

ACTUALIZACIÓN

Factores pronósticos e imagen funcional del cáncer de recto

R. García Figueiras^{a,*}, P. Caro Domínguez^a, R. García Dorrego^a, A. Vázquez Martín^a
y A. Gómez Caamaño^b

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Servicio de Oncología Radioterápica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 4 de febrero de 2011; aceptado el 4 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 14 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer rectal;
Resonancia
magnética;
Imagen funcional;
Difusión;
Factores pronósticos

Resumen La evolución del tratamiento de cáncer de recto durante los últimos años ha estado condicionada por diversos avances en el campo de la cirugía y terapias oncológicas neoadyuvantes. La introducción por Heald en 1982 del concepto del mesorrecto como unidad anatómica (escisión mesorectal total) y la generalización de la radioquimioterapia preoperatoria, han determinado una mejoría del pronóstico en un número significativo de pacientes. Debido a estos avances, ha surgido la necesidad de que la imagen defina una serie de factores pronósticos del tumor, tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante, que permitan individualizar el manejo del paciente con neoplasia de recto.

Por otra parte, la irrupción de las técnicas de imagen funcional y molecular permite abrir una vía de estudio *in vivo* de una serie de características tumorales distintivas como la angiogénesis, el metabolismo o la celularidad en las neoplasias de recto con una aportación creciente en la determinación del pronóstico, la estadificación, la planificación terapéutica y la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de recto.

© 2011 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Rectal cancer;
Magnetic resonance
imaging;
Functional imaging;
Diffusion;
Prognostic factors

Prognostic factors and functional imaging in rectal cancer

Abstract The outcome of treatment for rectal cancer in recent years has been improved by diverse advances in the field of surgery and in neoadjuvant oncologic therapies. Heald's introduction of the concept of the mesorectum as an anatomical unit (total mesorectal excision) in 1982 and the generalization of preoperative radiochemotherapy have improved the prognosis in a significant number of patients. Owing to these advances, it has become necessary for imaging studies to define a series of prognostic factors for tumors, both before and after neoadjuvant treatment, to make it possible to tailor treatment for individual patients with rectal tumors.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roberto.garcia.figueiras@sergas.es (R. García Figueiras).

On the other hand, the advent of functional and molecular imaging techniques has provided a way to study a series of distinctive tumor characteristics *in vivo*, including the angiogenesis, metabolism, or cellularity of rectal tumors, and these techniques are making a growing contribution to the prognosis, staging, treatment planning, and evaluation of the response to therapy in patients with rectal cancer.

© 2011 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de tumor maligno más frecuentes. Un tercio de estas neoplasias se localiza en el recto y la afectación rectal, a su vez, presenta peor pronóstico debido a una mayor tasa de recurrencia local y a una mayor frecuencia de metástasis en el momento del diagnóstico¹.

Aunque la cirugía sigue siendo la herramienta terapéutica fundamental, el manejo de los pacientes con cáncer de recto (CR) ha pasado a un equipo multidisciplinar encargado de definir estrategias de tratamiento individualizadas, en función de las características del paciente y del tumor^{2,3}. En este contexto, los estudios de imagen para la estadificación del cáncer de recto, han pasado de centrarse exclusivamente en la determinación del «TNM» tumoral, a tratar de definir una serie de factores pronósticos que tradicionalmente se obtenían del análisis anatomo-patológico. Entre ellos destacan: la profundidad de la afectación tumoral mural/extramural, la distancia al margen mesorrectal y la presencia de afectación ganglionar, vascular, peritoneal o del complejo esfinteriano. La valoración conjunta de estos elementos permite establecer tanto la necesidad de terapia neoadyuvante como el tipo de cirugía a realizar⁴⁻⁷.

Además, el avance en el conocimiento de la biología tumoral ha ido mostrando que las neoplasias representan modelos patológicos muy complejos y variables, en los que el equilibrio entre ciertos procesos como la angiogénesis, la celularidad tumoral, el metabolismo o la oxigenación determinan el comportamiento de dichos tumores. En la actualidad, muchas de estas características tumorales pueden ser evaluadas mediante técnicas de imagen funcionales o moleculares^{8,9}, lo que abre las puertas para que la imagen diagnóstica aporte una información que pueda ayudar tanto a definir un manejo individualizado de los pacientes como a predecir la respuesta tumoral al tratamiento.

En definitiva, el objetivo último de este abordaje del CR sería el intentar establecer mediante imagen una serie de datos morfológicos y funcionales/moleculares relacionados con la evolución de los pacientes (supervivencia, intervalo libre de progresión, etc.)¹⁰.

Factores pronósticos en el cáncer de recto

En los últimos años, el papel de la evaluación prequirúrgica mediante imagen del CR ha cambiado de forma importante debido, tanto a la implementación de la escisión total del mesorrecto (ETM), como a la demostración del beneficio

de la terapia neoadyuvante en pacientes seleccionados y al interés en evaluar la respuesta a la misma. Estos hechos han provocado que la imagen deba ir más allá de la clásica estadificación TNM tumoral, para tener que pasar a evaluar una serie de factores pronósticos ya citados, que permitirían individualizar el manejo del paciente con CR, caracterizar un mapa tumoral, definir el posible abordaje quirúrgico y establecer la necesidad o no de terapia neoadyuvante^{4,5,11}. Evaluar todos estos elementos e incluirlos en el informe radiológico pasa a ser función primordial del radiólogo. En ese sentido, parece demostrado que el uso de un modelo de informe estructurado que recoja de modo sistemático los mismos, mejora la evaluación por imagen del CR, evitando el obviar datos clave a considerar en la toma de decisiones y favoreciendo el intercambio de información entre servicios y la realización de estudios científicos¹² (*Formulario de Informe - on-line*).

Mapa topográfico y morfológico tumoral

A la hora de evaluar las neoplasias rectales resulta de suma importancia la comprensión de la anatomía mesorrectal y su adecuada evaluación mediante la imagen como parte de la información que debe aportarse al cirujano o al oncólogo radioterápico^{13,14}. La resonancia magnética (RM) permite establecer un mapa tumoral determinando la distancia al margen anal, la extensión endoluminal del tumor, su morfología o la afectación del complejo esfinteriano y de los músculos elevadores (fig. 1)^{4,5,11}. Todo ello va a determinar el posible abordaje quirúrgico o radioterápico y podría proporcionar un objetivo estándar para auditar los resultados quirúrgicos. Además, algunos hallazgos morfológicos tumorales (tumores largos o ulcerados y amplia afectación de la circunferencia de la luz rectal) deberían alertarnos sobre la posibilidad de afectación tumoral extramural⁴ aunque la misma no fuese obvia. Por otra parte, el diagnóstico de tumores de tipo mucinoso se puede sugerir en muchos casos, dado que suelen presentar extensas áreas de hiposeñal en las secuencias potenciadas en T2 (vídeo 1). Este tipo tumoral acostumbra a presentar un menor grado de respuesta a la terapia neoadyuvante.

