

VALOR PRONÓSTICO DE LA INVASIÓN VASCULAR EXTRAMURAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO: COHORTE RETROSPECTIVA

Pamela I. Causa Andrieu¹, Daniel O. Adri¹, Sergio Terrasa², Andrés Domínguez¹, Marcos Quadrelli¹, Ricardo García Mónaco¹, Alberto Seehaus¹

¹Servicio de Diagnóstico por Imágenes, ²Departamento de Docencia e Investigación, Área de Investigación No Patrocinada, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pamela I. Causa Andrieu, Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: pamela.causa@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

El objetivo fue evaluar si existe asociación entre la presencia del signo de invasión vascular extramural constatado por resonancia magnética (IVERm) con el período libre de enfermedad (PLE) a los 3 años, en pacientes con cáncer de recto (CR).

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron 64 pacientes seguidos en nuestra institución con diagnóstico histológico de CR, evaluados inicialmente con RM, los cuales recibieron esquema de quimio-radioterapia neoadyuvante y cirugía curativa. Se analizó, mediante un análisis multivariable a través de una regresión de Cox, para ajustar por potenciales variables de confusión como la estadificación por tamaño tumoral (Trm) en la resonancia magnética (RM) basal, la asociación entre IVERm y el PLE a los tres años.

Treinta pacientes (49.5%) sufrieron progresión o recaída, de los cuales 20 (60.6%) presentaron signos de IVERm.

La presencia de IVERm se asoció con duplicación del riesgo de mala evolución (HR: 2.11; p = 0.054; IC: 1.00 - 4.51). Luego de ajustar por Trm esta tendencia se mantuvo.

La presencia del signo IVERm se asocia con disminución del PLE a 3 años. Es mandatorio incorporarlo en los informes radiológicos a fin de contribuir al manejo de dicho grupo de pacientes.

Palabras clave: neoplasia del recto, resonancia magnética, período libre de enfermedad

Abstract

The aim was to evaluate whether there is an association between the presence of extramural vascular invasion sign found in the magnetic

resonance (mrEMVI) and three years' disease-free survival (DFS) in patients with rectal cancer (RC).

A retrospective cohort study was performed. Sixty four patients with proven RC, who had been initially evaluated with magnetic resonance (MR), had undergone neoadjuvant chemoradiotherapy and curative surgery, and had been followed for at least 3 years at our institution were included. Association between mrEMVI and reduced DFS was analyzed by logistic regression.

Thirty patients (49.5 %) had reduced DFS, of whom 20 (60.6%) had signs of mrEMVI. The presence of mrEMVI duplicated the odds of reduced prognosis (HR: 2.11; 95% CI: 1.00 - 4.51; p < 0.054).

The mrEMVI increases the likelihood of reduced DFS in patients with RC.

Key words: rectal neoplasm, magnetic resonance imaging, disease-free survival

Introducción

El 35% de los casos de cáncer colorrectal se localiza en el recto^{1,2}. En el manejo de estos pacientes tanto la evaluación clínica, como la endoscopia, y los métodos por imágenes son necesarios y complementarios entre sí. Dentro de los métodos por imágenes, la resonancia magnética (RM) juega un rol preponderante ya que permite estratificarlos en grupos de riesgo de acuerdo al grado de extensión tumoral, al compromiso adenopático mesorrectal y extra-mesorrectal (N), evaluar la presencia o no de afectación del margen de resección circunferencial (MRC), y si existen o no signos de invasión extramural vascular (IVERm), permitiendo por otro lado monitorear el grado de respuesta a la terapéutica implementada^{3,4}.

Entre los factores de mal pronóstico evaluables por RM se encuentran la extensión a través de la muscular propia en más de 5 mm (T3b y T3c), la presencia de IVErm, el compromiso en 4 ganglios linfáticos o más (N2), el compromiso del MRC, y la afectación de los órganos vecinos o del área de reflexión peritoneal (T4). En la literatura internacional se ha demostrado que la IVErm es un factor predictivo independiente de metástasis hematógenas y baja supervivencia⁵. Sin embargo, no hemos encontrado en nuestro país estudios que hayan evaluado el valor pronóstico a mediano/largo plazo de la IVErm valorizando en conjunto con el factor T.

