, et al. MR Imaging Evaluation of Perianal Fistulas: Spectrum of Imaging Features. *Radiographics* 2012;32:175–194.
 29. Kaur H, Choi H, You YN, Rauch GM, Jensen CT, Hou P, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics* 2012;32:389–409.

30. Morris J, Spencer JA, Ambrose NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *RadioGraphics* 2000;20:623–635.
31. O'Donovan AN, Somers S, Farrow R, Mernagh JR, Sridhar S. MR imaging of anorectal Crohn disease: a pictorial essay. *Radiographics* 1997;17:101–107.
32. Tapan U, Ozbayrak M, Tatli S. MRI in local staging of rectal cancer: an update. *Diagnostic Interv Radiol* 2014;20:390–398.
33. Cancer Research UK. UK Bowel Cancer Incidence Statistics 2016.
34. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30.
35. Federle MP. Rectal cancer. In: Federle MP, Jeffrey RB, Woodward PJ, Borhani AA, editors. *Diagnostic Imaging: Abdomen*. 2ª ed., Salt Lake City: Amirsys Publishing; 2009, p. 70–73.
36. Bailey CE, Hu C-Y, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015;150:17.
37. Hoeffel CC, Azizi L, Mourra N, Lewin M, Arrivé L, Tubiana JM. MRI of rectal disorders. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:275–284.
38. Nagtegaal I, Gaspar C, Marijnen C, van de Velde C, Fodde R, van Krieken H. Morphological changes in tumour type after radiotherapy are accompanied by changes in gene expression profile but not in clinical behaviour. *J Pathol* 2004;204:183–192.
39. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, Arber N, Bosset JF, Cunningham D, et al. The diagnosis and management of rectal cancer: Expert discussion and recommendations derived from the 9th world congress on gastrointestinal cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008;19:1–8.
40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *Colon and Rectum. AJCC Cancer Staging Handb. From AJCC Cancer Staging Man*. 7th ed., New York: Springer International Publishing; 2011, p. 143–59.
41. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls RJ. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer:

- an appeal to the American Joint Committee on Cancer. *Color Dis* 2017;19:8–15.
42. Videhult P, Smedh K, Lundin P, Kraaz W. Magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer in clinical practice: high accuracy in predicting circumferential margin with clinical benefit. *Colorectal Dis* 2007;9:412–419.
 43. Rao SX, Zeng MS, Xu JM, Qin XY, Chen CZ, Li RC, et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World J Gastroenterol* 2007;13:4141–4146.
 44. Beets-Tan R, Beets GL, Vliegen RF. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497–504.
 45. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *Am J Roentgenol* 2008;191:1517–1522.
 46. Bugg WG, Andreou AK, Biswas D, Toms AP, Williams SM. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69:619–623.
 47. Sohn B, Lim J, Kim H, Myoung S, Choi J, Kim NK, et al. MRI-detected extramural vascular invasion is an independent prognostic factor for synchronous metastasis in patients with rectal cancer. *Eur Radiol* 2015;25:1347–1355.
 48. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H, Thippavong S, Assarzagdegan N, Menezes RJ, Kennedy ED, et al. MRI detection of extramural venous invasion in rectal cancer: Correlation with histopathology using elastin stain. *Am J Roentgenol* 2016;206:747–755.
 49. Rasheed S, Bowley DM, Aziz O, Tekkis PP, Sadat AE, Guenther T, et al. Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Color Dis* 2008;10:231–238.
 50. Koh D-M, Smith NJ, Swift RI, Brown G. The Relationship Between MR Demonstration of Extramural Venous Invasion and Nodal Disease in Rectal Cancer. *Clin Med Oncol* 2008;2:267–273.
 51. Chand M, Evans J, Swift RI, Tekkis PP, West NP, Stamp G, et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous

- invasion in rectal cancer. *Ann Surg* 2015;261:473–479.
52. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5:141–163.
53. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ari G Ben. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;61:1018–23.
54. Tripathi P, Rao SX, Zeng MS. Clinical value of MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer. *J Dig Dis* 2017;18:2–12.
55. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A, Stamp GWH, Swift RI, Chau I, et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:858–863.
56. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic Treatment of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2008;134:1296–1310.e1.
57. Koh DM, Brown G, Temple L, Blake H, Raja A, Toomey P, et al. Distribution of mesorectal lymph nodes in rectal cancer: In vivo MR imaging compared with histopathological examination. Initial observations. *Eur Radiol* 2005;15:1650–1657.
58. Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, Gage KL, Garcia EM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Colorectal Cancer. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S234–S244.
59. Chand M, Siddiqui MRS, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:1721–1726.
60. Buchs NC, Nicholson GA, Ris F, Mortensen NJ, Hompes R. Transanal total mesorectal excision: A valid option for rectal cancer? *World J Gastroenterol* 2015;21:11700.
61. Stewart D, Dietz D. Total Mesorectal Excision: What Are We Doing? *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20:190–202.
62. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience

- of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894–899.
63. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013;23:2522–2531.
64. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–1740.
65. Kim DJ, Kim JH, Lim JS, Yu J-S, Chung J-J, Kim M-J, et al. Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiographics* 2010;30:503–516.
66. Park J, Kim JH, Ahn S Do, Lee S, Shin SS, Kim JC, et al. Prospective Phase II Study of Preoperative Chemoradiation with Capecitabine in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancer Res Treat* 2004;36:354.
67. Joye I, Haustermans K. Early and late toxicity of radiotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014;203:189–201.
68. Birgisson H, Pålman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6126–6131.
69. Lu Z hua, Hu C hong, Qian W xin, Cao W hong. Preoperative diffusion-weighted imaging value of rectal cancer: Preoperative T staging and correlations with histological T stage. *Clin Imaging* 2016;40:563–568.
70. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298–304.
71. Cho SH, Kim SH, Bae JH, Jang Y-J, Kim HJ, Lee D, et al. Prognostic Stratification by Extramural Depth of Tumor Invasion of Primary Rectal Cancer Based on the Radiological Society of North America Proposal. *Am J Roentgenol* 2014;202:1238–1244.
72. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*

- 2001;345:638–646.
73. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Transanal Excision vs. Major Surgery for T1 Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1380–1388.
 74. Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Heijnen LA, Martens MH, Maas M, Beets GL, et al. MRI and diffusion-weighted MRI to diagnose a local tumour regrowth during long-term follow-up of rectal cancer patients treated with organ preservation after chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 2016;26:2118–2125.
 75. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging—A Meta-Analysis. *Radiology* 2004;232:773–783.
 76. De Jong EA, Ten Berge JCEM, Dwarkasing RS, Rijkers AP, Van Eijck CHJ. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surg (United States)* 2016;159:688–699.
 77. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17:32.
 78. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How Good is Endoscopic Ultrasound in Differentiating Various T Stages of Rectal Cancer? Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:254–265.
 79. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, Kolodziejczak M, Klepacz R, Mocarska A, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* 2015;20:4.
 80. Ferri M, Laghi A, Mingazzini P, Iafrate F, Meli L, Ricci F, et al. Pre-operative assessment of extramural invasion and sphincteral involvement in rectal cancer by magnetic resonance imaging with phased-array coil. *Color Dis* 2005;7:387–393.
 81. Heo SH, Kim JW, Shin SS, Jeong YY, Kang HK. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal

- cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4244–4255.
82. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: Recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013;23:2522–2531.
 83. Hara AK, Herman JM, Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, et al. American College of Radiology Appropriateness Criteria® - Pretreatment Staging of Colorectal Cancer. *Am Coll Radiol ACR Appropriateness Criteria* 2016:1–14.
 84. de Miguel Criado J, del Salto LG, Rivas PF, del Hoyo LF a., Velasco LG, de las Vacas MIDP, et al. MR Imaging Evaluation of Perianal Fistulas: Spectrum of Imaging Features. *Radiographics* 2012;32:175–194.
 85. Ashraf S, Hompes R, Slater A, Lindsey I, Bach S, Mortensen NJ, et al. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. *Color Dis* 2012;14:821–826.
 86. Cote A, Florin FG, Mois E, Elisei R, Badea R, Mare C, et al. The accuracy of endorectal ultrasonography and high-resolution magnetic resonance imaging for restaging rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Ital Chir* 2018;89:168–176.
 87. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, May GR, Berquist TH, Sheedy PF, et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 1986;29:446–450.
 88. Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynne-Jones R. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *Am J Roentgenol* 2007;188:442–451.
 89. De Nardi P, Carvello M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World J Gastroenterol* 2013;19:5964–5972.
 90. Kim DJ, Kim JH, Ryu YH, Jeon TJ, Yu JS, Chung JJ. Nodal staging of rectal cancer: High-resolution pelvic MRI versus 18F-FDG PET/CT. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:531–534.

91. Lahaye MJ, Engelen SME, Kessels AGH, de Bruïne AP, von Meyenfeldt MF, van Engelshoven JMA, et al. USPIO-enhanced MR Imaging for Nodal Staging in Patients with Primary Rectal Cancer: Predictive Criteria. *Radiology* 2008;246:804–811.
92. Heijnen LA, Lambregts DMJ, Martens MH, Maas M, Bakers FCH, Cappendijk VC, et al. Performance of gadofosveset-enhanced MRI for staging rectal cancer nodes: Can the initial promising results be reproduced? *Eur Radiol* 2014;24:371–379.
93. Birkhäuser FD, Studer UE, Froehlich JM, Triantafyllou M, Bains LJ, Petralia G, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:953–960.
94. Yamashita T, Takahara T, Kwee TC, Kawada S, Horie T, Inomoto C, et al. Diffusion magnetic resonance imaging with gadofosveset trisodium as a negative contrast agent for lymph node metastases assessment. *Jpn J Radiol* 2011;29:25–32.
95. Li XT, Zhang XY, Sun YS, Tang L, Cao K. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound A meta-analysis. *Med (United States)* 2016;95:1–8.
96. Piippo U, Pääkkö E, Mäkinen M, Mäkelä J. Local Staging of Rectal Cancer Using the Black Lumen Magnetic Resonance Imaging Technique. *Scand J Surg* 2008;97:237–242.
97. Vliegen RF a, Beets GL, von Meyenfeldt MF, Kessels AGH, Lemaire EEMT, van Engelshoven JM a, et al. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology* 2005;234:179–188.
98. Yu X, Wen L, Hou J, Wang H, Lu Q. Discrimination of metastatic from non-metastatic mesorectal lymph nodes in rectal cancer using quantitative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Huazhong Univ Sci Technol Medical Sci* 2016;36:594–600.
99. Vag T, Slotta-Huspenina J, Rosenberg R, Bader FG, Nitsche U, Drecoll E, et al. Computerized analysis of enhancement kinetics for preoperative lymph node staging in rectal cancer using

- dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 2014;38:845–849.
100. Kim H, Lim JS, Choi JY, Park J, Chung YE, Kim M-J, et al. Rectal Cancer: Comparison of Accuracy of Local-Regional Staging with Two- and Three-dimensional Preoperative 3-T MR Imaging. *Radiology* 2010;254:485–492.
 101. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *RadioGraphics* 2006;26:S205–S223.
 102. Ahualli J. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. *Revi Argent Radiol* 2010;74:227–237.
 103. Yeo S-G, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, et al. Pathologic Complete Response of Primary Tumor Following Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg* 2010;252:998–1004.
 104. Roth Y, Tichler T, Kostenich G, Ruiz-Cabello J, Maier SE, Cohen JS, et al. High- b- Value Diffusion-weighted MR Imaging for Pretreatment Prediction and Early Monitoring of Tumor Response to Therapy in Mice. *Radiology* 2004;232:685–692.
 105. Boone D, Taylor SA, Halligan S. Diffusion weighted MRI: Overview and implications for rectal cancer management. *Color Dis* 2013;15:655–661.
 106. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53–60.
 107. Colosio A, Soyer P, Rousset P, Barbe C, Nguyen F, Bouché O, et al. Value of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI for the diagnosis of pelvic recurrence from colorectal cancer. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:306–313.
 108. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1990;177:407–414.
 109. Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grivé E, Molina C, Alvarez-Sabín J. Diffusion-weighted MR

- imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:77–83.
110. Chow LC, Bammer R, Moseley ME, Sommer FG. Single breath-hold diffusion-weighted imaging of the abdomen. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:377–382.
111. Rao SX, Zeng MS, Chen CZ, Li RC, Zhang SJ, Xu JM, et al. The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection. *Eur J Radiol* 2008;65:299–303.
112. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic Predictors of Lymph Node Status in Rectal Cancer with Use of High-Spatial-Resolution MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 2003;227:371–377.
113. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: Are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52:78–83.
114. Koh DM, Brown G, Husband JE. Nodal staging in rectal cancer. *Abdom Imaging* 2006;31:652–659.
115. Cho EY, Kim SH, Yoon JH, Lee Y, Lim YJ, Kim SJ, et al. Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic from non-metastatic lymph nodes in primary rectal cancer. *Eur J Radiol* 2013;82:e662–e668.
116. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, Kessels AGH, Bakers FCH, Cappendijk VC, et al. Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer. *Ann Surg* 2011;253:539–545.
117. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: An overview and update on recent advances. *Am J Roentgenol* 2015;205:W42–W55.
118. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355–364.
119. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:229–236.

120. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Richard Bussey HJ, Morson BC. Spread of rectal cancer within veins: Histologic features and clinical significance. *Am J Surg* 1981;141:15–17.
121. Yu J, Huang DY, Xu HX, Li Y, Xu Q. Correlation between magnetic resonance imaging-based evaluation of extramural vascular invasion and prognostic parameters of T3 stage rectal cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2016;40:537–542.
122. Bugg WG, Andreou AK, Biswas D, Toms AP, Williams SM. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69:619–623.
123. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Brown G. The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma : Have You Checked the “DISTANCE”? *Radiology* 2013;268:330–344.
124. Liu L, Yang L, Jin E, Wang Z, Yang Z. Effect of gadolinium contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging for detecting extramural venous invasion in rectal cancer. *Abdom Radiol* 2016;41:1736–1743.
125. Ahn JH, Kim SH, Son JH, Jo SJ. Added value of diffusion-weighted imaging for evaluation of extramural venous invasion in patients with primary rectal cancer. *Br J Radiol* 2019;92:20180821.
126. Semelka RC, Pedro MS, Armao D, Marcos HB, Ascher SM. Tracto Gastrointestinal. En: Semelka RC, editor. *RM Abdomen y Pelvis*. 1st ed. Madrid: Marban Editorial; 2005, p. 527–650.
127. Federle MP. II-6 Colon. En: Federle MP, Jeffrey RB, Woodward PJ, Borhani AA, editores. *Diagnóstico por Imagen - Abdomen*. 2nd ed. Madrid: Marban Editorial; 2011, p. 70-73.
128. Herráiz Hidalgo L, Cano Alonso R, Carrascoso Arranz J, Alvarez Moreno E, Martínez De Vega Fernández V. La patología benigna de ano y recto con RM 3.0T. 2.aParte: patología inflamatoria ano-rectal. *Anatomía postquirúrgica y complicaciones postratamiento. Radiología* 2014;56:206–218.
129. Sassen S, De Booi M, Sosef M, Berendsen R, Lammering G, Clarijs R, et al. Locally advanced rectal cancer: Is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy? *Eur Radiol* 2013;23:3440–3449.

130. Van Den Broek JJ, Van Der Wolf FSW, Lahaye MJ, Heijnen LA, Meischl C, Heitbrink MA, et al. Accuracy of MRI in Restaging Locally Advanced Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2017;60:274–283.
131. Grosu S, Schäfer AO, Baumann T, Manegold P, Langer M, Gerstmair A. Differentiating locally recurrent rectal cancer from scar tissue: Value of diffusion-weighted MRI. *Eur J Radiol* 2016;85:1265–1270.
132. Song I, Kim SH, Lee SJ, Choi JY, Kim MJ, Rhim H. Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T_2 weighted and PET/CT imaging. *Br J Radiol* 2012;85:577–586.
133. Palmucci S, Piccoli M, Piana S, Foti P V., Siverino ROA, Mauro LA, et al. Diffusion MRI for rectal cancer staging: ADC measurements before and after ultrasonographic gel lumen distension. *Eur J Radiol* 2017;86:119–126.
134. Kim SH, Lee JM, Lee MW, Kim GH, Han JK, Choi BI. Diagnostic Accuracy of 3.0-Tesla Rectal Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Local Staging of Primary Rectal Cancer. *Invest Radiol* 2008;43:587–593.
135. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal Methods for Staging Rectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6877s-6884s.
136. Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolaou N, Gourtsoyiannis N. Preoperative Imaging Staging of Rectal Cancer. *Dig Dis* 2007;25:20–32.
137. Pomerri F, Crimì F, Veronese N, Perin A, Lacognata C, Bergamo F, et al. Prediction of N0 Irradiated Rectal Cancer Comparing MRI Before and After Preoperative Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2017;60:1184–1191.
138. Armbruster M, D’Anastasi M, Holzner V, Kreis ME, Dietrich O, Brandlhuber B, et al. Improved detection of a tumorous involvement of the mesorectal fascia and locoregional lymph nodes in locally advanced rectal cancer using DCE-MRI. *Int J Colorectal Dis* 2018;33:901–909.

139. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579–588.
140. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34:3773–3780.
141. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of Failure and Survival for Nonoperative Treatment of Stage c0 Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1319–29.
142. Aarii K, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, et al. Preoperative evaluation of pelvic lateral lymph node of patients with lower rectal cancer: comparison study of MR imaging and CT in 53 patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2006;391:449–454.
143. Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schröder W, Lindemann DG, Dienes HP, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:579–581.
144. Matsuoka H, Nakamura A, Sugiyama M, Hachiya J, Atomi Y, Masaki T. MRI diagnosis of mesorectal lymph node metastasis in patients with rectal carcinoma. what is the optimal criterion? *Anticancer Res n.d.*;24:4097–4101.
145. Tang Y, Rao S, Yang C, Hu Y, Sheng R, Zeng M. Value of MRI morphologic features with pT1-2 rectal cancer in determining lymph node metastasis. *J Surg Oncol* 2018;118:544–550.
146. Zhang H, Zhang C, Zheng Z, Ye F, Liu Y, Zou S, et al. Chemical shift effect predicting lymph node status in rectal cancer using high-resolution MR imaging with node-for-node matched histopathological validation. *Eur Radiol* 2017;27:3845–3855.
147. Katsura Y, Yamada K, Ishizawa T, Yoshinaka H, Shimazu H. Endorectal ultrasonography for the assessment of wall invasion and lymph node metastasis in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992;35:362–368.

148. Zhou J, Zhan S, Zhu Q, Gong H, Wang Y, Fan D, et al. Prediction of nodal involvement in primary rectal carcinoma without invasion to pelvic structures: accuracy of preoperative CT, MR and DWIBS assessments relative to histopathologic findings. *PLoS One* 2014;9:1-8.
149. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: The current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379–389.
150. Park JS, Jang YJ, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: Nodefor- Node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum* 2014;57:32–38.
151. Lambregts DMJ, Maas M, Riedl RG, Bakers FCH, Verwoerd JL, Kessels AGH, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer - A per lesion validation study. *Eur Radiol* 2011;21:265–273.
152. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2212–2223.
153. Lambregts DMJ, Heijnen LA, Maas M, Rutten IJG, Martens MH, Backes WH, et al. Gadofosveset-enhanced MRI for the assessment of rectal cancer lymph nodes: Predictive criteria. *Abdom Imaging* 2013;38:720–727.
154. Koh D-M, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology* 2004;231:91–99.
155. Koh DM, George C, Temple L, Collins DJ, Toomey P, Raja A, et al. Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: Findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes. *Am J Roentgenol* 2010;194:505–513.
156. Kim DJ, Kim JH, Lim JS, Yu J-S, Chung J-J, Kim M-J, et al. Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging

- after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiographics* 2010;30:503–516.
157. Chen C-C, Lee R-C, Lin J-K, Wang L-W, Yang S-H. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005;48:722–728.
158. Heijnen LA, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Martens MH, van Nijnatten TJA, Rao SX, et al. Good and complete responding locally advanced rectal tumors after chemoradiotherapy: where are the residual positive nodes located on restaging MRI? *Abdom Radiol* 2016;41:1245–1252.
159. Heijnen LA, Maas M, Beets-Tan RG, Berkhof M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Nodal staging in rectal cancer: why is restaging after chemoradiation more accurate than primary nodal staging? *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1157–1162.
160. Maas M, Lambregts DMJ, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JWA, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3873–3880.
161. Park IJ, You YN, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Nguyen S, et al. Comparative Analysis of Lymph Node Metastases in Patients With ypT0-2 Rectal Cancers After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013;56:135–141.
162. Bedrosian I, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Hunt KK, Ellis L, Curley SA, et al. Predicting the node-negative mesorectum after preoperative chemoradiation for locally advanced rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:56–62; discussion 62-3.
163. Loftås P, Sturludóttir M, Hallböök O, Almlöv K, Arbman G, Blomqvist L. Assessment of remaining tumour involved lymph nodes with MRI in patients with complete luminal response after neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Br J Radiol* 2018:20170938.
164. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, Garimella V, Cast J, Hartley JE, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Color Dis* 2009;11:249–253.

165. Sloothak DAM, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:263–269.
166. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuws S, Van Cutsem E, et al. Impact of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and TME for Locally Advanced Rectal Cancer on Pathologic Response and Oncologic Outcome. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2833–2841.
167. Razek AAKA, Gaballa G, Elashry R, Elkhamary S. Diffusion-weighted MR imaging of mediastinal lymphadenopathy in children. *Jpn J Radiol* 2015;33:449–454.
168. Razek AAKA, Lattif MA, Denewer A, Farouk O, Nada N. Assessment of axillary lymph nodes in patients with breast cancer with diffusion-weighted MR imaging in combination with routine and dynamic contrast MR imaging. *Breast Cancer* 2016;23:525–532.
169. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR appropriateness criteria® pretreatment staging of colorectal cancer. *JACR J Am Coll Radiol* 2012;9:775–781.
170. Mir N, Sohaib SA, Collins D, Koh DM. Fusion of high b-value diffusion-weighted and T2-weighted MR images improves identification of lymph nodes in the pelvis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:358–364.
171. Zhao Q, Liu L, Wang Q, Liang Z, Shi G. Preoperative diagnosis and staging of rectal cancer using diffusion-weighted and water imaging combined with dynamic contrast-enhanced scanning. *Oncol Lett* 2014;8:2734–2740.
172. Kim SH, Yoon JH, Lee Y. Added value of morphologic characteristics on diffusion-weighted images for characterizing lymph nodes in primary rectal cancer. *Clin Imaging* 2015;39:1046–1051.
173. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, et al. Locally Advanced Rectal Cancer: Added Value of Diffusion-weighted MR Imaging in the Evaluation of Tumor Response to Neoadjuvant Chemo- and Radiation Therapy. *Radiology* 2009;253:116–125.
174. Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, Sasada T, Okumura R, Kohno S, et al. Diffusion-weighted

- magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg* 2011;35:895–899.
175. Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: Apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1365–1371.
176. Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, Thywissen T, Mehsen RT, Lammering G, et al. Rectal Cancer: Assessment of Complete Response to Preoperative Combined Radiation Therapy with Chemotherapy—Conventional MR Volumetry versus Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology* 2011;260:734–743.
177. Lambregts DMJ, Rao S-X, Sassen S, Martens MH, Heijnen LA, Buijsen J, et al. MRI and Diffusion-weighted MRI Volumetry for Identification of Complete Tumor Responders After Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer. *Ann Surg* 2015;262:1034–1039.
178. Razek AAKA. Routine and Advanced Diffusion Imaging Modules of the Salivary Glands. *Neuroimaging Clin N Am* 2018;28:245–254.
179. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, van der Velde CJH, Leer JWH, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients.pdf. *J Clin Oncol* 2001;19:1976–1984.
180. Heijnen LA, Lambregts DMJ, Mondal D, Martens MH, Riedl RG, Beets GL, et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol* 2013;23:3354–3360.
181. Demartines N, von Flüe MO, Harder FH. Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: indications and results. *World J Surg* 2001;25:870–875.
182. Visser BC, Varma MG, Welton ML. Local therapy for rectal cancer. *Surg Oncol* 2001;10:61–69.
183. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141–146.