Consideración aparte merecen los tumores del tercio inferior del recto. Estos representan un grupo específico por su riesgo de presentar afectación del margen de resección circumferencial (MRC) en la cirugía y su tendencia a mostrar tasas de recaída tumoral mayores. Esto es debido a que la afectación tumoral en el tercio inferior, más allá de la *muscularis propria*, podría conducir a una infiltración tumoral de los márgenes en una ETM ultrabaja o en una escisión

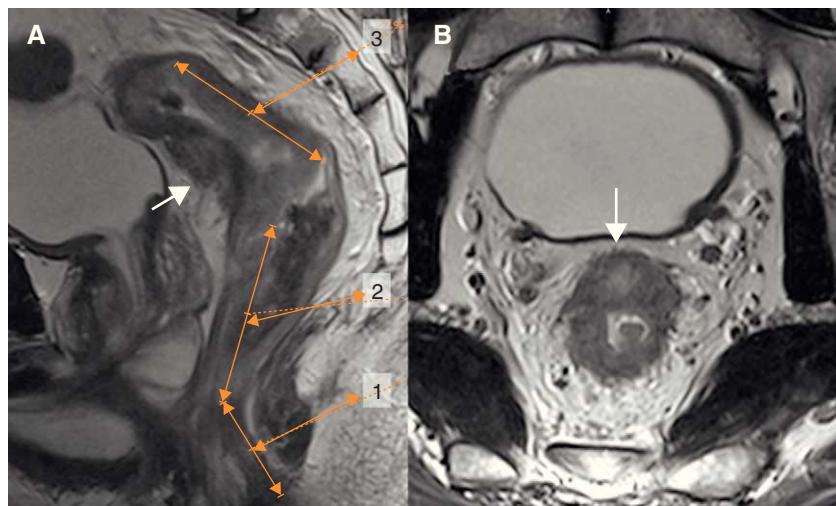


Figura 1 A-B. Mapa tumoral del cáncer de recto mediante RM. Imágenes de RM con secuencias TSE potenciadas en T2 en planos sagital (A) y axial (B) de un carcinoma de recto de estadio cT4a, que ilustran la capacidad de la RM para delimitar datos importantes como la distancia al margen anal (distancia 1 + 2 en A), la extensión del tumor en la luz rectal (3), así como la afectación de la reflexión peritoneal (flechas blancas).

abdominoperineal (EAP) convencional¹⁵. Por ello, este tipo de neoplasias precisan de terapia neoadyuvante en estadios más precoces (T2) y pueden requerir opciones quirúrgicas diferentes (como la EAP extraelevador/extraesfintérica que reseca el complejo esfinteriano, los elevadores y el mesorrecto en bloque) (fig. 2).

Profundidad de la extensión mural/extramural y la relación del tumor con el margen de resección quirúrgico

Las técnicas de imagen actuales preoperatorias para la estadiificación local del cáncer de recto –ecografía endorrectal,

tomografía computarizada (TC) y RM– han mostrado, en general, una capacidad limitada para la evaluación exacta de la «T» (profundidad de la infiltración mural y extensión tumoral extramural mínima en el mesorrecto)¹⁶. Sin embargo, el papel primordial de las técnicas de imagen en el CR no sería ese, sino el de definir grupos de pacientes en función del diferente manejo de los mismos, labor en la que la profundidad de la extensión extramural parece predecir mejor el riesgo de recidiva local que el estadio «T». Este manejo vendría apoyado por distintas publicaciones que demuestran la gran heterogeneidad de comportamiento de los tumores T3. Así, tumores T2 con amplia afectación de la *muscularis* tendrían el mismo pronóstico que tumores T3 con mínima (2 mm) invasión extramural; y tumores T3 con

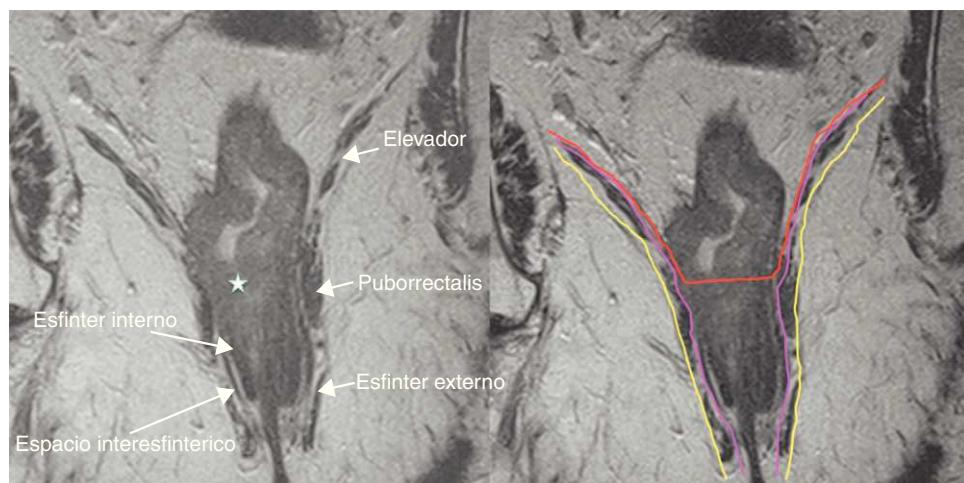


Figura 2 Anatomía del recto inferior y canal anal (izquierda) y representación del plano de escisión con distintas técnicas quirúrgicas a dicha altura (derecha), en un paciente con una tumoración de recto inferior que invade el complejo esfinteriano (estrella). Línea roja: plano de escisión mesorrectal total anterior. Línea amarillo: plano de amputación abdominoperineal extra-elevador. Línea fucsia: plano de amputación abdominoperineal interesfintérico (adaptado de Shihab OC¹⁵).

una invasión extramural menor de 5 mm presentarían una supervivencia libre de enfermedad mucho mayor (85%) que aquéllos en los que era mayor de 5 mm (53%)¹⁷. Por otro lado, algunos autores han establecido la hipótesis de que la terapia preoperatoria neoadyuvante presentaría escasos beneficios en pacientes con tumores con menos de 5 mm de extensión extramural¹⁸.

Por otra parte, la técnica de la ETM (una cirugía en la que el plano de disección teórico estaría formado por la fascia mesorrectal que envuelve a la grasa del mesorrecto, junto con los linfáticos y vasos rectales y al propio recto) refuerza la importancia de evaluar el estado preoperatorio del margen de resección circunferencial (MRC)¹⁹. Un MRC positivo se asocia a tasas elevadas de recaída local y a distancia¹⁹, dado que prácticamente todos los pacientes con MRC en riesgo (< 1 mm) postradioquimioterapia (RQTP) muestran recaída tumoral con un alto riesgo de metástasis a distancia¹⁰. Wibe et al. demostraron tasas de recurrencia local del 22% en pacientes con MRC positivo y del 5% en pacientes con MRC negativo tras ETM²⁰. Por ello uno de los objetivos centrales en la evaluación y planificación de terapia de los pacientes con CR sea el conseguir un MRC libre en la cirugía²¹⁻²⁶.

Sin embargo, no debemos confundir la fascia mesorrectal con el MRC (margen que se define después de la cirugía), aunque en RM usamos la fascia mesorrectal como margen de referencia teórica. Por ello, con un margen en riesgo en imagen podría obtenerse un MRC histológico libre (R0), con invasión microscópica (R1) o macroscópica (R2). La distancia entre el tumor y la fascia mesorrectal sería el principal factor pronóstico local en el CR, pero debemos recordar que esa distancia debe ser medida donde el tumor traspase la *muscularis propia*, por lo que debemos considerar que los tumores T1 o T2 no tendrían márgenes en riesgo (salvo en el canal anal)^{4,11}.

La consideración de posible compromiso del MRC en RM es variable pero, en general, se establece que cuando el tumor primario, un ganglio linfático maligno, invasión venosa/linfática y/o depósito tumoral se localizan a una distancia igual o menor a 1 mm, se considera el MRC comprometido (fig. 3). La RM se ha consolidado por su compromiso entre cobertura y resolución espacial como la mejor técnica de imagen para predecir el MRC libre (92% sensibilidad)^{11,23-26}.



Figura 3 Margen de resección circunferencial. Tumor mucinoso de recto. Imagen axial potenciada en T2 y secuencia de difusión con $b = 1.000$ (cuadro de detalle), mostrando mucina tumoral en contacto con la fascia mesorrectal (flechas) a lo largo de todo su contorno, lo que representa margen mesorrectal en riesgo a lo largo de 360° .