Materiales y métodos

Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de CR localizado en el recto medio e inferior a quienes se les realizó una RM inicial y fueron clasificados por RM como T3 o T4, los cuales recibieron esquema de QRT, y posteriormente fueron intervenidos quirúrgicamente (escisión completa del mesorrecto). Los mismos fueron monitoreados durante un período de 3 años en nuestro hospital.

Se excluyeron aquellos en los cuales la enfermedad se localizaba en el recto superior, en los casos en la que la RM inicial no se realizó en nuestro servicio, o bien en aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente. Los que presentaron metástasis al momento del diagnóstico, fueron también excluidos.

Fueron examinados en posición supina en un equipo de RM de 1.5T (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania), utilizando una bobina de superficie *phase array* sin administración de contraste endovenoso (gadolinio).

La preparación consistió en un enema evacuante con fosfato de sodio cuatro horas antes del estudio. Diez minutos antes de iniciar el examen se administró 20 mg de bromuro de N-butilhioscina por vía intramuscular con el fin de disminuir la peristalsis intestinal. Una vez situado el paciente en la camilla del equipo se administró 60 ml de gel por vía endorrectal a través de jeringas con punta catéter para lograr una adecuada distensión del recto.

Se realizaron secuencias de alta resolución (RMAR) con cortes finos ponderados en T2 (TR/TE 4.200/88, espesor de corte de 3 mm, gap 0, matriz de 256 x 256, FOV de 150 x 150 mm) en los planos axial, sagital y coronal. Asimismo, se adquirieron secuencias de difusión con tres

adquisiciones en el plano axial utilizando en el modo b valores de 50, 500 y 800 mm²/s y un mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

Luego de la QRT y/o tratamiento quirúrgico las muestras fueron recibidas frescas y fijadas en formalina al 10%, para su análisis histopatológico acorde a las guías del Colegio Americano de Patólogos (hematoxilina + eosina y/o elastina).

Se revisaron las historias clínicas electrónicas y se recolectó información sobre:

1. Variables epidemiológicas.
 - a. Sexo, variable dicotómica.
 - b. Edad: tomada de la resta entre la fecha de la RM basal y la fecha de nacimiento: variable numérica discreta en años desde el nacimiento.
2. Variables obtenidas de la RM inicial o basal, antes de la QRT.
 - a. Extensión local tumoral (Trm), variable ordinal. Se consideró aquellos que produjeron disrupción de la muscular propia T3mr y T4rm. Subclasificamos al T3mr de acuerdo si se extendió en menos (a y b) o más (c) de 5 mm en el mesorrecto.
 - b. Ganglios linfáticos (N), variable ordinal. Se discriminaron en mrN0 si no existían adenopatías, mrN1 si había hasta 3 ganglios comprometidos, y mrN2 si existían más de 4 adenopatías. Los criterios que se tomaron para definir un ganglio patológico fueron la alteración de su señal y los contornos irregulares.
 - c. IVErm, variable dicotómica. Se definió como positiva si existían venas en contacto con el tumor con alteración en la señal y/o en su calibre y negativa la ausencia de dichas características.
 - d. Componente mucinoso asociado, variable dicotómica, estableciendo a aquellos tumores que presentaban señal hiperintensa en las secuencias T2.
3. Variables en la anatomía patológica.
 - a. Extensión local tumoral (pT), variable ordinal. Debido a que no todos los informes de anatomía patológica consignaban el subestadio del grado 3, y como no es el objetivo principal de este trabajo, es que no se subclasificaron dichos subestadios.
 - b. Ganglios linfáticos, variable ordinal.

- c. Metástasis evaluables, variable dicotómica.
- d. Invasión venosa extramural, variable dicotómica. Se definió como positiva si existía tejido tumoral dentro de los vasos adyacentes al tumor.

Nuestro análisis estuvo orientado a establecer si durante el seguimiento a 3 años desde la RM inicial, el paciente desarrolló alguna forma de progresión a distancia de la enfermedad y/o falleció por la misma. Los pacientes fueron censurados al último punto de contacto con el sistema o si presentaron una forma de progresión o fallecieron debido a la misma. Toda la información fue revisada por un médico especialista en diagnóstico por imágenes y por un médico epidemiólogo especializado.

1. Metástasis hepáticas, variable dicotómica. Se establecieron como sincrónicas o metacrónicas, si aparecieron dentro del año de seguimiento o después del mismo. Los métodos por imágenes que se utilizaron en el seguimiento fueron la RM, la tomografía computada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET/TC), y/o la ecografía (US).
2. Metástasis pulmonares, variable dicotómica. Se utiliza en este caso examen por TC.
3. Metástasis a otros sitios como hueso o sistema nervioso central, variable dicotómica. Se definió la presencia de lesiones mediante RM, TC, y/o PET/TC.