184. Taylor FGM, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A Systematic Approach to the Interpretation of Preoperative Staging MRI for Rectal Cancer. *Am J Roentgenol* 2008;191:1827–1835.
185. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008;47:20–31.
186. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–845.
187. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–174.
188. Gröne J, Loch FN, Taupitz M, Schmidt C, Kreis ME. Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer with Magnetic Resonance Imaging. *J Gastrointest Surg* 2018;22:146–153.
189. Pooni A, Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Victor JC, Schmocker S, et al. Selection of Patients With Rectal Cancer for Preoperative Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2019;62:447–453.
190. Perez RO, Pereira DD, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, Rawet V, São Julião GP, et al. Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation - Can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? *Dis Colon Rectum* 2009;52:1278–1284.
191. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N. Role of Magnetic Resonance Imaging in Primary Rectal Cancer-Standard Protocol and Beyond. *Semin Ultrasound, CT MRI* 2016;37:323–330.
192. Doyon F, Attenberger UI, Dinter DJ, Schoenberg SO, Post S, Kienle P. Clinical relevance of morphologic MRI criteria for the assessment of lymph nodes in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1541–1546.
193. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SME, Kessels AGH, de Bruïne AP, Kwee HWS, et al. Locally Advanced Rectal Cancer: MR Imaging for Restaging after Neoadjuvant Radiation Therapy with Concomitant Chemotherapy Part II. What Are the Criteria to Predict Involved Lymph Nodes? *Radiology* 2009;252:81–91.
194. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78:934–938.

195. Fütterer JJ, Yakar D, Strijk SP, Barentsz JO. Preoperative 3 T MR imaging of rectal cancer: Local staging accuracy using a two-dimensional and three-dimensional T2-weighted turbo spin echo sequence. *Eur J Radiol* 2008;65:66–71.
196. Feng Q, Yan YQ, Zhu J, Xu JR. T staging of rectal cancer: Accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T2-weighted imaging on 3.0 tesla MRI. *J Dig Dis* 2014;15:188–194.
197. Chatterjee P, Eapen A, Perakath B, Singh A. Radiologic and pathological correlation of staging of rectal cancer with 3 tesla magnetic resonance imaging. *Can Assoc Radiol J* 2011;62:215–222.
198. Low RN, McCue M, Barone R, Saleh F, Song T. MR staging of primary colorectal carcinoma: Comparison with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging* 2003;28:784–793.

10

Evidencias

10. Evidencias

Artículos publicados, incluidos en Journal Citations Reports (JCR) ⁴

- Primary and post-chemoradiotherapy staging using MRI in rectal cancer: the role of diffusion imaging in the assessment of perirectal infiltration. Fornell-Perez R, Perez-Alonso E, Porcel-de-Peralta G, Duran-Castellon A, Vivas-Escalona V, Aranda-Sanchez J, Gonzalez-Dominguez MC, Rubio-Garcia J, Aleman-Flores P, Lozano-Rodriguez A, Orihuela-de-la-Cal ME, Loro-Ferrer JF. Abdom Radiol. 2019 Jul 22. DOI: 10.1007/s00261-019-02139-4. [ANEXO I]
- Nodal staging in the rectal cancer follow-up MRI after chemoradiotherapy: use of morphology, size and diffusion criteria. Fornell-Perez R, Perez-Alonso E, Aleman-Flores P, Lozano-Rodriguez A, Loro-Ferrer JF. Clin Radiol. 2019 Sept 9. DOI: 10.1016/j.crad.2019.08.003. [ANEXO II]

Presentación de resultados preliminares y definitivos en congresos

1. Comunicaciones orales

- Changes in the Diagnostic Accuracy of Radiologists and Residents for rectal cancer staging by using Diffusion weighted imaging. Fornell Perez R, Perez Alonso E, Loro Ferrer J, Aleman Flores P, Lozano Rodriguez A, Porcel de Peralta G, Duran Castellon A, Gonzalez Dominguez MC, Rubio

⁴ © 2019. This manuscript version is made available under the CC-BY-NC-ND 4.0 license <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

García J, Vivas Escalona MV, Aranda Sanchez J, Orihuela de la Cal ME. 103rd Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA). Chicago, 2017.

- Precisión diagnóstica de la RM para las adenopatías en el cáncer de recto: ¿mejora con las secuencias de Difusión? Fornell Pérez R, Pérez Alonso E, Loro Ferrer JF, Porcel de Peralta G, Durán Castellón A, González Domínguez MC. XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). Pamplona, 2018. ⁵
- Efecto de las secuencias de Difusión en la precisión diagnóstica del estadiaje N en el cáncer de recto. Fornell Pérez R, Pérez Alonso E, Loro Ferrer JF, Alemán Flores P, Lozano Rodríguez P, Durán Castellón A. XVI Congreso de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen (SEDIA). Sevilla, 2016.

2. Comunicaciones escritas

- Impact of Diffusion Weighted Imaging in the diagnostic accuracy of Radiologists with different degrees of expertise in rectal cancer. Fornell Pérez R, Perez Alonso E, Loro Ferrer JF, González Domínguez MC, Alemán Flores P, Lozano Rodríguez A, Porcel de Peralta G, Duran Castellón A, Orihuela de la Cal ME. European Congress of Radiology (ECR). Viena, 2017.
- ¿Ayudan las secuencias potenciadas en Difusión en el estadiaje del cáncer de recto a los radiólogos menos experimentados? Fornell Pérez R, Pérez Alonso E, Loro Ferrer JF, Vivas Escalona V, Aranda Sánchez J, González Domínguez MC. XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). Bilbao, 2016.

⁵ Certificado de Mérito concedido a dicho trabajo.

Anexo I: Artículo publicado, incluido en Journal Citations Reports (JCR)

Abdominal Radiology
https://doi.org/10.1007/s00261-019-02139-4

SPECIAL SECTION: RECTAL CANCER



Primary and post-chemoradiotherapy staging using MRI in rectal cancer: the role of diffusion imaging in the assessment of perirectal infiltration

Roberto Fornell-Perez¹ · Esteban Perez-Alonso^{1,2} · Gabriela Porcel-de-Peralta³ · Alfonso Duran-Castellon³ · Valentina Vivas-Escalona³ · Joel Aranda-Sanchez³ · María Carmen Gonzalez-Dominguez³ · Jano Rubio-García³ · Patricia Aleman-Flores³ · Alvaro Lozano-Rodríguez³ · María Elena Orhuela-de-la-Cal³ · Juan Francisco Loro-Ferrer¹

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose To analyze changes in MRI diagnostic accuracy in main rectal tumor (T) evaluation resulting from the use of diffusion-weighted imaging (DWI), according to the degree of experience of the radiologist.

Methods This is a cross-sectional study of a database including one hundred 1.5 T MRI records (2011–2016) from patients with biopsy-proven rectal cancer, including primary staging and post-chemoradiotherapy follow-up. All cases were individually blindly reviewed by ten radiologists: three experienced in rectal cancer, three specialized in other areas, and four residents. Each case was assessed twice to detect perirectal infiltration: first, evaluating just high-resolution T2-weighted sequences (HRT2w); second, evaluation of DWI plus HRT2w sequences. Results were pooled by experience, calculating accuracy (area under ROC curve), sensitivity and specificity, predictive values, likelihood ratios, and overstaging/understaging. Histology of surgical specimens provided the reference standard.

Results DWI significantly improved specificity by experienced radiologists in primary staging (63.2% to 75.9%) and, to a lesser extent, positive likelihood ratio (2.06 to 2.87); minimal changes were observed post-chemoradiotherapy, with a slight decrease of accuracy (0.657 to 0.626). Inexperienced radiologists showed a similar pattern, but with slight enhancement post-chemoradiotherapy (accuracy 0.604 to 0.621). Residents experienced small changes, with increased sensitivity/decreased specificity in both primary (69% to 72%/67.2% to 64.7%) and post-chemoradiotherapy (68.1% to 73.6%/47.3% to 44.6%) staging.

Conclusions Adding DWI to HRT2w significantly improved specificity for the detection of perirectal infiltration at primary staging by experienced radiologists and also by inexperienced ones, although to a lesser extent. In the post-neoadjuvant treatment subgroup, only minimal changes were observed.

Keywords Magnetic resonance imaging · Rectal neoplasms · Neoadjuvant chemoradiotherapy · Diffusion-weighted imaging

Abbreviations

DWI	Diffusion-weighted imaging
HRT2w	High-resolution T2-weighted imaging
CRT	Chemoradiotherapy
ER	Radiologists with previous experience in rectal cancer staging using MRI
NER	Radiologists without experience in rectal cancer staging using MRI
RR	Radiology residents
AUC	Area under the ROC curve
PPV/NPV	Positive/negative predictive values

✉ Roberto Fornell-Perez
feanim2000@yahoo.es

¹ Clinical Sciences Department, Faculty of Medicine, University of Las Palmas de Gran Canaria, Paseo Blas Cabrera Felipe, s/n. 35016, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

² Department of General Surgery, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Av. Marítima, s/n. 35016, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

³ Department of Radiology, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Av. Marítima, s/n. 35016, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Published online: 22 July 2019

Springer

Introduction

Local assessment of rectal cancer by means of imaging tests is currently considered a necessary practice for therapeutic decision-making [1, 2]. Total mesorectal excision and neoadjuvant treatment with chemoradiotherapy (CRT) have increased the capacity to treat locally advanced cases [3, 4]. MRI has shown good results both for the evaluation of the primary lesion and in determining infiltration of adjacent structures, as well as to check response in post-CRT follow-up [5–9].

Nowadays, the high-resolution T2-weighted sequence (HRT2w) is considered the primary sequence in the study of the main tumor [10–12]. In contrast, the role of diffusion-weighted imaging (DWI) remains controversial [5, 13]: although its potential usefulness for the assessment of response after CRT has been reported, its role in primary staging remains unclear [2, 5]. Despite the fact that some authors claim that DWI does not significantly improve these results [11], the great heterogeneity in the design of the studies published in the literature makes it difficult to draw clear conclusions [7, 11, 14].

Most recently, the focus has been on complete response detection after CRT, and for this, some studies have reported a greater value of DWI [15–17]. However, the presence of perirectal infiltration, either of fat or other structures, also marks an important threshold in treatment decisions: it marks the need of neoadjuvant treatment prior to surgery at primary staging, and the opportunity to apply more conservative surgical techniques in the case of post-CRT downgrading [1, 18, 19].

However, it can be a real challenge to differentiate between desmoplastic reaction and perirectal infiltration, particularly for radiologists with less experience in rectal cancer staging using MRI [20, 21]. Despite this, most published studies have been performed with experienced observers working at highly specialized centers, which means the results could not represent daily practice at most hospitals or that of general radiologists [7, 22]. Since DWI added to T2w sequences may improve rectal cancer detection and delimitation, it is possible that inexperienced radiologists could benefit to a larger extent from such an addition of DWI [23, 24]. This would be an interesting finding to consider during the early stages of learning or in smaller centers.

Therefore, the objective of our study was to evaluate possible changes in the detection of perirectal infiltration in rectal cancer, resulting from the use of DWI added to HRT2w, as compared with the results of using just HRT2w, both in primary and post-CRT staging. Such changes were evaluated in radiologists with different degrees of prior experience in this pathology, to enable us to analyze the usefulness of the additional sequence for each case.

Methods

Patients

The study was approved by the Research Ethics Committee of our hospital. Due to its retrospective nature, informed consent was waived. We performed a cross-sectional study based on MRI records for rectal cancer staging at our hospital (see the workflow in Fig. 1), consecutively adding records since the start of the current decade until we reached a final sample of 100 cases (January 2011–July 2016). Patients who underwent surgery both after primary diagnosis and post-CRT were included in the study. Inclusion criteria consisted of (a) colonoscopy and biopsy-proven rectal cancer; (b) rectal MRI obtained through a correctly performed technique, using the same protocol as all the other MRIs, with all sequences available for review and no significant artifacts; (c) post-CRT follow-up MRI when neoadjuvant treatment was used; and (d) surgery after MRI (total mesorectal excision or abdominoperineal resection) with a complete surgical specimen. At primary staging, the maximum period permitted before surgery was 9 weeks (average: 34.7 days). In post-CRT cases, those with surgery between 6 and 10 weeks after the end of treatment were included (average: 64.1 days). The post-CRT follow-up MRI was the one considered in the study when neoadjuvant treatment was necessary; cases with a period of 5 weeks or less between the end of CRT and the follow-up MRI were excluded (average: 40.7 days).

The need for CRT was evaluated by the Hospital Committee for Colorectal Tumors. When indicated, the neoadjuvant therapy schedule was 825 mg/m² of oral capecitabine twice daily, concomitantly with a long cycle of radiotherapy (50.4 Gys in 25 sessions) [25]. Usually, stage IIA cases with superficial infiltration, without factors suggesting poor prognosis, were not considered an indication for CRT; cases where the tumor was located in the upper third of the rectum or rectosigmoid junction were assessed individually.

The histological staging of the surgical specimen was used as the standard of reference. For this analysis, the surgical specimens were fixed in formalin for 24 h. Representative slides were taken from the tumor area. Hematoxylin–eosin staining and immunohistochemical markers were used. Two experienced pathologists (10 and 7 years' clinical experience in the interpretation of colorectal cancer specimens) reviewed all the histopathology slides to determine the histological stage.