Invasión vascular extramural

Aunque el término IVE (invasión vascular extramural) en CCR se ha usado para referirse a la invasión tanto vascular como linfática, en general la invasión vascular se refiere a la invasión venosa por fuera de la *muscularis propia*. Dicha afectación se encuentra presente hasta en un 30% de los tumores²⁷ y se asocia a una supervivencia menor, a tumores localmente avanzados, a un riesgo elevado de enfermedad metastásica y a una alta probabilidad de ganglios mesorrectales con afectación tumoral y MRC positivo en la cirugía²⁸. La RM es la única técnica de imagen capaz de evaluar la IVE de un modo adecuado (fig. 4A y video 2). Smith et al. propusieron unos signos sugestivos de IVE, principalmente el

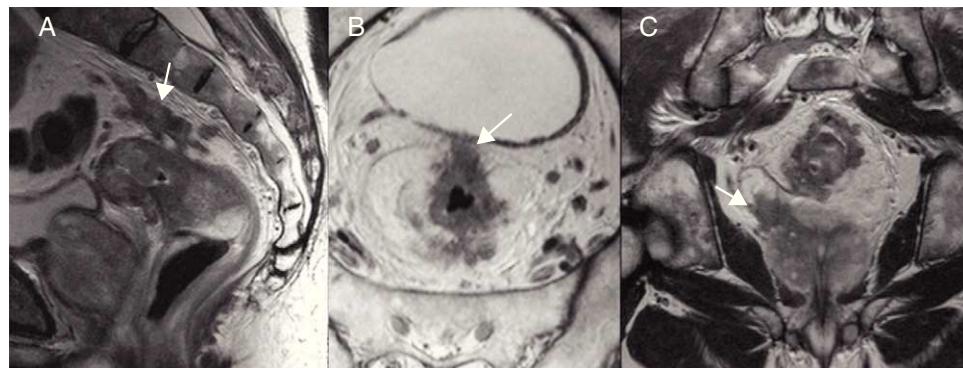


Figura 4 A-C. Factores pronóstico en resonancia magnética. Distintos ejemplos de neoplasias rectales en las que se muestran (flechas) varios factores de mal pronóstico. A) Invasión vascular extramural con extensa afectación tumoral de vasos en la vecindad de un voluminoso tumor rectal. B) Invasión de la reflexión peritoneal. C) Tumor que invade la vesícula seminal derecha (flecha).

engrosamiento vascular en la vecindad del tumor y la señal intravascular heterogénea^{29,30}.

Afectación de superficie peritonealizada y de órganos vecinos

La RM muestra una buena sensibilidad para el diagnóstico de tumores que invaden los órganos o las estructuras adyacentes (T4b) o una superficie peritonealizada (T4a)^{6,11}. En el estudio por RM del CR debemos valorar siempre la reflexión peritoneal, una superficie del peritoneo que se coloca en forma de V sobre la pared anterior del tercio superior del recto. Su afectación representa la existencia de riesgo de diseminación peritoneal (fig. 4B y C, y vídeo 3).

Afectación ganglionar

La afectación ganglionar es también un factor pronóstico adverso independiente para la supervivencia y la recurrencia local del paciente con CR. Es necesario analizar con detenimiento las vías probables de diseminación, teniendo en cuenta que los tumores de recto inferior tienen mayor tendencia a afectar ganglios extramesorrectales pélvicos, los cuales, hasta en el 6% de estos tumores, representan la única vía de diseminación linfática³¹.

La estadificación ganglionar por medios de imagen es muy limitada cuando se usa el criterio del tamaño en el eje menor³². Brown et al. observaron que el 55% de los ganglios positivos miden 5 mm o menos, y, de todos los ganglios menores de 5 mm, el 15% son positivos, siendo el tamaño medio de estos 3,8 mm³³.

Se han publicado series que valoran criterios morfológicos, al margen del tamaño ganglionar, para la determinación de la naturaleza benigna o maligna de las adenopatías. Brown et al. y Kim et al.^{33,34} indican el contorno y la señal como elementos a valorar. Lamentablemente, los prometedores resultados que se apuntaban no han podido ser reproducidos en estudios posteriores. Publicaciones recientes sugieren que la RM-difusión (RM-dif) podría ayudar a la caracterización ganglionar antes del tratamiento

neoadyuvante y tras el mismo³⁵. El uso de nuevos medios de contraste podría representar también una alternativa. La utilización de partículas férricas de muy pequeño tamaño (USPIO) podría definir la afectación tumoral ganglionar combinando criterios morfológicos y funcionales (captación de USPIO). Lamentablemente, las partículas férricas no están aprobadas para uso clínico y precisan de un aprendizaje para su correcta evaluación³⁶. Por otro lado, los medios de contraste vasculares podrían ayudar a determinar la naturaleza de las adenopatías. Beets-Tan et al. encuentran que realzan únicamente los vasos de los tejidos y adenopatías normales. Los resultados, sin embargo, deben tomarse con cautela dado el reducido tamaño del grupo de pacientes incluidos en este trabajo³⁷.

Algoritmos de decisión basados en la imagen

Distintos estudios publicados han mostrado datos que apoyarían un cambio en las prioridades de la evaluación por imagen del CR. De un lado, la cirugía por sí misma podría curar los tumores T1, T2 y algunos T3 poco avanzados, con una tasa de recurrencia local baja con ETM y márgenes quirúrgicos libres³⁸. En otros tumores, por el contrario, el uso preoperatorio de la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) ha mostrado claros beneficios, como la disminución del tamaño tumoral, la posibilidad de preservar el complejo esfinteriano en la cirugía, la disminución de las tasas de recurrencia (10,1% de la recurrencia local con ETM y el 1% de la recurrencia local con ETM+RT) y, lo que es más importante, aumentar el tiempo de supervivencia³⁹⁻⁴².

Basados en estos datos publicados y teniendo en cuenta los factores previamente evaluados podríamos definir tres grupos principales de pacientes que presentarían un manejo clínico diferente^{3,4} (tabla 1):

1. Aquellos con buen pronóstico que no precisarían terapia neoadyuvante: tumores T1-2 N0.
2. Tumores que requieren una pauta de terapia neoadyuvante estándar: principalmente tumores T3.

Tabla 1 Estrategia terapéutica en cáncer de recto basada en la imagen. Los hallazgos de imagen definen grupos de pacientes con un manejo diferente

Pronóstico	Hallazgos de imagen	Estrategia
Grupo con factores pronóstico positivos	T1, T2 (excepto tercio inferior), T3a y T3b N(-) IVE(-) MRC libre	Cirugía
Grupo con factores pronóstico negativos	T2 en tercio inferior T3c y T3d N(+) IVE(+) MRC libre	Radioquimioterapia antes de cirugía
Grupo con margen mesorrectal en riesgo	MRC en riesgo/invadido T4a y T4b	Radioquimioterapia con escalonamiento de dosis Antes de cirugía

Nota: IVE(+) precisa quimioterapia adyuvante.

IVE: invasión vascular extramural; MRC: margen de resección circunferencial; N: afectación metastásica ganglionar.

3. Tumores que necesitan una pauta de neoadyuvancia con intensificación de dosis de radioterapia: tumores T4 o amenazando o afectando a la fascia mesorrectal (fig. 5A-C).

Las diferencias entre centros surgen a la hora de clasificar a ciertos pacientes:

1. Algunos autores consideran los tumores T3a y T3b dentro del grupo de mejor pronóstico²³.
2. Brown et al. encuadran los tumores T3a-b con afectación ganglionar (N1), pero sin compromiso del MRC también dentro del grupo que podría ser tratado solo con cirugía⁴³, mientras que el grupo holandés considera la afectación ganglionar como una clara indicación de radioquimioterapia (RQTP) neoadyuvante⁴⁴.
3. La existencia de signos de IVE significaría un riesgo de afectación sistémica y la necesidad de terapia neoadyuvante y quimioterapia adyuvante⁴⁵.