De acuerdo a su distribución, las variables continuas fueron descriptas con su media y su desvío estándar. Las variables dicotómicas fueron expresadas como proporciones.

Se construyeron curvas de Kaplan-Meier a fin de comparar el tiempo al evento combinando recaída o muerte en ambos grupos de acuerdo a la presencia o no de IVERm en la RM basal. Se realizaron pruebas semiparamétricas de *log rank* para evaluar su significancia estadística. Posteriormente, se realizó un análisis multivariable a través de una regresión de Cox para ajustar por potenciales variables de confusión como la estadificación por tamaño tumoral identificado en la RM basal. *Hazard ratio* (HR) e intervalo de confianza del 95% (CI) fue generado.

Se analizaron los datos con el *software* Stata/IC (*Data analysis and statistical software*).

Resultados

Se analizaron 64 pacientes cuyas características basales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas, estadificación inicial por resonancia magnética, y estadificación por anatomía patológica post quimio radioterapia

Características demográficas (n=64)		
Mujeres	27 (42.19 %)	
Varones	37 (57.81 %)	
Edad promedio	64 años (Desvío estándar: 14 años)	
Estadificación (n=64)		
Variables	RM pre-QRT	AP post-QRT
T0		4 (6.25 %)
T1	0 (0%) ^a	2 (3.13 %)
T2		15 (23.4 %)
T3 < 5 mm	24 (37.5 %)	
T3 > 5 mm	35 (54.6 %)	41 (64.0 %) ^b
T4	5 (7.81 %)	2 (3.13 %)
N0	17 (26.5 %)	30 (46.8 %)
N1	33 (51.5 %)	26 (40.6 %)
N2	14 (21.8 %)	8 (12.5 %)
IVE (+)	33 (51.6 %)	11 (17.1 %)
Mucinoso	6 (9.3 %)	6 (9.38 %)

RM: resonancia magnética; AP: anatomía patológica; QRT: quimio radioterapia; IVE: invasión vascular extramural.

^aNo se incluyeron pacientes con grados T0, T1, y T2 en la RM basal ya que no presentaron positividad de invasión vascular extramural por resonancia magnética. Si se incluyeron en la anatomía patológica (AP) porque es el análisis posterior a la QRT y cirugía.

^bNo se presenta el subestadio del grado 3 por AP.

Su mediana de seguimiento fue 2.5 años (RIQ 1.06 - 5.03), contabilizando un total de 196.9 personas-año de seguimiento y una incidencia global del evento combinado (recaída o progresión o muerte debido a las mismas) de 15 eventos cada 100 personas-año de seguimiento.

Los resultados del análisis durante 3 años se presentan en la Tabla 2.

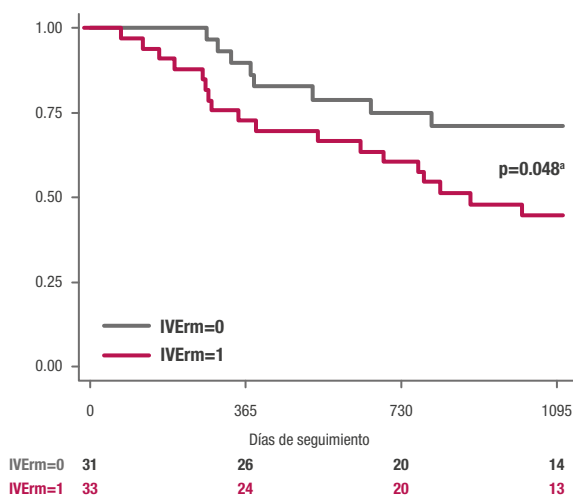
Tal como se visualiza en la Figura 1 aquellos que fueron IVERm positiva presentaron peor evolución. El análisis multivariable a través de regresión de Cox demostró que la positividad de dicha variable, teniendo en cuenta que sólo se analizaron junto a los grados de T3 y T4, se asocia con doble de riesgo de presentar el evento combinado. Luego de ajustar los resultados de la variable IVERm por Trm, se continuó observando una tendencia a la peor evolución en aquellos con IVERm positiva. Estos resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 2. Evolución a los 3 años, discriminado según su positividad o negatividad de invasión vascular extramural en el estudio inicial