MRI protocol

All MRI studies were performed in the same center with a 1.5 T MRI, using a 16-channel phased-array body surface

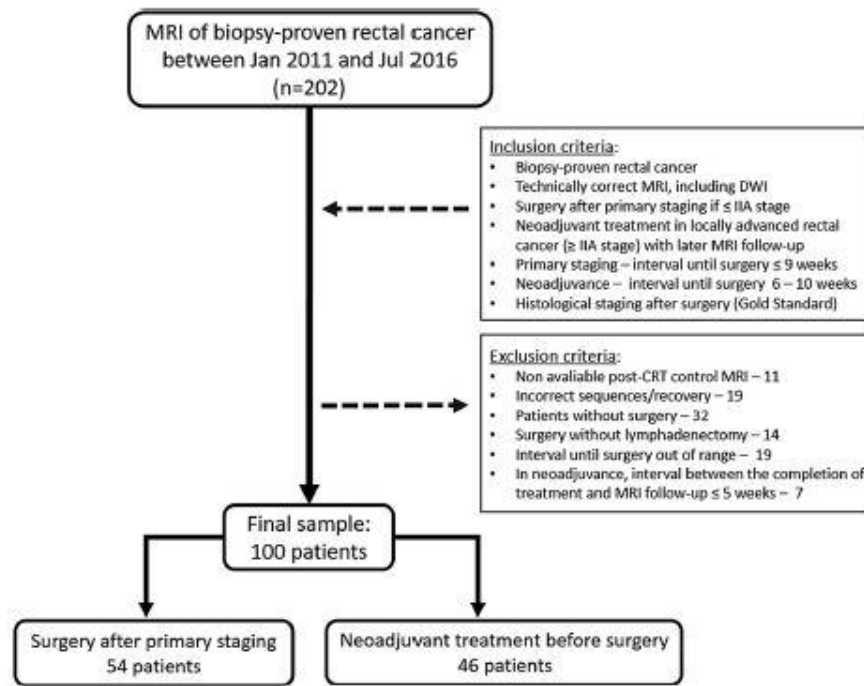


Fig. 1 Workflow chart of the study

coil (MAGNETOM Avanto; Siemens Healthcare). Patients were previously administered 50 ml of gel rectally and 20 mg of butylscopolamine bromide intramuscularly. The MRI protocol included Turbo Spin Eco T2w sequences in the axial, coronal, and sagittal planes, referred to pelvis (TR/TE, 4700/95 ms; 6 mm slice thickness; 256×230 matrix; FOV 340; duration 150 s); HRT2w in the three planes, referred to the tumor axis (TR/TE, 4000/95 ms; 3 mm slice thickness; 256×230 matrix; FOV 200; duration 135 s); and DWI and apparent diffusion coefficient (ADC) map in the axial plane, referred to pelvis (TR/TE, 5000/70 ms; 5 mm slice thickness; 192×115 matrix; FOV 300; b values 50/400/800; duration 200 s).

Image assessment

Images were reviewed on high-resolution monitors using a Picture Archiving and Communication System (General Electric Healthcare). All cases were independently analyzed by ten radiologists, blinded to any information except the presence of biopsy-proven rectal neoplasia. The radiologists had different degrees of experience in rectal cancer staging

using MRI: three of them (ER) had previous experience (6, 5, and 3 years; approximately 40 rectal MRI stagings/year); another three of them (NER) had 7, 4, and 2 years' experience reporting MRI, though not in the gastrointestinal area; finally, four radiology residents (RR) in their last years of training had only general knowledge of abdominal MRI (around 10 rectal MRI cases during their training period). Before the start of the study, the inexperienced radiologists and the residents received baseline training (2 h) from an experienced radiologist, which consisted of reviewing and discussion of various imaging examples and cases from our center.

All 10 radiologists were asked to determine the T-stage of the tumor in every patient, according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th Edition guidelines [26]. Every single case was evaluated twice. In the first instance, the radiologists based their evaluation only on HRT2w sequences. The detection of malignancy was based on the presence of foci of thickening/solid masses in the rectal wall and adjacent tissues, with intermediate intensity between the high signal intensity of the fat tissue and the low signal intensity of the muscular layer. The involvement of the

perirectal fat was determined by the inability to visualize the interface between the muscular layer and the perirectal fat, with a rounded or nodular advancing margin and intermediate signal; linear thin speculations within the mesorectal fat with low T2w signal were considered as desmoplastic reaction [27, 28]. Hypointense signals in the post-CRT follow-up MRI indicated fibrosis.

After a minimum one-month washout period, aimed at preventing memory bias, all 10 radiologists evaluated each MRI a second time, now using both HRT2w and DWI. This time, the radiologists were asked to start by checking the DWI by itself, and then to complete the assessment by evaluating the HRT2w again (as main sequence) and giving a joint T-stage (DWI plus HRT2w). The suspicion criterion for malignancy in DWI was the presence of high signal intensity with hypointensity on the ADC map (restricted diffusion).

Statistical analysis

The IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp) and Epidat 4.1 (SERGAS, Xunta de Galicia) statistical packages were used for the statistical analysis. In each phase, results were clustered into groups according to the degree of experience, and mean values were calculated. Histological results were dichotomized into T0–T2 and T3–T4, for statistical reasons. This division was decided on after considering the possible changes associated with this threshold in the therapeutic decisions after primary staging or in the surgical technique post-CRT, as well as variations in the prognostic factors that are secondary to the infiltration of structures.

Diagnostic accuracy was measured by calculating the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) for every reading and category (primary staging or post-CRT follow-up). Additionally, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV/NPV), and positive and negative likelihood ratios were obtained for each group. Statistical significance was evaluated by means of Fisher's exact test, and differences for each image set were evaluated with the McNemar test ($p \leq 0.05$ was considered to be statistically significant). Subsequently, intra-group agreement by means of Fleiss's Kappa, and overstaging and understaging rates were calculated for every reading.

Results

The patient sample had an average age of 63 (range 40–85 years) and included 75 men (mean age 65.5 years, range 42–85) and 25 women (mean age 61.4 years, range 40–82). Of the 100 MRI records included in the study, 54 corresponded to primary staging with later surgery (neoadjuvant treatment was not considered necessary) and 46 to post-CRT follow-up before surgery. Anterior approach

resection was performed in 80 cases, the other 20 consisted of abdominoperineal resection. The histological results of the surgical specimens yielded 92 cases of adenocarcinoma (3 with just residual cell clusters after CRT) and 8 cases without evidence of remaining tumoral tissue in the surgical piece (4 of these, post-CRT), all of them with demonstrated adenocarcinoma at the initial biopsy. Primary staging based on the surgical specimen showed 4 cases of T0, 25 of T1–2, 20 of T3, and 5 of T4, while post-CRT staging revealed 4 cases of T0, 24 of T1–2, 16 of T3, and 2 of T4.

The results for diagnostic accuracy (AUC), sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratio are presented in Table 1. All of these were statistically significant ($p < 0.05$), except for the AUC of post-CRT staging by NER without DWI ($p = 0.067$). In evaluation of the differences between the two readings, only the primary staging by the ER subgroup was significant, according to the McNemar test ($p = 0.002$).

In the primary staging by the ER group, adding DWI to HRT2w yielded a marked increase of specificity (12.7%) and the positive likelihood ratio (0.81), with lesser increases in PPV (7.2%) and AUC (0.037), but with a moderate decrease in sensitivity (6.7%). Adding DWI also brought about a marked fall in overstaging (6.8%), but with a slight increase in understaging (3%) (Table 2). In the post-CRT staging category, adding DWI brought with it minimal changes, except for a slight worsening of AUC (0.031). Intra-group agreement improved with the use of DWI, mainly at primary staging (Table 3).

Meanwhile, in the NER group, all the values improved slightly by adding DWI; again, most notably specificity (5.3%), positive likelihood ratio (0.45), and PPV (4.4%) for primary staging, and to a lesser extent AUC (0.036). This group showed a minimal drop of both overstaging and understaging with the use of DWI in both categories, which was more evident in the primary overstaging (2.8%), and a moderate drop in Kappa values.

The RR group also demonstrated slight changes, mainly a small enhancement of sensitivity by adding DWI at both primary staging and post-CRT follow-up (3% and 5.5%, respectively), and a decrease of specificity (3.5%) in the primary staging. There was a slight increase of overstaging and decrease of understaging in all cases, as well as an improvement of intra-group agreement, more marked in the post-CRT category.

Discussion

As it has been previously said, one of the problems with drawing conclusions concerning studies of MRI in rectal cancer is the great heterogeneity in the design of and approach adopted in the different work that is published,

Abdominal Radiology

Table 1 Results for accuracy (area under the ROC curve), sensitivity, specificity, positive/negative predictive values, and positive/negative likelihood ratio in the whole MRI series (Global T) and in the subgroups of surgical patients without neoadjuvant (T—primary staging) or after neoadjuvant treatment (yT—post-CRT)

	AUC	Sens. (%)	Spec. (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR
Global T							
ER							
HRT2w	0.681	77.5	53.8	55.8	76	1.67	0.41
HRT2w + DWI	0.682	72.9	60.8	58.3	74.8	1.86	0.44
NER							
HRT2w	0.654	72.9	54.5	54.5	72.8	1.6	0.49
HRT2w + DWI	0.681	74.8	58	57.1	75.4	1.78	0.43
RR							
HRT2w	0.649	68.6	57.5	54.8	70.8	1.61	0.54
HRT2w + DWI	0.650	72.7	54.8	54.8	72.6	1.6	0.49
T—primary staging							
ER							
HRT2w	0.711	76	63.2	64	75.3	2.06	0.38
HRT2w + DWI	0.748	69.3	75.9	71.2	74.1	2.87	0.4
NER							
HRT2w	0.699	69.2	66.7	64.2	71.4	2.07	0.46
HRT2w + DWI	0.735	70.8	72	68.6	73.9	2.52	0.4
RR							
HRT2w	0.703	69	67.2	64.4	71.5	2.1	0.46
HRT2w + DWI	0.697	72	64.7	63.7	72.8	2.04	0.43
yT—post-CRT							
ER							
HRT2w	0.657	79.6	44	47.7	77	1.42	0.46
HRT2w + DWI	0.626	77.8	45.2	47.7	76	1.42	0.49
NER							
HRT2w	0.604*	78.6	41.2	45.2	75.6	1.33	0.52
HRT2w + DWI	0.621	81	42.6	46.5	78.3	1.41	0.44
RR							
HRT2w	0.588	68.1	47.3	45.3	69.7	1.29	0.67
HRT2w + DWI	0.602	73.6	44.6	46	72.4	1.32	0.59

Results are pooled according to the degree of experience of the radiologist, as well as by the use of just high-resolution T2w sequences or high-resolution T2w plus diffusion-weighted sequences for the evaluation. All results were statistically significant ($p < 0.05$), except for post-CRT staging without DWI by NER ($p = 0.067$)

ER radiologists experienced in rectal cancer MRI staging, NER inexperienced radiologists, RR radiology residents, HRT2w high-resolution T2w sequences, DWI diffusion-weighted sequences, CRT chemoradiotherapy, AUC area under the ROC curve, Sens sensitivity, Spec specificity, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, PLR positive likelihood ratio, NLR negative likelihood ratio

*Result not statistically significant

which evidently hinders comparison [7, 11, 14]. Our results are mostly within the limits established in previously published studies. For detection of perirectal infiltration at primary staging, an AUC of 0.71–0.88 has been reported, with sensitivity of 53.8–85% and specificity of 40–100%, just with HRT2w, while these figures are 0.73–0.84, 62.5–77.8%, and 82.1–94.4%, respectively, for HRT2w plus DWI [11, 20, 24, 29, 30]. Few post-CRT follow-up studies can be reliably compared, since many of them were intended to evaluate only complete response. For perirectal infiltration in this category, AUC, sensitivity, and specificity of 0.45–0.7,

55–67%, and 77–89.8%, respectively, have been reported for HRT2w, and sensitivity of 81–84%/specificity of 11–64% for HRT2w plus DWI [14, 20, 31].