Imagen funcional-molecular en el cáncer de recto

El cáncer presenta una serie de características distintivas que determinan su comportamiento, como serían la independencia del mismo de las señales de crecimiento y la ausencia de respuesta a las inhibitorias, la evasión de la apoptosis, la presencia de angiogénesis sostenida, el potencial de replicación ilimitado y su capacidad de invadir tejidos vecinos y de metastatizar⁴⁶. La evaluación anatómica y de los factores pronóstico descritos permiten la toma de decisiones sobre los pacientes, aunque representa también un abordaje limitado de los tumores. Una valoración específica de estas características distintivas tumorales en el CR podría permitir un manejo más individualizado de los pacientes y una mejor definición de elementos clave en el mismo, así como el establecer el pronóstico del paciente o la respuesta a distintas terapias^{47,48}. De esta forma, algunas técnicas de imagen moleculares y funcionales disponibles supondrían un complemento a la evaluación morfológica actual, permitiéndonos el estudio de algunas características clave tumorales^{8,9} (tabla 2): angiogénesis (perfusión-TC o RM dinámica), celularidad (RM difusión) y metabolismo celular (PET). Por otro lado, muchas de las características tumorales específicas se han convertido en diana de nuevas terapias oncológicas en el CCR con el desarrollo de nuevos fármacos que frenan la acción de factores de crecimiento tumoral (como el factor de crecimiento endotelial vascular -VEGF- o el receptor del factor de crecimiento epidérmico -EGFR-), disruptores vasculares, etc.⁴⁹. Este hecho reforzaría aún más el valor y la necesidad de la imagen para su evaluación.

Angiogénesis: perfusión-TC y resonancia dinámica

El desarrollo de neo-angiogénesis, un proceso modulado por ciertos mediadores como el VEGF, es un elemento clave en el crecimiento y metastatización de los tumores. Hasta hace

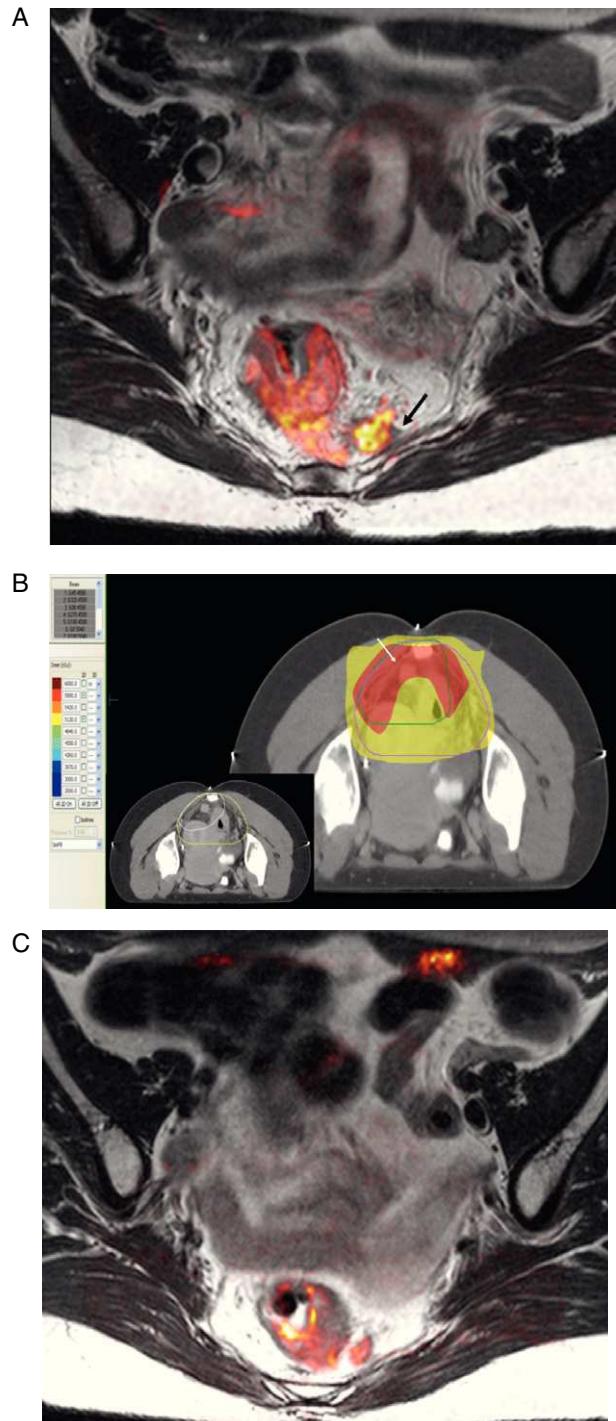


Figura 5 A-C. Planificación de la radioterapia basada en la imagen. A) Fusión de una imagen TSE potenciada en T2 axial y un falso mapa de colores derivado de una imagen de difusión con alto valor b ($b=800$), adquirida en el mismo plano, mostrando un implante tumoral a las 5 en punto en contacto con la fascia mesorrectal (flecha). B) Mapas de planificación de radiotherapy en donde se muestra el aumento de dosis (60 Gy en lugar de 50 Gy, área coloreada en rojo) en el margen mesorrectal en riesgo. C) El estudio de fusión postneoadyuvancia muestra una respuesta parcial tumoral con un aumento de la distancia al margen mesorrectal, sugiriendo un posible margen libre que se confirmó en cirugía (R0).

Tabla 2 Técnicas de imagen funcional-molecular en cáncer de recto

Técnica de imagen funcional	Propiedades biológicas en las que se basa la imagen	Parámetros cuantitativos o biomarcadores	Datos fisiopatológicos representados
Perfusión TC	Captación de contraste por los tejidos que depende de la perfusión, de la densidad de vasos y de la permeabilidad de dichos vasos	-Flujo sanguíneo -Volumen sanguíneo -Tiempo de tránsito medio -Superficie de permeabilidad	-Densidad vascular -Permeabilidad de los vasos -Presión de perfusión -Grado tumoral
RM dinámica (RM-D)	Captación tisular de contraste	-Área bajo la curva de gadolinio -Constantes de transferencia (K_{trans} , k_{ep}) -Fracción de espacio de fuga (v_e) -Volumen de plasma (v_p) -Coeficiente de difusión aparente (ADC)	-Densidad vascular -Permeabilidad de los vasos -Perfusión
Difusión (RM-dif)	Movimiento browniano del agua		-Densidad celular, integridad de las membranas, tortuosidad del espacio extracelular, formación de glándulas, necrosis
PET	Metabolismo glucosa	-Valor de captación estandarizado (SUV)	-Aumento expresión GLUT-1 y de actividad de hexocinasa II

GLUT-1: transportador de glucosa tipo 1; PET: tomografía de emisión de positrones.

poco, el estudio de la angiogénesis se ceñía al campo histológico con la valoración de parámetros como la densidad de microvasos. Sin embargo, los vasos tumorales muestran una serie de características diferentes a las de los vasos normales, con heterogeneidad espacial y estructura caótica, alta permeabilidad y múltiples fistulas arterio-venosas que nos podrían permitir obtener datos específicos de los mismos⁵⁰. Así, los tejidos tumorales, en general, presentan un aumento de su vascularización con un rápido pico de realce comparado con los tejidos normales, seguido de un lavado temprano del contraste. Por otra parte, el claro rol de la angiogénesis en el desarrollo tumoral ha abierto la vía al desarrollo de nuevos fármacos que actúen frenándola. Ambos procesos, la angiogénesis tumoral y la respuesta a drogas antiangiogénicas o antivasculares presentan claras aplicaciones de la imagen⁵¹. El avance tecnológico ha permitido el desarrollo de técnicas de imagen, la perfusión con TC (pTC) y la RM dinámica (RM-d), que de un modo no invasivo, nos capacitan para estudiar el fenómeno de la angiogénesis en los tumores CR^{8,9,47,48,50,52}. Ambas técnicas, al margen de una mera valoración cualitativa (morfología de las curvas de captación), permiten, en base a modelos matemáticos de análisis, la obtención de una serie de parámetros fisiológicos (flujo y volumen sanguíneos, tiempo de tránsito medio, coeficiente de transferencia [K_{trans}], etc.) que hacen posible la evaluación de la angiogénesis tumoral de un modo cuantitativo^{50,52}. Existen diferencias entre el estudio de pTC y la RM-d. En el estudio por TC se evalúa la atenuación causada por el medio de contraste a los rayos X en el espacio vascular y extravascular a lo largo del tiempo del estudio, existiendo una relación directa entre la concentración del contraste y la densidad (fig. 6 y video 4).