	IVerm (-) (n=31)	IVerm (+) (n=33)	Total (n= 64)
Recaída pelviana	2 (6.45 %)	6 (18.1 %)	8 (12.5 %)
Progresión a distancia			
Hígado	5 (16.1 %)	12 (36.3 %)	17 (26.5 %)
Pulmón	7 (22.5 %)	8 (24.2%)	15 (23.4 %)
SNC	0 (0 %)	1 (3.0 %)	1 (1.56 %)
Hueso	1 (3.23 %)	2 (6.06 %)	3 (4.69 %)
Muerte	3 (9.68 %)	9 (27.2 %)	12 (18.7 %)
Muerte o progresión	10 (32.2 %)	20 (60.6 %)	30 (46.9 %)

IVerm: Invasión vascular extramural por resonancia magnética

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que compara la evolución de los pacientes que presentaron positividad de IVerm en la resonancia magnética basal en comparación con los que presentaron negatividad del signo



IVerm: invasión vascular extramural por resonancia magnética

^aPrueba de Log-rank

Tabla 3. Asociaciones crudas y ajustadas entre las variables evaluadas por resonancia magnética inicial y la variable combinada de evaluación a 3 años "muerte o progresión"

	HR (IC 95%)*	p	HR (IC 95%)**	p
IVerm +	2.11 (1.0 - 4.51)	0.005	1.87 (0.86 - 4.05)	0.111
T3 < 5 mm		1 (referencia)		
T3 > 5 mm	2.17 (0.91 - 5.18)	0.080	1.94 (0.80 - 4.68)	0.137
T4	4.07 (1.18 - 14.01)	0.026	3.63 (1.04 - 12.69)	0.043
N0	1 (referencia)			
N1	0.79 (0.34 - 1.82)	0.582	No aplica ^a	
N2	0.82 (0.30 - 2.21)	0.702		

* Crudo / **Ajustado por Trm o IVerm

^aSólo se ajustó por T ya que el N trata de diseminación linfática

Trm: tamaño tumoral; IVerm: invasión vascular extramural por resonancia magnética

Discusión

La invasión vascular extramural (IVE) resulta de la presencia de células tumorales en los vasos por fuera de la *muscularis* propia. La prevalencia detectada por RM es del 26% (17% - 52%), resultado similar al obtenido en nuestro estudio⁶. La prevalencia en AP de acuerdo al *Royal College of Pathologists* es del 25%, con tasas variables de detección^{7,8}.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes con IVerm positiva tienen una probabilidad aumentada de sufrir peor evolución. Chand y col. en 2014 describieron que los pacientes que presentaron IVerm positiva en la RM inicial sufrieron peor evolución, independientemente de que fuesen estadio II (T3/T4 N0 M0) o III (T N1/N2/N3 M0). Esto implicó que los que eran estadio II y presentaban IVerm positiva tenían un PLE del 59% (79% IVerm negativa) equivalente al riesgo del estadio III (62% IVerm negativa)^{7,9}.

El tiempo estimado de PLE en 3 años fue del 53%, similar a estudios previos publicados. El trabajo realizado por Smith y col. concluyó que el PLE en 3 años en pacientes con IVerm positiva fue de 34%¹⁰. En la revisión sistemática publicada en 2016, Chand y col. llegaron al resultado final de 39.5% de supervivencia total, incluyendo pacientes IVE positiva, ya sea por RM o AP¹¹.

Finalmente, resaltamos la importancia del trabajo interdisciplinario. En la Figura 2, el análisis inicial por AP con EH consideró un depósito tumoral mesorrectal como invasión vascular intramural determinada por anatomía patológica (IVEp) negativa, pero como el estudio de RM era altamente sugestivo de IVerm, se realizó nuevo análisis con marcación de elastina, que demostró la presencia de IVE, dado que este depósito estaba recubierto por endotelio^{10,12}. En la Figura 3, ejemplificamos un paciente con IVerm negativa, que se consideró secundario a invasión microscópica venosa, que está debajo del poder de resolución de este método. Aunque algunos artículos proponen que el significado clínico es mínimo, en nuestra población dicha positividad se asoció con recaída local o a distancia¹⁰. En la Figura 4, se visualiza reacción desmoplásica en el límite tumoral, como un área lineal de hipointensidad en espículas que puede ser tomado erróneamente como invasión vascular. En las Figuras 5 y 6 se ejemplifica la concordancia de los resultados de la RM y AP con la consecuente evolución de los pacientes. El análisis en conjunto de la RM con las muestras de la AP facilita la interpretación y ubicación de las lesiones^{1,7,13}.