According to the results of our study, the addition of DWI to HRT2w yields some enhancement in evaluation of main tumor primary staging by ER, mainly in specificity and the positive likelihood ratio, at the cost of decreased sensitivity. Lu et al. reported a similar pattern, with an improved specificity (76.9% to 82.1%) and accuracy (71.2% to 78.8%) by adding DWI, but also improved sensitivity (53.8% to 69.2%) [24]. Furthermore, the rise in interobserver agreement has

Table 2 Results for overstaging and understaging in the whole MRI series (Global T) and in the subgroups of surgical patients without neoadjuvant (T—primary staging) or after neoadjuvant treatment (yT—post-CRT)

	Global T		T—primary staging		yT—post-CRT	
	OverSt. (%)	UnderSt. (%)	OverSt. (%)	UnderSt. (%)	OverSt. (%)	UnderSt. (%)
ER						
HRT2w	26.3	9.6	19.7	11.1	34	7.9
HRT2w + DWI	22.3	11.6	12.9	14.1	33.3	8.7
NER						
HRT2w	26	11.6	17.8	14.2	36.3	8.1
HRT2w + DWI	24	10.8	15	13.5	35.4	7.2
RR						
HRT2w	24.2	13.5	17.5	14.3	32	12.5
HRT2w + DWI	25.7	11.7	18.9	12.9	33.6	10.3

The distribution of the groups and pooling by experience is the same as that in Table 1

OverSt overstaging, UnderSt understaging, ER radiologists experienced in rectal cancer MRI staging, NER inexperienced radiologists, RR radiology residents, HRT2w high-resolution T2w sequences, DWI diffusion-weighted sequences

Table 3 Results for intra-group agreement by means of Fleiss' Kappa, in the whole MRI series (Global T) and subgroups of surgical patients without neoadjuvant (T—primary staging) or after neoadjuvant treatment (yT—post-CRT)

	Global	Primary staging	Post-CRT
ER			
HRT2w	0.413	0.405	0.409
HRT2w + DWI	0.491	0.501	0.44
NER			
HRT2w	0.508	0.566	0.38
HRT2w + DWI	0.459	0.503	0.343
RR			
HRT2w	0.403	0.419	0.372
HRT2w + DWI	0.46	0.456	0.451

The distribution of the groups and pooling by experience is the same as that in Table 1

ER radiologists experienced in rectal cancer MRI staging, NER inexperienced radiologists, RR radiology residents, HRT2w high-resolution T2w sequences, DWI diffusion-weighted sequences

previously been reported [30]. We also observed a decrease in overstaging when DWI was used, along with a slight increase of understaging. High overstaging rates had been reported as one of the largest problems in evaluation of the main tumor by MRI, mostly due to the difficult differentiation of desmoplastic reaction from superficial tumor infiltration in primary staging [20, 32]. However, DWI has low image resolution, so it is difficult to understand how it could make a difference. It has been suggested that the tumor contour could be evaluated more accurately using DWI, with a better distinction of microvessels or reactive tissue adjacent to the tumor that has a similar signal intensity to it [30]. We hypothesize that, in the doubtful cases, readers could have been influenced by the lack of signs of perirectal infiltration

in DWI, and therefore downgraded them (Figs. 2, 3). This would explain both the changes in overstaging and specificity, as well as the slight rise in understaging, and match some small changes that can be appreciated in the raw data.

Meanwhile, minimal changes were detected in the post-CRT follow-up cases. There were also very slight changes in overstaging and understaging, which agreed with those previously reported, except for better HRT2w understaging rates (33%/22% for HRT2w and 23–44%/9–11% for HRT2w plus DWI, respectively) [31, 33]. Previous work reported improvements in the performance of MRI for T-re staging after CRT through the addition of DWI, mostly specifically referring to the differentiation between complete and partial responses to treatment or using T2w (4–5 mm slice thickness) [16, 34–36]. This makes it difficult to correlate those reports with our results, which refer to perirectal involvement. Nonetheless, the sets of results do not contradict each other: due to the secondary changes to CRT, the detection of small foci of a remnant tumor may be much more challenging than that of masses with persistent adjacent tissue infiltration. It is reasonable to think that DWI would be more helpful in such cases.

The NER group demonstrated a slight improvement in their results due to the addition of DWI while maintaining a similar pattern to that observed in the ER: mainly related to specificity, the positive likelihood ratio, and overstaging at the primary staging, despite a decrease of intra-group agreement. It is interesting that, as the ER group, they also showed greater improvement at primary staging MRI, probably due to the same reason. Although they did not have experience in rectal cancer staging, the NER group had prior experience in the use of DWI applied to other areas, so misinterpretations were less likely. Meanwhile, the changes in the RR were variable, but in general were slight with an increase of sensitivity and Kappa values with DWI, as well

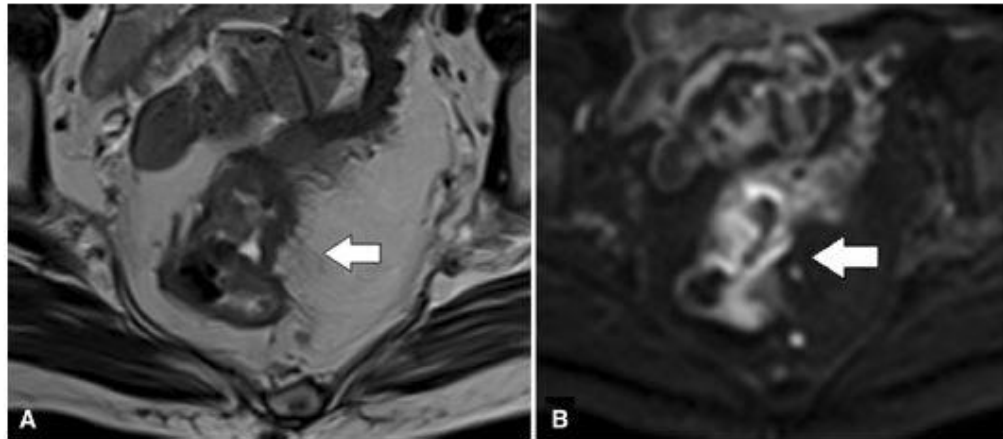


Fig. 2 A 69-year-old man with rectal adenocarcinoma in the upper third, primary staging MRI. It shows moderate fat stranding in high-resolution T2w sequences (a) with a mildly blurred outer boundary of the rectal wall (white arrow), which may cause some doubts between

desmoplastic reaction and superficial perirectal infiltration. The diffusion-weighted imaging (b) demonstrates smooth borders, with no signs of infiltration. Histological results corresponded to stage T2

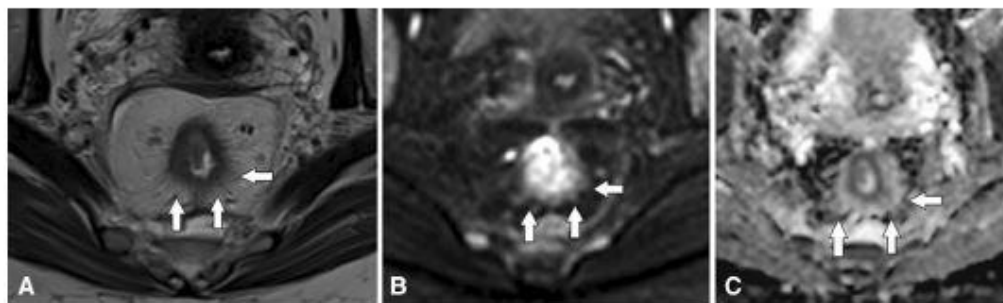


Fig. 3 A 64-year-old woman with rectal adenocarcinoma in the middle third, primary staging MRI. Again, moderate fat stranding with focally undefined outer boundaries of the rectal wall (white arrows) can be observed in the high-resolution T2w sequences (a). In this

case, hyperintense millimetric lobulations can be seen protruding from the edge in the diffusion-weighted imaging (b), which are hypointense in the ADC map (c), suggesting infiltration of perirectal fat. Histological results corresponded to stage T3b

as a decrease of understaging, in this case including both primary and post-CRT staging. Since it has been reported that DWI can help to detect and delimitate the viable tumor, these improved understaging rates were not unexpected [24, 34, 36].

We failed to find previous work in the literature that correlates the influence of DWI within groups of radiologists with their different degrees of experience. In a study of the diagnosis of pelvic recurrence in colorectal cancer, Colossio et al. described a significant increase of AUC, sensitivity, and specificity for residents due to the use of DWI, but the comparison is limited because

of the different objective and the added use of gadolinium-enhanced sequences [37]. In a study for evaluation of complete response, Sassen et al. reported improved interobserver agreement in rectal cancer staging after the addition of DWI (0.35 to 0.58) between an experienced radiologist and a general one. Despite the enhanced consistency, the experienced radiologist demonstrated the greatest improvement, with only slight changes in the inexperienced one (AUC from 0.77 to 0.89 vs. 0.74 to 0.70, respectively). Once again, the possibility of comparison is limited, as the study evaluated the complete response for the mass and lymph nodes altogether (yTON0) [38].

Our study had several limitations; firstly, its retrospective nature. Second, the radiologists may have gained experience through participating in the study, in particular, the less experienced ones, and this could have influenced the results. However, learning bias was avoided as far as possible by not providing the observers with feedback on their results. Furthermore, memory bias was prevented by randomized reviews and washout periods between readings. Third, the time interval before surgery was spread over a wide range. This issue remains controversial, just as it was when the study was designed. Ranges from 4 to 12 weeks after CRT have been reported in the literature, but lately, periods of around 8 weeks seem to be the most accepted [1, 5, 25]. Finally, due to the design of the study, only perirectal infiltration was evaluated. The assessment of all other stages would have increased the amount of data in an unacceptable way; however, in our opinion, precisely the difference we studied marks one of the most important thresholds for treatment decisions.

Conclusions

According to the results of our study, adding DWI to HRT2w helps experienced radiologists in the diagnosis of perirectal infiltration in primary staging by improving specificity and decreasing overstaging. It also assists inexperienced radiologists, although to a lesser extent. In the post-neoadjuvant treatment category, only minimal changes were observed, except in residents whose sensitivity increased.

Acknowledgements We would like to thank Christopher Evans for his support with the translation of this work.

Funding This work was partially supported by the Medical College of Las Palmas Foundation [research grant, year 2018].

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Institutional Review Board approval was obtained in our center.

References

- Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al (2017) Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl_4):iv22–iv40.
- Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG, et al (2014) EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 40(4):469–75.
- Heald RJ, Ryall RD (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1(8496):1479–82.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998) Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 133(8):894–9.
- Beets-Tan RG, Lambregts DMJ, Maas M, et al (2018) 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* 28(4):1465–75.
- Moreno CC, Sullivan PS, Kalb BT, et al (2015) Magnetic resonance imaging of rectal cancer: staging and restaging evaluation. *Abdom Imaging* 40(7):2613–29.
- Blazic IM, Campbell NM, Gollub MJ (2016) MRI for evaluation of treatment response in rectal cancer. *Br J Radiol* 89(1064):20150964.
- Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynne-Jones R (2007) Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *Am J Roentgenol* 188(2):442–51.
- De Nardi P, Carvello M (2013) How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World J Gastroenterol* 19(36):5964–72.
- Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S, et al (2008) The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World J Surg Oncol* 6(1):89.
- Zhang G, Cai YZ, Xu GH (2016) Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 59(8):789–99.
- Li XT, Zhang XY, Sun YS, Tang L, Cao K (2016) Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound A meta-analysis. *Med (Baltimore)* 95(44):1–8.
- Prezzi D, Goh V (2016) Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging: Imaging Beyond Morphology. *Clin Oncol* 28(2):83–92.
- van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-tan RG, Stoker J, Bipat S (2013) Patients Who Undergo Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer Restaged by Using Diagnostic MR Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 269(1):101–12.
- Curvo-Semedo L, Lambregts DMJ, Maas M, et al (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):734–43.
- Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, et al (2011) Diffusion-Weighted MRI for Selection of Complete Responders After Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 18(8):2224–31.
- Song I, Kim SH, Lee SJ, Choi JY, Kim MJ, Rhim H (2012) Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T_2 weighted and PET/CT imaging. *Br J Radiol* 85(1013):577–86.
- Demartines N, von Flite MO, Harder FH (2001) Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: indications and results. *World J Surg* 25(7):870–5.
- Visser BC, Varma MG, Welton ML (2001) Local therapy for rectal cancer. *Surg Oncol* 10(1–2):61–9.
- Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, et al (2005) Rectal cancer: MR imaging in local staging—is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology* 234(1):179–88.