La cuantificación con RM-d es más compleja, debido a que no existe una relación directa entre la intensidad de señal de RM y la concentración del contraste^{47,48,52}.

En el CR, la correlación encontrada entre parámetros de imagen funcional y marcadores de angiogénesis (densidad de microvasos, VEGF o expresión de CD31) es variable entre distintos estudios⁵³⁻⁵⁵.

Los estudios de imagen funcional de la angiogénesis del CR han mostrado una posible utilidad a la hora del diagnóstico, la estadificación y el establecimiento del pronóstico de los pacientes. De esta manera, la pTC se ha mostrado capaz de diferenciar CCR, de la pared intestinal normal o de patología benigna (como la diverticulitis aguda), mostrando valores claramente diferentes en distintos parámetros funcionales⁵⁶. Por otro lado, los estudios de perfusión podrían ayudar a predecir el pronóstico de los pacientes, dado que los tumores que presentan altos niveles en los parámetros de perfusión (flujo sanguíneo o K_{trans}) parecen tener mejor respuesta a la RQTP neoadyuvante^{57,58} aunque el número de pacientes de estos estudios es pequeño y los datos, en ocasiones, contradictorios⁵⁹. La pTC podría, además, tener un papel en la detección de metástasis hepáticas ocultas, dado que la presencia de micrometástasis parece alterar de modo significativo los patrones de perfusión hepática.

Otro punto interesante es la evaluación de la respuesta al tratamiento. Tanto la pTC como la RM-d muestran cambios en sus parámetros en respuesta a la RQTP (fig. 7 y video 4)^{52,58,59} y parecen capaces de evaluar de modo precoz la respuesta tumoral a fármacos antiangiogénicos y antivasculares, con disminución de los parámetros de perfusión tumoral en los pacientes que presentan respuesta a los mismos⁶⁰.

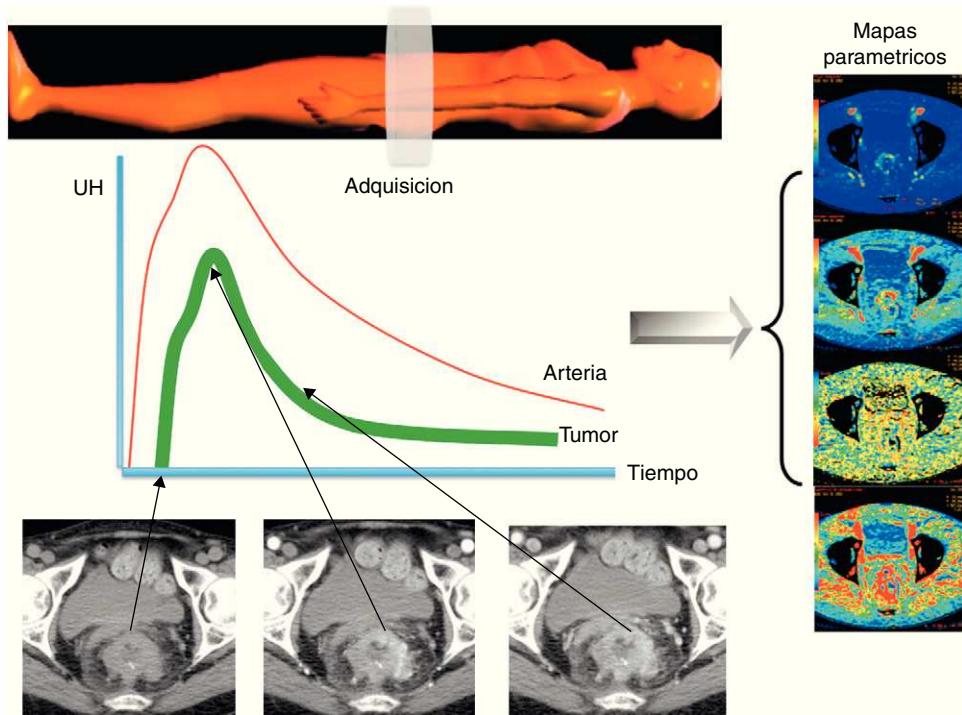


Figura 6 Perfusión-TC. La perfusión-TC consiste en la adquisición secuencial de imágenes con una alta resolución temporal y con una cobertura que depende del número de filas de la TC (4 cm en una máquina de 64 filas de detectores). Posteriormente, en la estación de trabajo, un software especial construye las curvas de cambio de densidad de la lesión a lo largo del tiempo y elabora mapas cuantitativos de distintos parámetros (flujo, volumen sanguíneo, permeabilidad, tiempo de tránsito medio) en función de un modelo de análisis (diferente según distintos fabricantes).

Celularidad. Secuencias de RM potenciadas en difusión

La RM potenciada en difusión (RM-dif) se presenta como una técnica emergente en imagen oncológica. La RM-dif obtiene el contraste de sus imágenes de la diferencia del movimiento de las moléculas de agua en distintos medios. Proporciona información biológica sobre distintos factores como la densidad celular y la relación núcleo-citoplasma de las células, la tortuosidad del espacio extracelular, la integridad de las membranas celulares, la organización de los tejidos (p. ej. la formación de glándulas en el tejido) y la

perfusión tisular^{61,62}. El grado de restricción a la difusión del agua es directamente proporcional a la densidad celular y a la integridad de las membranas celulares. Así, el movimiento de las moléculas de agua se encuentra más restringido en tejidos con alta celularidad y membranas intactas (p. ej. el tejido tumoral) que en zonas de menor celularidad o donde las membranas han sido alteradas.

Otra ventaja de la difusión es que permite un análisis cuantitativo de la misma, basado en el cálculo del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC). En general, los tumores tienen bajos valores de ADC, mientras que tejidos normales y las lesiones benignas suelen mostrar valores

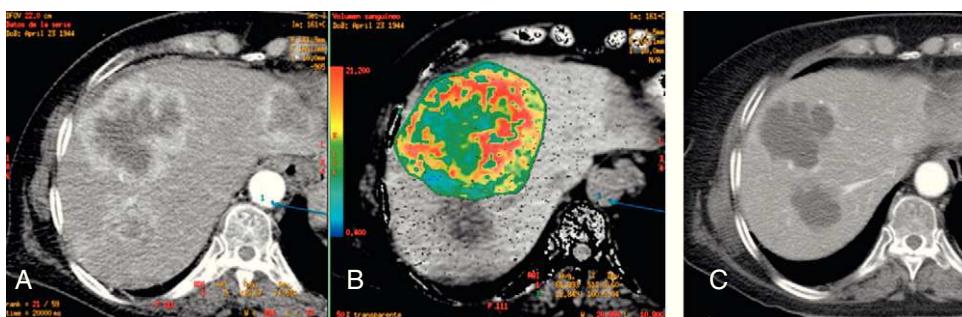


Figura 7 A-C. Perfusión-TC de metástasis hepática de cáncer de recto y respuesta a terapia. Imágenes de adquisición (A) y de mapa paramétrico de volumen sanguíneo, con una transparencia del mapa de color del 50% (B), de un estudio de perfusión realizado en una lesión metastásica hepática, que muestra un marcado componente de neo-angiogénesis en su periferia. C) Diez días después de la administración de un fármaco antiangiogénico (anti-VEGF) se demuestra una buena respuesta de dicha lesión, con desaparición del marcado relace anular previo.