Como mencionamos antes, el signo IVerm está asociado a peor pronóstico, por lo cual puede ser utilizado para estratificar a los pacientes y ayudar a definir el beneficio potencial del tratamiento neoadyuvante⁷.

La principal limitación de nuestro estudio es el bajo número de la muestra, por lo cual sugerimos futuros trabajos con mayor número de casos.

En conclusión, la presencia de IVerm se asocia con disminución del PLE a 3 años en pacientes con CR. Por este motivo, es importante mencionar este hallazgo en los informes radiológicos, a fin de establecer parámetros adecuados de vigilancia en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Figura 2. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e invasión vascular extramural determinada por resonancia magnética (IVerm+). En el análisis con hematoxilina y eosina (H/E) se consideró invasión vascular extramural determinada por anatomía patológica (IVep) negativa, pero como el estudio de RM era altamente sugestivo de IVerm positivo, se realizó nuevo análisis con elastina, que demostró la presencia de invasión vascular extramural (IVE). Presentó disminución del periodo libre de enfermedad a 3 años

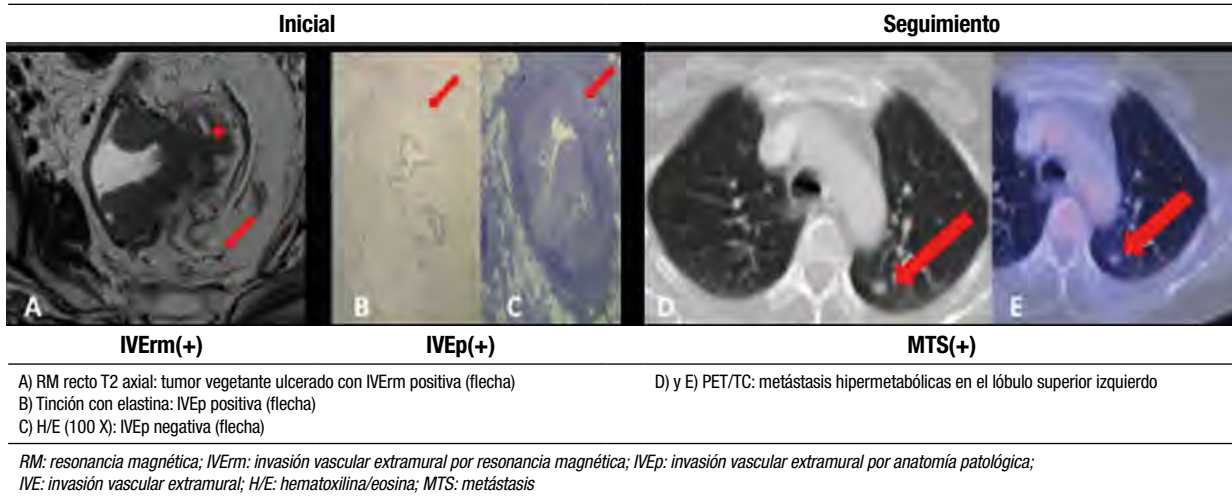


Figura 3. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm negativa. En el análisis por anatomía patológica (AP) con hematoxilina y eosina (H/E) se observó IVep positiva con invasión microscópica venosa que está debajo del poder de resolución de la RM. Presentó disminución del periodo libre de enfermedad a 3 años