Abdominal Radiology

21. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H (2015) MRI of rectal cancer: An overview and update on recent advances. *Am J Roentgenol* 205(1):W42–55.
22. Lambregts DMJ, van Heeswijk MM, Delli Pizzi A, van Elderen SGC, Andrade L, Peters NHGM, et al (2017) Diffusion-weighted MRI to assess response to chemoradiotherapy in rectal cancer: main interpretation pitfalls and their use for teaching. *Eur Radiol* 27(10):4445–54.
23. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenburg E, et al (2001) No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 19:1976–84.
24. Lu Z hua, Hu C hong, Qian W xin, Cao W hong (2016) Preoperative diffusion-weighted imaging value of rectal cancer: Preoperative T staging and correlations with histological T stage. *Clin Imaging* 40(3):563–8.
25. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, et al (2012) Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(6):579–88.
26. Colon and Rectum (2011) In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn. Springer International Publishing, New York, pp 143–59.
27. Dewhurst CE, Morteke KJ (2013) Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer. *Radiol Clin North Am* 51(1):121–31.
28. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, et al (2006) Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 26(3):701–14.
29. Fütterer JJ, Yakar D, Strijk SP, Barentsz JO (2008) Preoperative 3 T MR imaging of rectal cancer: Local staging accuracy using a two-dimensional and three-dimensional T2-weighted turbo spin echo sequence. *Eur J Radiol* 65(1):66–71.
30. Feng Q, Yan YQ, Zhu J, Xu JR (2014) T staging of rectal cancer: Accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T2-weighted imaging on 3.0 tesla MRI. *J Dig Dis* 15(4):188–94.
31. Van Den Broek JJ, Van Der Wolf FSW, Lahaye MJ, et al (2017) Accuracy of MRI in Restaging Locally Advanced Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 60(3):274–83.
32. Chatterjee P, Eapen A, Perakath B, Singh A (2011) Radiologic and pathological correlation of staging of rectal cancer with 3 tesla magnetic resonance imaging. *Can Assoc Radiol J* 62(3):215–22.
33. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, et al (2009) Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Color Dis* 11(3):249–53.
34. Kim SH, Lee JM, Hong SH, et al (2009) Locally Advanced Rectal Cancer: Added Value of Diffusion-weighted MR Imaging in the Evaluation of Tumor Response to Neoadjuvant Chemo- and Radiation Therapy. *Radiology* 253(1):116–25.
35. Tapan U, Ozbayrak M, Tattli S (2014) MRI in local staging of rectal cancer: an update. *Diagnostic Interv Radiol* 20(5):390–8.
36. Rao SX, Zeng MS, Chen CZ, et al (2008) The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection. *Eur J Radiol* 65(2):299–303.
37. Colosio A, Soyer P, Rousset P, et al (2014) Value of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI for the diagnosis of pelvic recurrence from colorectal cancer. *J Magn Reson Imaging* 40(2):306–13.
38. Sassen S, De Boesj M, Sosef M, et al (2013) Locally advanced rectal cancer: Is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy? *Eur Radiol* 23(12):3440–9.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Anexo II: Artículo publicado, incluido en Journal Citations Reports (JCR)



Nodal staging in the rectal cancer follow-up MRI after chemoradiotherapy: use of morphology, size, and diffusion criteria

R. Fornell-Perez^{a,*}, E. Perez-Alonso^{a,b}, P. Aleman-Flores^c,
A. Lozano-Rodriguez^c, J.F. Loro-Ferrer^a

^a Clinical Sciences Department, Faculty of Medicine, University of Las Palmas de Gran Canaria, Paseo Blas Cabrera Felipe, s/n, 35016, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^b Department of General Surgery, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Av. Marítima, s/n, 35016, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^c Department of Radiology, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Av. Marítima, s/n, 35016, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received 4 April 2019

Accepted 8 August 2019

AIM: To analyse changes in post-neoadjuvant follow-up magnetic resonance imaging (MRI) staging accuracy for malignant adenopathies in rectal cancer, by comparing size criteria with morphological criteria using high-resolution T2-weighted sequences, as well as variations when adding diffusion-weighted imaging.

METHODS AND MATERIALS: The present study was a cross-sectional study of a database including 46 1.5-T MRI examinations (2011–2016) from patients with biopsy-proven rectal cancer and chemoradiotherapy treatment before surgery. All cases were reviewed by three radiologists individually, who were blinded to any clinical information. The radiologists were experienced in rectal cancer (3–6 years) and evaluated the presence of malignant nodes in each patient. Malignancy was determined using morphological, size (5 mm), and diffusion criteria separately, as well as morphology plus diffusion. Each case was assessed four times: (1) evaluation of morphological criteria; (2) size criteria; (3) evaluation only using diffusion (b-values 50, 400, and 800); and (4) diffusion plus morphological criteria. Histological staging of surgical specimens was the reference standard. Statistical analysis included accuracy (area under the receiver operating characteristic [ROC] curve [AUC]), sensitivity, specificity, and positive/negative predictive values (PPV/NPV) for each radiologist, and group agreement (Fleiss' kappa).

RESULTS: Mean values using morphological criteria were: AUC 0.78, sensitivity 77.7%, specificity 73.8%, PPV 66.1%, NPV 85.2%. Using size criterion: AUC 0.75, sensitivity 62.9%, specificity 83.2%, PPV 74.1%, NPV 80%. Added diffusion yielded no improvement, and yielded worse results by itself.

CONCLUSIONS: Although morphological criteria showed better results in accuracy, sensitivity, and NPV, size criterion yielded the best specificity and PPV. Adding diffusion did not demonstrate a clear advantage over the criteria by themselves. Thus, mixed size–morphology criteria could have the greatest diagnostic value for follow-up N-staging.

© 2019 The Royal College of Radiologists. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Guarantor and correspondent: R. Fornell-Perez, C/Juan Manuel Duran 51, 5^o I, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain.
E-mail address: feanim2000@yahoo.es (R. Fornell-Perez).

<https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.08.003>

0009-9260/© 2019 The Royal College of Radiologists. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

ARTICLE IN PRESS

2

R. Fornell-Perez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

Introduction

Total mesorectal excision and neoadjuvant treatment with chemoradiotherapy (CRT) in rectal cancer have led to a remarkable reduction in local relapse rates, with 80% disease-free survival at 5 years nowadays.^{1,2} Moreover, CRT in locally advanced disease has demonstrated complete histological response in some surgical specimens.^{3,4} Watchful waiting policies are being studied in cases with complete response in post-CRT follow-up, as are techniques involving minimally invasive surgery, which would reduce morbidity.^{5–7} All this highlights the importance of precise post-neoadjuvant staging by means of imaging tests, where magnetic resonance imaging (MRI) stands out as the preferred option.^{8–10}

The evaluation of regional lymph nodes in rectal cancer MRI still represents a challenge for radiologists.¹¹ Overstaging is frequent, reported as up to 25%.^{12,13} Some studies demonstrate the improved usefulness of morphological criteria over ones of size using high-resolution T2-weighted sequences (HRT2W)^{14,15}; however, in post-CRT follow-up MRI, the morphological findings can be confusing. After CRT, negative lymph nodes may present undefined borders due to fibrosis, as well as there being heterogeneous signals caused by mucinous degeneration or fibrosis.^{16,17}

It has been suggested that size criteria could work as a better predictor of malignancy in the restaging setting: nodes downsize as a result of the irradiation and thus those that are still large after CRT are more likely to be malignant.^{18,19} In a consensus publication, Beets-tan *et al.* proposed new recommendations for the evaluation of lymphadenopathies, preferring size-based criteria for restaging after CRT, as no other reliable criteria exist. They suggest nodes <5 mm along the short axis should be considered benign, while a diameter of ≥5 mm would indicate malignancy.⁵ Nonetheless, the persistence of small tumour cell clusters has been reported in a significant proportion of small lymph nodes. Although these would not be recognised as malignant if applying size criteria, they could be using morphological criteria.^{18,20}

Another controversial point is the role of diffusion-weighted imaging (DWI) in the assessment of malignancy; the potential usefulness of DWI has been mentioned for evaluation of post-CRT response, but without clear recommendations.^{5,21–24} The heterogeneity of the design and malignancy criteria adopted in the different work available is a limitation when it comes to reaching conclusions.²⁵ The usefulness of DWI and apparent diffusion coefficient (ADC) values to distinguish metastatic from benign lymph nodes have previously been reported in other challenging areas, such as axillary nodes in breast cancer or mediastinal lymphadenopathy in children.^{26,27} In highly cellular malignant tumours, extracellular water diffusion would be restricted by cell membranes, leading to a short diffusional path and a lower ADC value.²⁷ The performance of these techniques significantly improved when combined with morphological criteria, such as the ratio of short axis to long axis.²⁶

The aim of the present study was to analyse the changes in detection of the persistence of malignant lymph nodes in post-CRT follow-up MRI, by comparing the performance of the suggested size criterion to that of morphological ones, DWI by itself and DWI plus morphological criteria.

Materials and methods

Patients

A cross-sectional study based on a sample of 46 MRI records, performed at The Maternal and Child Insular University Hospital Complex for rectal cancer follow-up after CRT, between January 2011 and July 2016 (see the workflow details in Fig 1). The study was approved by the Research Ethics Committee of the hospital, and informed consent was waived due to the retrospective nature of the cases.

Inclusion criteria were: (a) colonoscopy and biopsy-proven rectal cancer; (b) preoperative long-course neoadjuvant treatment; (c) post-CRT follow-up MRI obtained through a correctly performed technique and protocol, with all sequences available for review and no significant artefacts; and (d) surgery after MRI (total mesorectal excision or abdominoperineal resection) with a complete surgical specimen. The patients underwent surgery between 6 and 10 weeks after the end of the CRT (average: 64.1 days). Those cases with a time frame of 5 weeks or less between the end of CRT and the follow-up MRI were excluded, as we considered this was not long enough for the full effects of the treatment to be visualised via MRI (average: 40.7 days), in accordance with the recommendation to wait around 8 weeks before performing the restaging MRI.⁵

The reference standard was the histological stage determined from the surgical specimen. For the analysis, specimens were fixed in formalin for 24 hours. Representative slides were taken from the tumour area, and all detected nodes were isolated from the perirectal fat and all

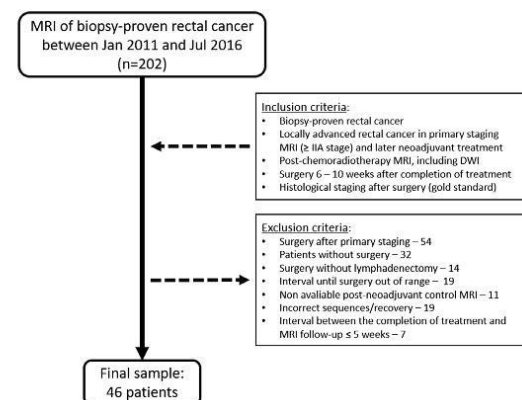


Figure 1 Workflow chart of the study.

ARTICLE IN PRESS

R. Fornell-Perez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

3

the corresponding slides were included in the analysis. Haematoxylin–eosin staining and immunohistochemical markers were used. Two experienced pathologists (with 10 and 7 years of clinical experience in interpretation of colorectal cancer specimens) reviewed all the histopathology slides to establish the histological stage.

The need for CRT was evaluated by the Hospital Committee for Colorectal Tumors. The neoadjuvant therapy schedule was 825 mg/m² of oral capecitabine twice daily, concomitantly with a long cycle of radiotherapy (50.4 Gy over 25 sessions).²⁸ Usually, this was the choice for locally advanced disease (staged as T3–4 or presenting positive lymph nodes on MRI). Stage IIA with superficial infiltration, without factors of poor prognosis, was not usually considered an indication for CRT.²⁹ When the tumour was located in the upper third of the rectum or at the rectosigmoid junction, the cases were assessed individually.

MRI protocol

All MRI studies were performed in the same centre with a 1.5 T MRI instrument, using a 16-channel phased-array body surface coil (MAGNETOM Avanto; Siemens Healthcare). Before the test, 50 ml of intrarectal gel and 20 mg of intramuscular butylscopolamine bromide were administered to all patients. Turbo spin echo T2W sequences were acquired in the axial, coronal, and sagittal planes, referred to the pelvis (4,700 ms repetition time [TR]/95 ms echo time [TE], 6 mm section thickness, 256×230 matrix, 340 field of view [FOV], duration 150 seconds), as well as HRT2W in the same three planes, referred to the tumour axis (4,000 ms TR/95 ms TE, 3 mm section thickness, 256×230 matrix, 200 FOV, duration 135 seconds), and axial DWI and ADC map, referred to the pelvis (5,000 ms TR/70 ms TE, 5 mm section thickness, 192×115 matrix, 300 FOV, b-values 50, 400, 800; duration 200 seconds). When the main tumour was no longer visible, the HRT2W sequences were positioned according to its location in the primary staging MRI. Due to the retrospective nature of the study, the HRT2W sequences were already orientated with regards to the major tumour axis.