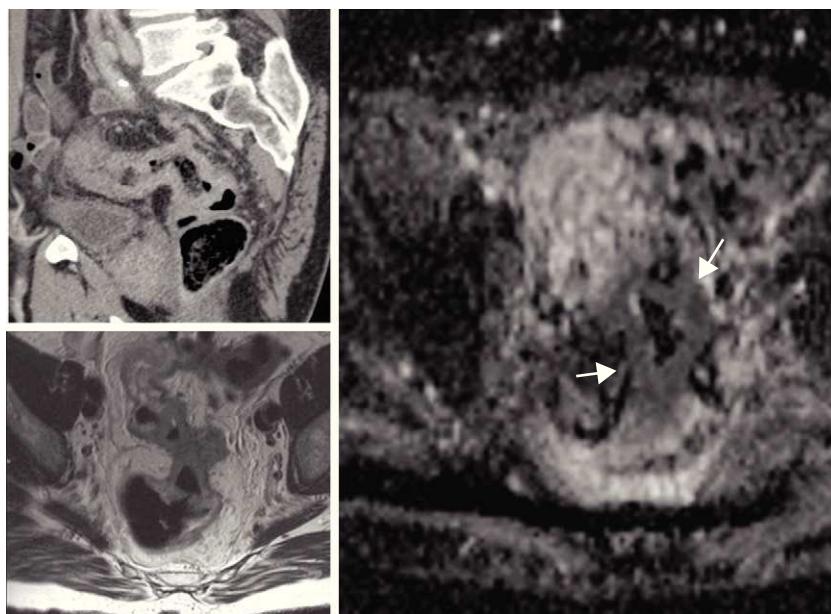


Figura 8 Cáncer versus colitis. Imágenes de TC en reconstrucción sagital y TSE axial potenciada en T2 de un paciente con CCR, que muestran un engrosamiento difuso del sigma y de la unión recto-sigmoidea sin conseguir delimitar adecuadamente la extensión de la lesión tumoral. El mapa de ADC (derecha) ayuda a delimitar el tumor (flechas blancas), que aparece con marcada hiposeñal (que representa restricción de la difusión). El área de colitis anterior al tumor, por el contrario, presenta hiperseñal en el mapa de ADC.

mayores. La validez del ADC en la caracterización tumoral se refuerza ante el hecho de que una serie de importantes características biológicas se correlacionan con el ADC (como el índice de proliferación tumoral, el grado tumoral, la presencia de necrosis o apoptosis)⁶³.

En el caso del CR, las imágenes potenciadas en difusión han mostrado su capacidad para la detección de CCR⁶⁴, la delimitación del volumen tumoral ([fig. 8](#) y [vídeo 5](#)) o

la estadificación a distancia del mismo, con la detección y caracterización de lesiones focales hepáticas. De igual manera, podrían predecir la respuesta al tratamiento RQTP, con valores iniciales de ADC menores en aquellos tumores primarios o metástasis que responden^{65,66}. Esto podría explicarse porque los tumores con un alto valor de ADC suelen presentar necrosis, factor que se asocia a una escasa respuesta al tratamiento.

Tabla 3 Técnicas de imagen funcional-molecular y respuesta tumoral a terapias en el cáncer colorrectal. Efecto biológico de las distintas terapias y su evaluación con medios de imagen funcional-molecular

Tipo de la terapia	Efecto biológico	Técnicas de imagen	Cambio de parámetros
Radioterapia	Muerte celular, edema, inflamación y destrucción vascular	Perfusión TC RM-D RM-dif PET	Disminuye perfusión tumoral Aumento de ADC Disminución SUV
Quimioterapia	Muerte celular	Perfusión TC RM-D RM-dif PET	Disminuye perfusión tumoral Aumento de ADC de corta duración en general Disminución SUV
Antiangiogénicos (Anti-VEGF)	Normalización vascular Marcada disminución de la permeabilidad	Perfusión TC RM-D RM-dif PET	Marcada disminución perfusión tumoral Disminución rápida pero transitoria del ADC
Anti-EGFR	Múltiples efectos, pero inhibe la proliferación tumoral	PET Perfusión TC RM-D RM-dif	Escasa variación del SUV Disminución del SUV Escasa disminución perfusión tumoral en otros tumores Posible aumento ADC (no experiencia clínica publicada)

ADC: coeficiente de difusión aparente; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; PET: tomografía de emisión de positrones; RM-D: resonancia magnética dinámica; RM-dif: RM potenciada en difusión; SUV: valor de captación estandarizado; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

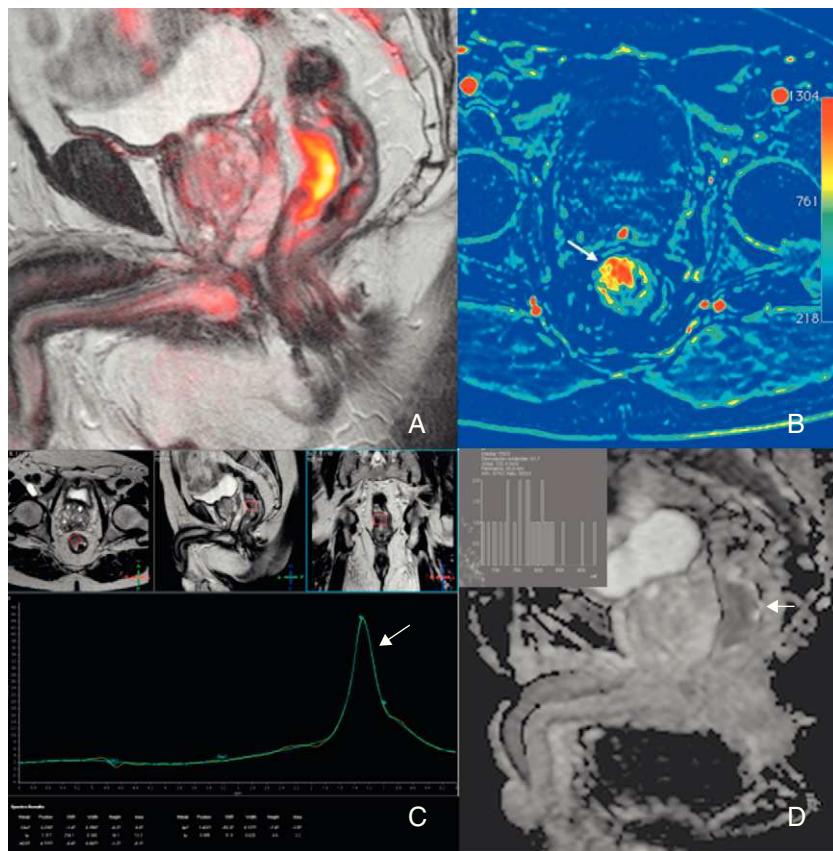


Figura 9 A-D. Capacidad multiparamétrica de la RM. Neoplasia de tercio medio del recto estudiada con distintas secuencias de RM. Fusión de una imagen sagital TSE potenciada en T2 y un falso mapa de colores derivado de la imagen de difusión con alto valor *b* adquirida en el mismo plano (A), imagen de mapa paramétrico de flujo obtenido con una secuencia de perfusión (B), imagen de espectroscopia (C) que muestra un pico de lípidos en el tumor y mapa de ADC con histograma representando los valores de ADC en el tumor (D). Estas distintas secuencias de RM nos permiten estudiar diferentes elementos tumorales: morfología (T2), celularidad (difusión), angiogénesis (perfusión) y metabolismo tumoral (espectroscopia) con una sola técnica.

La difusión muestra una buena capacidad para detectar ganglios linfáticos y podría representar una alternativa a la hora de valorar su afectación tumoral^[35].