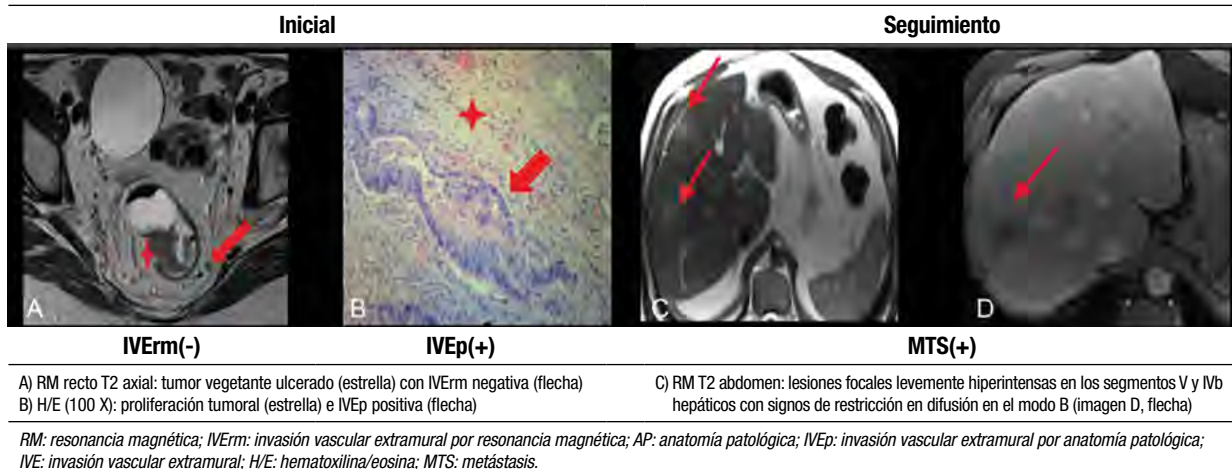


Figura 4. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm positiva, que resultó ser un falso positivo debido a la reacción desmoplásica. Se mantuvo libre de enfermedad a los 3 años

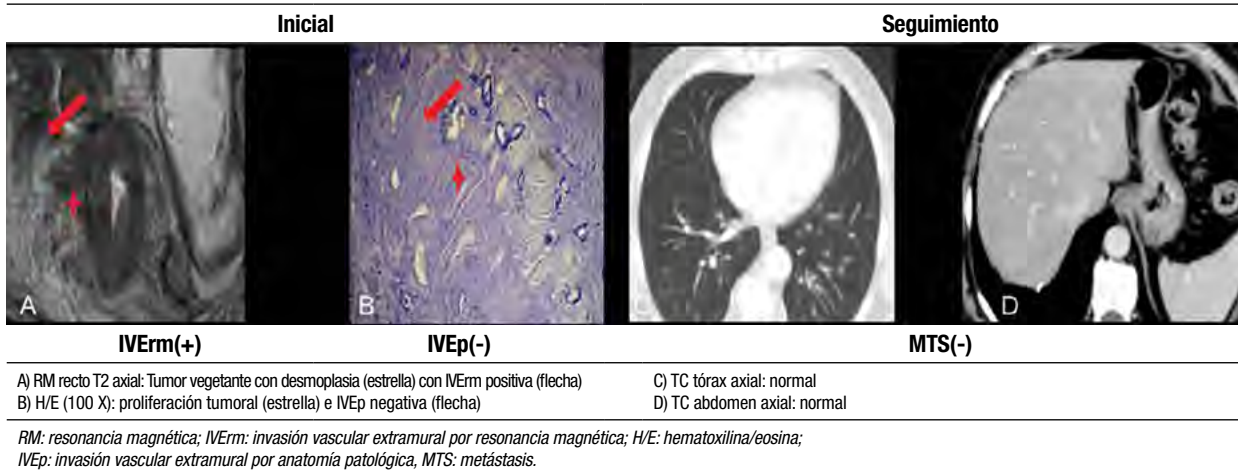


Figura 5. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm negativa, concordante con la anatomía patológica (AP) con hematoxilina y eosina (H/E). Se mantuvo libre de enfermedad a los 3 años