Image assessment

Images were reviewed on high-resolution monitors using a Picture Archiving and Communication System (General Electric Healthcare). Every case was evaluated by three radiologists with prior experience in staging rectal cancer using MRI (radiologist 1: 6 years, around 20 rectal MRI evaluations per year, and radiologist 2: 5 years, and radiologist 3: 3 years, both around 40 rectal MRI evaluations per year). All of them reviewed each case individually, blinded to any clinical information except for the presence of rectal neoplasia in the initial endoscopic biopsy. The radiologists assessed the existence of malignant perirectal lymph nodes, patient by patient, using different diagnostic criteria. Lateral nodes were not assessed, as the surgical technique did not always include systematic lymphadenectomy.

Every case was evaluated twice. In the first instance, the radiologists based their evaluation only on HRT2W

sequences. First of all, they determined the presence of malignant nodes according to morphological criteria: intranodal signal heterogeneity, and a round shape or irregular outer margins. The possibility of malignancy of the detected nodes was assessed on a confidence scale from 1 to 3 (1, malignant; 2, doubtful; 3, benign). At least two criteria had to be met to consider a node as malignant. Secondly, in the same session, the radiologists evaluated the lymph nodes according to a size criterion. The maximum short axis length of the nodes was measured with workstation callipers in millimetres whereby a width of ≥5 mm suggested malignancy.

After a minimum 1-month washout period, aimed at preventing memory bias, the radiologists evaluated the cases a second time. First, they were asked to assess the nodes using only DWI. The presence of high signal intensity in high b-values, compared with the suppressed background signal of the mesorectal fat, added to the complete or focal hypointensity of the ADC map (restriction), was considered suspicious (Fig 2). The absence of restricted diffusion was considered to indicate that the node was benign. Secondly, in the same session, they evaluated the nodes again using morphological criteria for HRT2W, added to the DWI information, giving a joint suspicion score. In both cases, the scale described previously was used.

The N-stage was determined for each criterion and radiologist, according to the American Joint Committee on Cancer 7th edition guidelines.³⁰ When the scale was used, only grade 1 nodes were considered to establish the N-stage. The staging was finally dichotomised into the presence or absence of positive lymph nodes, patient by patient, for all the radiologists and criteria.

Statistical analysis

The IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM, New York, NY, USA) and Epidat 4.1 (SERGAS, Xunta de Galicia, Spain) statistical packages were used for the statistical analysis. Histological results were dichotomised into the presence or absence of positive lymph nodes for statistical reasons. Diagnostic accuracy was determined by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) for every reading. Additionally, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values (PPV/NPV) were analysed for each radiologist, with their statistical significance evaluated using Fisher's exact test ($p < 0.05$). Mean values for the three radiologists were later calculated. Subsequently, overstaging and understaging rates, as well as multiple interobserver agreement (by means of Fleiss' kappa) were calculated for every reading.

Results

The present cohort included 46 patients with an average age of 61.4 (range 40–81) years: 38 men (mean age 60.2, range 45–81 years) and eight women (mean age 67.2, range 40–80 years). Surgery was performed with an anterior approach in 35 cases and abdominoperineal resection in 11 cases. The histological results of the surgical specimens

ARTICLE IN PRESS

4

R. Fornell-Perez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

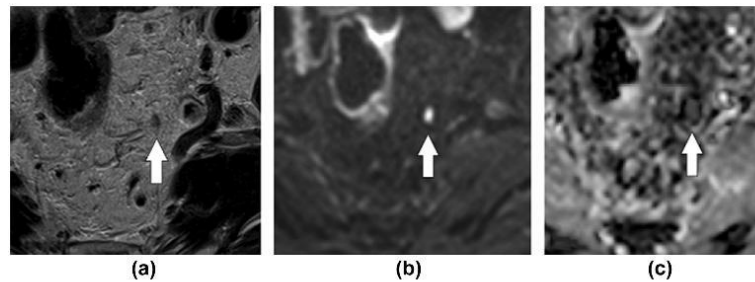


Figure 2 MRI images of a 74-year-old man with rectal adenocarcinoma who received neoadjuvant chemoradiotherapy. All are follow-up rectal MRI previous to surgery with: high-resolution T2-weighted (a), diffusion-weighted (b), and ADC (c) sequences. A lymph node is visible in the perirectal fat (white arrow), which does not reach 5 mm along its shorter axis (size criterion: benign). It shows homogeneous intensity with regular borders and an oval shape in HRT2W (morphological criteria: benign), but hyperintensity in DWI and restriction in ADC (DWI criteria: suspicious). The histological staging was ypN0.

yielded: 42 cases of adenocarcinoma (three with just residual cell clusters post-CRT, one of them in lymph nodes) and four cases (9%) of complete response with no remaining tumour tissue in the surgical piece. Histological N-staging was: ypN0 in 28 patients, ypN1 in 15 and ypN2 in three.

The results for AUC values are shown in Table 1 and sensitivity, specificity, and PPV/NPV are listed in Electronic Supplementary Material Table S1. Comparing morphological criteria to the size criterion, better AUC results can be observed with the use of morphological criteria for R2 and R3, as well as markedly better sensitivity and NPV; however, all the radiologists demonstrated higher specificity and PPV through the use of the size criterion. Regarding overstaging and understaging, the size criterion resulted in a decrease of overstaging for all the radiologists, but also a certain rise in understaging for R2 and R3 (Table 2). In terms of the mean values, the size criterion showed lower results for overstaging, while the morphological criteria showed lower results for understaging.

The evaluation only with DWI resulted in a significant fall in all the parameters with regard to the other diagnostic options, and resulted in higher overstaging and understaging rates. In contrast, the addition of DWI to the morphological criteria yielded variable results. Overall, there was a decrease in AUC, sensitivity, and NPV for R2 and R3; with an increase for R1. In addition, specificity was lower for R1 and R3, but rose for R2. Overstaging increased significantly when DWI was added to the morphological

criteria for R1 and R3, while understaging increased for R2 and R3.

The size criterion demonstrated the highest interobserver agreement (0.511). Morphological criterion showed a kappa value of 0.383, increasing to 0.477 when DWI was added. The lowest agreement corresponded to DWI by itself, at 0.16.

Discussion

The objective of the present study was to analyse changes in post-neoadjuvant follow-up MRI staging accuracy for malignant adenopathies in rectal cancer, by comparing the use of different malignancy criteria. To the authors' knowledge, no other study compares all those criteria in the same MRI sample. It showed variable results, with better accuracy, sensitivity, and NPV for two radiologists through the use of morphological criteria; however, for all of the radiologists, an improvement in specificity and PPV was observed through the use of the size criterion. In accordance with this, a greater likelihood of malignancy in lymph nodes presenting persistent increased size after CRT has already been reported in previous publications, although no morphological alterations were necessarily detectable^{18,19,31}; however, sensitivity and NPV would be limited in this case due to the impossibility of classifying small lymphadenopathies as malignant (Fig 3).¹⁸ Despite

Table 1

Diagnostic accuracy (area under the receiver operating characteristic [ROC] curve) for benign/malignant lymph nodes in the post-chemoradiotherapy follow-up MRI by radiologists 1–3, using the different node malignancy criteria.

	Reader 1	Reader 2	Reader 3	Mean values
Morphological criteria at HRT2W	0.658±0.085 ^a	0.839±0.06	0.853±0.062	0.783
Size criteria	0.74±0.081	0.796±0.072	0.73±0.083	0.755
Morphological criteria at HRT2W + DWI	0.705±0.08	0.812±0.07	0.652±0.084 ^a	0.723
DWI	0.587±0.088 ^a	0.448±0.088 ^a	0.655±0.079 ^a	0.563

The standard error (±) is shown beside the main value.

^aResults not statistically significant ($p > 0.05$).

HRT2W, high-resolution T2-weighted sequences; DWI, diffusion-weighted imaging.

Please cite this article as: Fornell-Perez R et al., Nodal staging in the rectal cancer follow-up MRI after chemoradiotherapy: use of morphology, size, and diffusion criteria, Clinical Radiology, <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.08.003>

ARTICLE IN PRESS

R. Fornell-Perez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

5

Table 2

Overstaging and understaging rates for benign/malignant lymph nodes in the post-chemoradiotherapy follow-up MRI by radiologists 1–3, using the different node malignancy criteria.

Reader		Morphological criteria at HRT2W	Size criteria	Morphological criteria at HRT2W + DWI	DWI
1	Overstaged	15.2% (7/46)	10.8% (5/46)	19.5% (9/46)	13% (6/46)
	Understaged	17.3% (8/46)	15.2% (7/46)	10.8% (5/46)	23.9% (11/46)
2	Overstaged	23.9% (11/46)	17.3% (8/46)	15.2% (7/46)	21.7% (10/46)
	Understaged	2.1% (1/46)	8.7% (4/46)	8.7% (4/46)	26% (12/46)
3	Overstaged	8.7% (4/46)	2.1% (1/46)	23.9% (11/46)	21.7% (10/46)
	Understaged	6.5% (3/46)	19.5% (9/46)	13% (6/46)	13% (6/46)
Mean values	Overstaged	15.9%	10%	19.5%	18.8%
	Understaged	8.6%	14.4%	10.8%	20.9%

Numbers in parentheses are raw data.

HRT2W, high-resolution T2-weighted sequences; DWI, diffusion-weighted imaging.

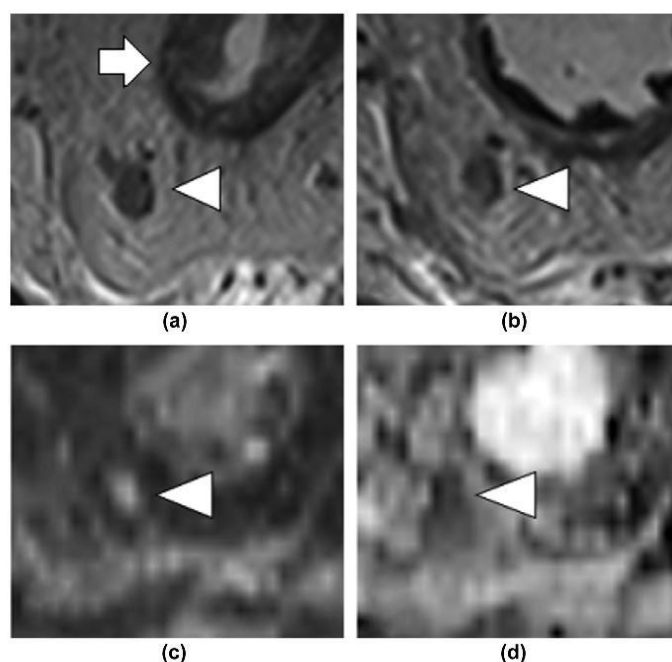


Figure 3 MRI images of a 61-year-old man with rectal adenocarcinoma who received neoadjuvant chemoradiotherapy. A lymph node is visible in the perirectal fat (arrowhead) at primary staging, in the high-resolution T2-weighted sequence (a); it shows a slightly heterogeneous intensity with irregular borders, and is >5 mm along its shorter axis. Rectal wall thickening is also visible (arrow). At the follow-up MRI after neoadjuvant chemoradiotherapy, the node does not reach 5 mm along its shorter axis in the high-resolution T2-weighted sequence (b) (size criterion: benign); the intensity has become slightly less heterogeneous, with regular borders and an oval shape (morphological criteria: benign). It also shows mild hyperintensity in high b-value DWI (c) and slight restriction in ADC (d; DWI criteria: doubtful). The histological staging was ypN1a, with remaining tumour in that node.

the higher sensitivity and NPV, the lower specificity of the morphological criteria could be associated with the difficulty in differentiating between persistence of tumoural foci and CRT after-effects (Fig 4).^{32–34}

The addition of DWI only led to a significant improvement in isolated parameters, mainly for radiologist 1. Even though this radiologist had more years of experience, his actual practice with rectal MRI was less because of the daily

workflow. Morphological criteria may be hard to assess after CRT, so this could have led to the lower AUC and sensitivity compared to the other radiologists. The presence of a larger number of doubtful nodes (grade 2 on the present scale) and higher understaging also support this hypothesis. Moreover, the better detection of lymph nodes through DWI, as previously reported in the literature, could have played a role, but this was unclear in this case.^{35,36} The size