La valoración de la respuesta al tratamiento es, sin embargo, uno de los principales campos de aplicación de la RM-dif. Los cambios esperables varían en función del tratamiento empleado. Así, la respuesta al tratamiento con radio y/o quimioterapia se asocia a un aumento temprano de los valores de ADC, que es más duradero en el caso de la administración de RTP (debido al edema persistente), mientras que la respuesta a fármacos antiangiogénicos produciría, por el contrario, disminuciones transitorias de dichos valores secundarias a disminución del flujo, edema celular y reducción del espacio extracelular^[63] (tabla 3).

Metabolismo. Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET permite detectar y cuantificar procesos celulares de un modo no invasivo mediante el uso de radiotrazadores. En la práctica clínica, el principal radiotrazador es la glucosa marcada, ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG). En general, los tumores malignos tienden a presentar un metabolismo celular aumentado, apoyado por el aumento de las proteínas de

membrana transportadoras de glucosa y por una actividad aumentada de la hexocinasa y fosfofructocinasa que promueven la glicólisis intracelular, lo que provoca el acúmulo de FDG. La PET presenta una pobre resolución espacial que puede limitar su capacidad diagnóstica. Por ello los nuevos aparatos de PET/TC se han mostrado más útiles al añadir un corregistro anatómico al funcional-metabólico. La PET/TC ha mostrado ventajas en el diagnóstico, la estadificación, la planificación del tratamiento, el seguimiento, la detección de recurrencias y metástasis del CCR y a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes^[48,67,68]. Además podría modificar el manejo del CR en un porcentaje significativo de pacientes debido a la detección de enfermedad metastásica desconocida y al cambio del campo de radioterapia preoperatoria en función de los hallazgos^[48,67,68].

Sin embargo, no debemos olvidar las limitaciones que presenta la PET en el CR. Los tumores pequeños (< 1 cm) o los de estirpe mucinosa suelen presentar una actividad metabólica baja y, junto con algunos tumores necróticos, pueden ser causa de falsos negativos, mientras que procesos inflamatorios o la actividad fisiológica intestinal son causas de falsos positivos^[48,67,68].

La PET permitiría delimitar el tejido biológicamente activo (vídeo 6), lo que representa una clara ventaja a la

hora determinar la respuesta del CR a la terapia neoadyuvante. Sin embargo, distintos estudios muestran datos contradictorios respecto al valor de la PET en esa función. Por otra parte, el tratamiento del CCR metastásico incluye en la actualidad diferentes estrategias terapéuticas con la introducción de terapias biológicas, entre las que reseñaríamos los agentes que intentan bloquear la acción del EGFR, un conocido factor de desarrollo tumoral. Se ha publicado poco sobre la evaluación de la respuesta a estas drogas, pero en distintos tipos tumorales la PET con uso de FDG o fluorotimidina (radiotrazador que permitiría el estudio de la proliferación celular) podría permitir una evaluación precoz de la respuesta a las mismas⁶⁹, lo que abriría las puertas a su uso en CCR.

Otras técnicas funcionales/moleculares

El desarrollo de distintas secuencias de RM (BOLD o espectroscopia), de nuevos radiotrazadores para PET y de otras técnicas de imagen ha permitido expandir de un modo muy importante la capacidad de análisis mediante la imagen de distintos procesos tumorales y del entorno tumoral: hipoxia, proliferación celular, apoptosis, metabolismo celular, etc.^{8,9}. La utilidad clínica de todos ellos en el CR está aún por definir⁴⁷, dado que la gran mayoría están fuera del uso clínico habitual y son de implantación compleja, pero podrían permitir un abordaje más completo y específico de las características biológicas de las neoplasias de recto.

Imagen multiparámetrica: el próximo paradigma

La posibilidad de obtener parámetros cuantificables con distintas técnicas de imagen molecular o funcional representa

un avance primordial en el campo de la evaluación con imagen en oncología. Pero recientes publicaciones han establecido, además, la importancia de combinar la información obtenida con distintas técnicas para una mejor comprensión de la biología tumoral⁷⁰⁻⁷². En ese sentido, el desarrollo actual tecnológico nos permite obtener múltiples datos con una sola técnica o combinar múltiples modalidades de imagen con distintas informaciones sobre el tumor. En el estudio mediante imagen del CR, la RM permitiría la obtención de distintos parámetros con una sola técnica con información sobre morfología y factores pronósticos (secuencias de alta resolución TSE potenciadas en T2), celularidad (difusión), angiogénesis (perfusión) y metabolismo tumoral (espectroscopia) (fig. 9A-C). Los datos publicados por Goh et al.⁷³ parecerían reforzar el valor de combinar distintas técnicas (PET y pTC) para obtener una evaluación de múltiples parámetros, al establecer que una evaluación combinada de perfusión y metabolismo tumorales en el CCR permitiría determinar aquellos tumores en riesgo de diseminación metastásica, basándose en la presencia de un desacoplamiento («mismatch») entre ambos factores (fig. 10A-F). De igual manera, Willet et al. mostraron un fenómeno similar en la respuesta al uso de bevacizumab en solitario en el cáncer colorrectal metastásico⁷⁴ al evidenciar una marcada disminución de la angiogénesis, pero con escasa disminución del metabolismo tumoral evaluado mediante PET.

Por último, uno de los puntos centrales en el estudio del CR es la respuesta a la terapia neoadyuvante. A la hora de establecer el grado de respuesta tumoral, las técnicas de imagen convencionales parecen aportar una evaluación limitada y poco correlacionable con los hallazgos patológicos⁷⁵. En esta tarea, la imagen funcional/molecular combinando distintos parámetros podría representar una opción más adecuada.

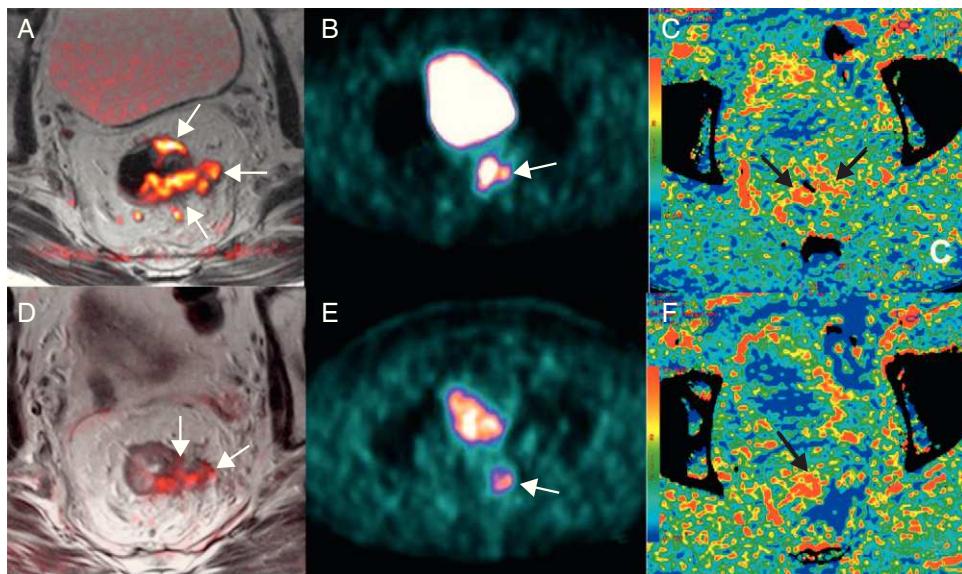


Figura 10 A-F. Estudio multiparamétrico de un cáncer de recto en estadio cT3N2 en base a los hallazgos de RM. Imágenes de fusión de una imagen TSE potenciada en T2 y un falso mapa de colores derivado de la imagen de difusión con alto valor b (A y D), PET (B y E) y mapa paramétrico de volumen sanguíneo de estudio de perfusión TC (C y F), obtenidos pre (A-C) y post (D-E) radioquimioterapia, que muestran una respuesta parcial tumoral con disminución relativa del volumen de la lesión y de la restricción de la difusión y del metabolismo de glucosa (SUV pre terapia = 20 y SUV post terapia = 5) y escaso cambio del volumen sanguíneo. La pieza quirúrgica confirmó un tumor pT3N2 con escaso grado de respuesta histológica (regresión tumoral grado IV de Dworak).