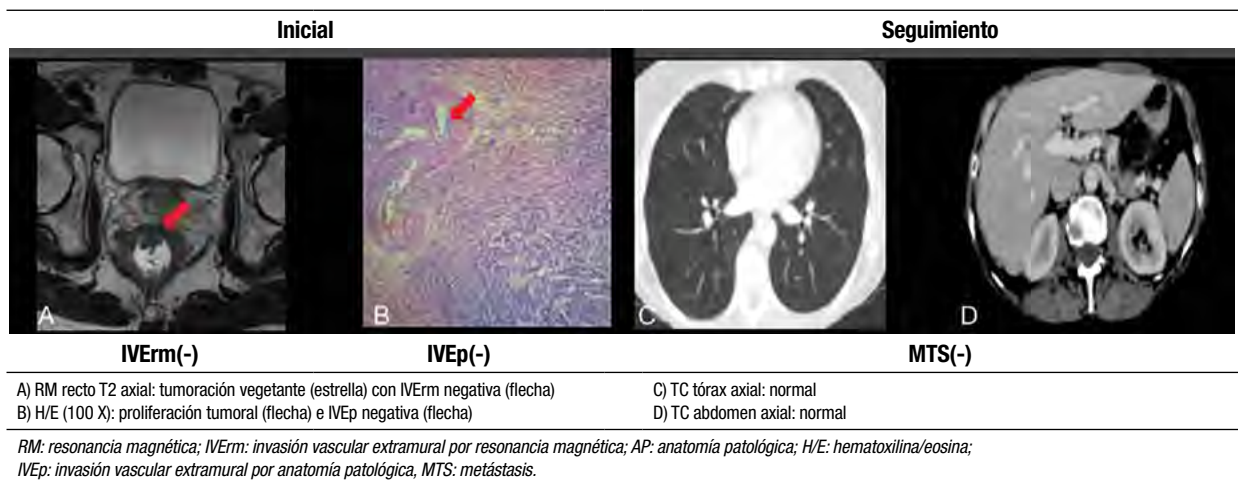
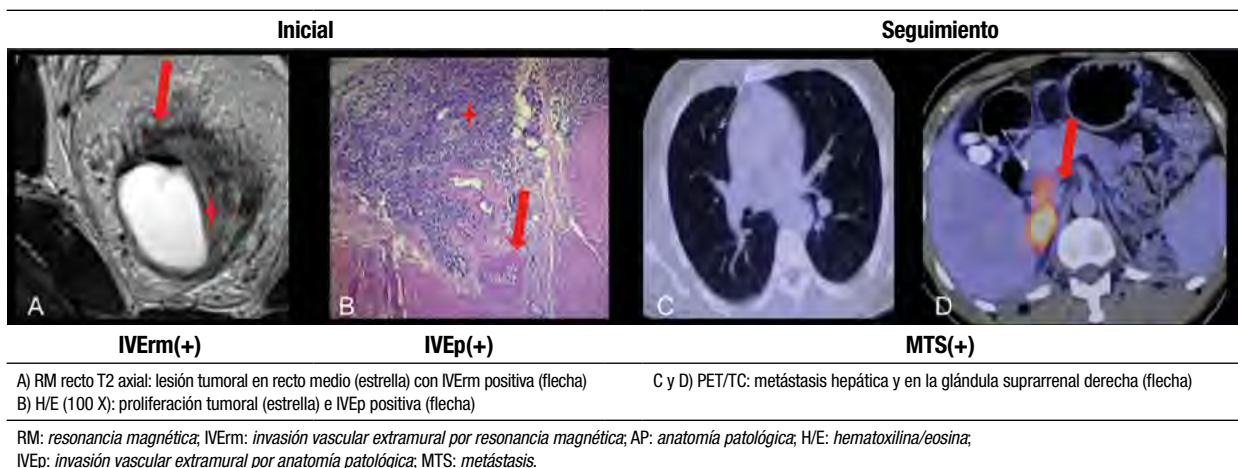


Figura 6. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm positiva, concordante con la anatomía patológica (AP) con hematoxilina y eosina (H/E). Presentó disminución del periodo libre de enfermedad a 3 años



Bibliografía

1. Seehaus A, Vaccaro C, Quadrelli M, *et al.* Resonancia magnética e invasión vascular extramural en pacientes con cáncer rectal y metástasis hepáticas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45: 31-6.
2. Minetti A, Manoni J. Relato anual 2013: abordaje laparoscópico del cáncer colorrectal: capítulo II. *Rev Argent Coloproct* 2013; 24: 104-6.
3. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, *et al.* Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3753-60.
4. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: an overview and update on recent advances. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: W42-55.
5. Messenger DE, Driman DK, Kirsh R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol* 2012; 43: 965-73.
6. 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: 229-36.
7. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A, *et al.* EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 858-63.
8. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, *et al.* Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 454-62.
9. Kaur H, Choi H, You YN, *et al.* MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics* 2012; 32: 389-409.
10. Smith NJ, Shibab O, Arnaut A, Swigt RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1517-22.
11. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, y Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1721- 6.
12. Messenger DF, Driman DK, McLeod R, Riddel RS, Kirsch R. Current practice patterns among pathologists in the assessment of venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2011; 64: 983-9.
13. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "distance"? *Radiology* 2013; 268: 330-44.