ARTICLE IN PRESS

6

R. Fornell-Perez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

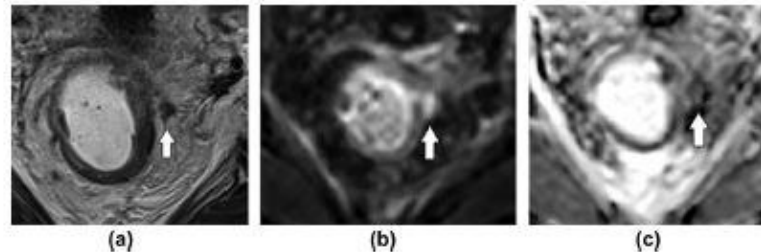


Figure 4 MRI images of a 30-year-old man with rectal adenocarcinoma who received neoadjuvant chemoradiotherapy. All figures are follow-up rectal MRI prior to surgery with: high-resolution T2-weighted (a), diffusion-weighted (b), and ADC (c) sequences. A lymph node is visible close to the main tumour (white arrow), which does not reach 5 mm along its shorter axis (size criterion: benign). It shows a slightly heterogeneous intensity, mainly hypointense, with irregular borders in HRT2W (morphological criteria: malignant), with hyperintensity in DWI and restriction in ADC (DWI criteria: suspicious). The histological staging was ypN0.

criterion also showed better results for radiologist 1: closer to those of the other radiologists and with better interobserver agreement. This is not surprising, as a quantitative criterion involves a lower degree of subjective interpretation.³⁷

Comparison of the present results with previous studies was hindered by the heterogeneity of methodological and malignancy criteria, as well as by the scarcity of work that addresses the use of HRT2W in the literature.^{8,25} In a 39-patient study of MRI follow-up after CRT, accuracy, sensitivity, and specificity values of 78–81%, 82% and 77–82% were reported, according to a size criterion with a threshold of 4.8 mm.³⁸ That study also reported accuracy of 70–85%, sensitivity of 65–74%, and specificity of 68–93%, using morphological criteria with HRT2W; however, only alterations of the external margin were considered as a malignancy criterion, with no attention paid to internal heterogeneity. With a similar threshold size (4.5 mm), Perez *et al.* reported AUC values of 0.72, sensitivity of 42%, specificity of 95%, PPV of 35%, and NPV of 96%, in the histological assessment of 31 patients after CRT; but in early stage tumours with a lesion-by-lesion evaluation.³¹ Likewise, with a threshold of 5 mm, Loftås *et al.* observed a sensitivity of 37% and specificity of 84% in patients with complete pathological luminal response after neoadjuvant treatment.³⁹ In a study of MRI follow-up after CRT in 49 patients, Suppiah *et al.* reported an accuracy of 71%, sensitivity of 82%, specificity of 68%, PPV of 43%, and NPV of 93%; but the nodal malignancy criteria were not specified.³² The overstaging and understaging rates were also within the ranges observed in the literature (11–30% and 2–19%, respectively), as well as the interobserver agreement based on morphological criteria (0.3), although with few reports.^{13,32,40}

When analysing the present results, the possible objectives of the post-CRT follow-up MRI should be considered. If watchful waiting policies are followed, correct selection of the truly node-negative patients is essential.^{7,41,42} Thus, in order to keep the surgery rate to a minimum in complete responders, a high specificity and PPV would be desirable,³⁹ where the size criterion seems to be most effective;

however, nowadays the “wait-and-see” option is not available in most centres. Smaller or non-specialist hospitals might benefit greatly from better sensitivity and NPV, so as not to miss any cases of persistent malignancy, and morphological criteria showed better results in these parameters.

In a study for post-CRT N evaluation using mixed size–morphology criteria, as proposed by the consensus paper for primary staging, van den Broek *et al.* reported an accuracy of 68–70%, sensitivity of 65–87%, specificity of 65–94%, PPV of 81–95% and NPV of 58–73%.¹³ Lambregts *et al.* also used mixed size–morphology criteria in T2W sequences (with malignancy defined as size ≥ 5 mm + a morphological criterion, node by node), with good results for specificity and NPV (accuracy 0.88–0.95, sensitivity 65–71%, specificity 91–93%, PPV 60–61%, NPV 94–95%).³⁶ The significantly better results in accuracy, specificity, and predictive values with regard to the present study may be due to the differences in the criteria used. This raises the hypothesis that mixed morphology–size criteria could be a more balanced option, which should be thoroughly evaluated. Nonetheless, with similar criteria to Lambregts *et al.*, Cote *et al.* observed an accuracy, sensitivity, and specificity of 68.4%, 76%, and 69.2%, respectively, in the detection of N0 after CRT.⁴³

Regarding the use of DWI, Lambregts *et al.* also reported an improvement in PPV with the additional quantitative assessment of ADC, and to a lesser extent in specificity (60–61% to 83–95% and 91–93% to 98–99% respectively), although with a decrease of sensitivity (65–71%–56%).³⁶ Another study of the usefulness of DWI by itself to detect malignant adenopathies after CRT reported values of sensitivity and NPV that reached 100%, with low specificity and PPV (14% and 24%, respectively); very different from those obtained in the present study.⁴⁴ This could once again be due to the methodological differences: in that previous study, all the DWI hyperintense nodes were considered; while in the present study, the presence of ADC hypointensity was also necessary. This could have resulted in the significant increase in specificity, but at the expense of a loss of sensitivity. Moreover, unlike in the present study,

ARTICLE IN PRESS

R. Fornell-Pérez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

7

consensus decisions were taken in cases of doubt, and T2W sequences were available for anatomical reference. Advanced DWI modules, such as bi-exponential intravoxel incoherent motion, diffusion kurtosis imaging, or diffusion tensor imaging, have been shown to help in the differentiation of malignant and benign salivary gland tumours or the adverse effects of radiotherapy⁴⁵; however, to the authors' knowledge, no data are available concerning their use in rectal cancer.

The present study has certain limitations that should be considered. First, the retrospective nature of the MRI database; this made node-by-node analysis impossible; however, patient-by-patient analysis can be clinically more relevant for decision-making and more representative of everyday practice, despite the scientific interest in a node-by-node study.^{8,38,40} Second, HRT2W sequences were already aligned with regards to the major tumour axis. This could have biased the present results, although this is unlikely. As, in daily practice, follow-up MRI results would be positioned regarding the residual lesion or primary staging MRI, this should not lead to any significant difference from usual work. Third, the time frame between the MRI, CRT completion, and surgery was irregular due to scheduling issues. Nonetheless, the present sample is close to previously published ranges.^{5,29} Finally, the implementation of mixed size–morphology diagnostic criteria was not possible. The present work constituted a side study within a larger rectal cancer MRI study. As the consensus document on mixed criteria was published after the beginning of the data evaluation, that variable could not be added.

In conclusion, the results of the present study show different advantages of the diagnostic criteria adopted in the MRI evaluation of adenopathies after CRT. Morphological criteria demonstrated some improvement in accuracy, sensitivity, and NPV, as well as lower understaging. Meanwhile, a size criterion showed greater specificity/PPV and lower overstaging. Adding DWI led to variable results, but with no clear additional advantage. The use of mixed size–morphology criteria post-CRT may compensate for the shortcomings of each separately, and larger studies would be advisable to test this hypothesis.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the Medical College of Las Palmas Foundation [research grant, year 2018].

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.08.003>.

References

- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479–82.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998;133(8):894–9.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal JD, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638–46.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731–40.
- Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, 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;28(4):1465–75.
- Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Heijnen LA, et al. MR and diffusion-weighted MRI to diagnose a local tumour regrowth during long-term follow-up of rectal cancer patients treated with organ preservation after chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 2016;26(7):2118–25.
- Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4633–40.
- Blazic IM, Campbell NM, Gillub MJ. MRI for evaluation of treatment response in rectal cancer. *Br J Radiol* 2016;89(1064):20150964.
- Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. MRI evaluation of rectal cancer: staging and restaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017;46(3):234–41.
- Torkzad MR, Pahlman L, Glimelius B. Magnetic resonance imaging (MRI) in rectal cancer: a comprehensive review. *Insights Imaging* 2010;1(4):245–62.
- Moreno CC, Sullivan PS, Kalb BT, et al. Magnetic resonance imaging of rectal cancer: staging and restaging evaluation. *Abdom Imaging* 2015;40(7):2613–29.
- Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a meta-analysis. *Radiology* 2004;232(3):773–83.
- Van Den Broek JJ, Van Der Wolf FSW, Lahaye MJ, et al. Accuracy of MRI in restaging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2017;60(3):274–83.
- Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227(2):371–7.
- Koh DM, Brown G, Husband JE. Nodal staging in rectal cancer. *Abdom Imaging* 2006;31(6):652–9.
- De Nardi P, Carvello M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World J Gastroenterol* 2013;19(36):5964–72.
- Allen SD, Padhani AR, Dziuk-Jurasz AS, et al. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *Am J Roentgenol* 2007;188(2):442–51.
- Heijnen LA, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, et al. Good and complete responding locally advanced rectal tumors after chemoradiotherapy: where are the residual positive nodes located on restaging MRI? *Abdom Radiol* 2016;41(7):1245–52.
- Heijnen LA, Maas M, Beets-Tan RG, et al. Nodal staging in rectal cancer: why is restaging after chemoradiation more accurate than primary nodal staging? *Int J Colorectal Dis* 2016;31(6):1157–62.
- Park JS, Jang YJ, Choi GS, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum* 2014;57(1):32–8.
- Prezà D, Goh V. Rectal cancer magnetic resonance imaging: imaging beyond morphology. *Clin Oncol* 2016;28(2):83–92.
- Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, et al. ACR Appropriateness Criteria® pre-treatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2017;14(5):S234–44.
- Kennedy E, Vella ET, Blair Macdonald D, et al. Optimisation of preoperative assessment in patients diagnosed with rectal cancer. *Clin Oncol* 2015;27(4):225–45.

ARTICLE IN PRESS

8

R. Fornell-Perez et al. / Clinical Radiology xxx (xxxx) xxx

24. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RGH, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon and rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):469–75.
25. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-tan RGH, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269(1):101–12.
26. Razek AAKA, Lattif MA, Denewer A, et al. Assessment of axillary lymph nodes in patients with breast cancer with diffusion-weighted MR imaging in combination with routine and dynamic contrast MR imaging. *Breast Cancer* 2016;23(3):525–32.
27. Razek AAKA, Gaballa G, Elashry R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of mediastinal lymphadenopathy in children. *Jpn J Radiol* 2015;33(8):449–54.
28. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 Jun;13(6):579–88.
29. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 Jul 1;28(suppl 4):iv22–40.
30. Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual* 7th edn. New York: Springer International Publishing; 2011. p. 143–59.
31. Perez RO, Pereira DD, Proscurschim I, et al. Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation – can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? *Dis Colon Rectum* 2009;52(7):1278–84.
32. Suppliah A, Hunter IA, Cowley J, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Color Dis* 2009;11(3):249–53.
33. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: an overview and update on recent advances. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(1):W42–55.
34. Courtsoyanni S, Papanikolaou N. Role of magnetic resonance imaging in primary rectal cancer-standard protocol and beyond. *Semin Ultrasound CT MRI* 2016;37(4):323–30.
35. Heijnen LA, Lambregts DMJ, Mondal D, et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol* 2013;23(12):3354–60.
36. Lambregts DMJ, Maas M, Biedl RG, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer – a per lesion validation study. *Eur Radiol* 2011;21(2):265–73.
37. Doyon F, Attenberger UI, Dinter DJ, et al. Clinical relevance of morphologic MRI criteria for the assessment of lymph nodes in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(11):1541–6.
38. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SME, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology* 2009;252(1):81–91.
39. Loftås P, Sturludóttir M, Hallböök O, et al. Assessment of remaining tumour involved lymph nodes with MRI in patients with complete luminal response after neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Br J Radiol* 2018;(December 2017):20170938.
40. Pommeri F, Crimi F, Veronese N, et al. Prediction of N0 irradiated rectal cancer comparing MRI before and after preoperative chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2017;60(11):1184–91.
41. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006 Dec;10(10):1319–29.
42. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, et al. Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer. *Ann Surg* 2011;253(3):539–45.
43. Cote A, Florin FG, Moir E, et al. The accuracy of endorectal ultrasonography and high-resolution magnetic resonance imaging for restaging rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Ital Chir* 2018;89:168–76.
44. Van Heeswijk MM, Lambregts DMJ, Palm WM, et al. DWI for assessment of rectal cancer nodes after chemoradiotherapy: is the absence of nodes at DWI proof of a negative nodal status? *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(3):W79–84.
45. Razek AAKA. Routine and advanced diffusion imaging modules of the salivary glands. *Neuroimaging Clin N Am* 2018;28(2):245–54.