Conclusión

Las técnicas de imagen ocupan el punto central en la estrategia de manejo de los pacientes con CR. De ellas, la RM es, a día de hoy, la técnica de elección por su capacidad para definir la estadificación local al evaluar elementos anatómicos y factores pronósticos clave para la decisión del abordaje quirúrgico y la necesidad de tratamiento neoadyuvante. Las técnicas de imagen funcional y molecular, capaces de detectar procesos fisiológicos y celulares, parecen abrir una vía futura que ayude a definir un abordaje más individualizado de los pacientes y una evaluación adecuada de las nuevas terapias oncológicas.

Autoría

Responsables de la integridad del estudio: RGF, PCD y AGC
 Concepción del estudio: RGF y AGC
 Diseño del estudio: RGF y AGC
 Obtención de los datos: RGF, PCD, RGD, AVM y AGC
 Análisis e interpretación de los datos: RGF, PCD, RGD, AVM y AGC
 Búsqueda bibliográfica: RGF, PCD, RGD, AVM y AGC
 Redacción del trabajo: RGF, PCD y AGC
 Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: RGF, PCD, RGD, AVM y AGC
 Aprobación de la versión final: RGF, PCD, RGD, AVM y AGC

Financiación

Este estudio ha sido realizado bajo auspicio de la beca SERAM-INDUSTRIA: 05_RGF_INVESTIGACION_SERAM_2009: «Imagen funcional multiparamétrica en cáncer rectal avanzado».

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.rx.2011.05.017.

Bibliografía

1. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 1996;83:293–304.
2. Salerno G, Daniels IR, Moran BJ, Wotherspoon A, Brown G. Clarifying margins in the multidisciplinary management of rectal cancer: the MERCURY experience. *Clin Radiol.* 2006;61: 916–23.
3. Cervantes A, Rodríguez-Braun E, Navarro S, Hernández AS, Campos S, García-Granero E. Integrative decisions in rectal cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:127–31.
4. Torkzad MR, Pahlman L, Glimelius B. Magnetic resonance imaging (MRI) in rectal cancer: a comprehensive review. *Insights Imaging.* 2010;1:245–67.
5. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncologica.* 2008;47:20–31.
6. Ayuso Colella J, Pagés Llinás M, Ayuso Colella C. Estadificación del cáncer de recto: *Radiología.* 2010;52:18–29.
7. Fiona G, Taylor M, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1827–35.
8. García Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martín C. Imagen funcional tumoral. Parte 1. *Radiología.* 2010;52:115–25.
9. García Figueiras R, Padhani AR, Vilanova JC, Goh V, Villalba Martín C. Imagen funcional tumoral. Parte 2. *Radiología.* 2010;52:208–20.
10. Glynn-Jones RS, Mawdsley ST, Pearce T, Buyse M. Alternative clinical end points in rectal cancer - are we getting closer? *Ann Oncol.* 2006;17:1239–48.
11. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal carcinoma using high-resolution MR imaging. *Br J Surg.* 2003;90:355–64.
12. Taylor F, Mangat N, Swift IR, Brown G. Proforma-based reporting in rectal cancer. *Cancer Imaging.* 2010;Spec. A: S142–50.
13. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:431–9.
14. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Disease.* 2006;8:5–9.
15. Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol.* 2009;19:643–50.
16. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: Review with emphasis on MR Imaging. *Radiology.* 2004;232:335–46.
17. 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.
18. Crawshaw A. Peri-operative radiotherapy for rectal cancer: the case for a selective pre-operative approach—the third way. *Colorectal Diseases.* 2003;5:367–72.
19. Nagtegaal ID, Quirke P. What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26:303–12.
20. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for cancer. *Br J Surg.* 2002;89:327–34.
21. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer.* 2006;94:351–7.
22. Taflampas P, Christodoulakis M, de Bree E, Melissas J, Tsiftsis DD. Preoperative decision making for rectal cancer. *Am J Surg.* 2010;200:426–32.
23. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006;333:779.
24. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, de Bruine A, et al. Accuracy of MRI in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet.* 2001;357:497–504.
25. Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. *Tech Coloproctol.* 2005;9:193–200.
26. Mathur P, Smith JJ, Ramsey C, Owen M, Thorpe A, Karim S, et al. Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Dis.* 2003;5:396–401.
27. Courtney ED, West NJ, Kaur C, Ho J, Kalber B, Hagger R, et al. Extramural vascular invasion is an adverse prognostic

- indicator of survival in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease.* 2009;11:150–6.
28. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology.* 2007;50:103–12.
29. 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.
30. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:517–22.
31. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower cancer. *World J Surg.* 1997;21:728–32.
32. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderma AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MRI-a meta-analysis. *Radiology.* 2004;232:773–83.
33. 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 MRI with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227:371–7.
34. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. 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.
35. Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, Bakers FC, Verwoerd JL, Kessels AG, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study. *Eur Radiol.* 2011;21:265–73.
36. Koh DM, 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;231:91–9.
37. Beets-Tan RG, Lambregts DMJ, Beets GL, Engelen SME, Voth V, Leiner T, et al. Gadovosfeset trisodium (Vasovist®) enhanced MR lymph node detection: initial observations. *Open Magn Reson J.* 2009;2:28–32.
38. MacKay G, Downey M, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Is pre-operative radiotherapy necessary in T1-T3 for rectal cancer with TME? *Colorectal Disease.* 2006;8:34–6.
39. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2001;24:107–12.
40. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:1027–38.
41. Kapiteijn E, Marijen CAM, Nastegaal 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;345:638–46.
42. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan RG, Borras JM, et al. Multidisciplinary rectal cancer management. 2.^a ed. European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009;92:148–63.
43. Taylor F, Quirke Ph, Heald R, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone: A Prospective, Multicenter, European Study That Recruited Consecutive Patients With Rectal Cancer. *Annals of Surgery.* 2011;1–9, doi:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
44. Marijnen CA, van Gijn W, Nagtegaal ID, Klein Kranenborg E, Putter H, Wiggers T, et al. The TME Trial after a Median Follow-up of 11 Years. En: *Proceedings of the 52nd Annual ASTRO Meeting.* 2010. p. S1.
45. Morris M, Platell C, de Boer B, McCaul K, Iacopetta B. Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg.* 2006;93:866–71.
46. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57–70.
47. Figueiras RG, Goh V, Padhani AR, Naveira AB, Caamaño AG, Martin CV. The role of functional imaging in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:54–66.
48. Kapse N, Goh V. Functional imaging of colorectal cancer: positron emission tomography, magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8:77–87.
49. Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current Progress in Targeted Therapy for Colorectal Cancer. *Cancer Control.* 2010;17:7–15.
50. Jeswani T, Padhani AR. Imaging tumour angiogenesis. *Cancer Imaging.* 2005;5:131–8.
51. Jain RK, Duda DG, Willett CG, Sahani DH, Zhu AX, Loeffler JS, et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2009;6:327–38.
52. Goh V, Padhani AR, Rasheed S. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis. *Lancet Oncol.* 2007;8:245–55.
53. Atkin G, Taylor NJ, Daley FM, Stirling JJ, Richman P, Glynne-Jones R, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a poor measure of rectal cancer angiogenesis. *Br J Surg.* 2006;93:992–1000.
54. Tuncbilek N, Karakas HM, Altaner S. Dynamic MRI in indirect estimation of microvessel density, histologic grade, and prognosis in colorectal adenocarcinomas. *Abdom Imaging.* 2004;29:166–72.
55. Goh V, Halligan S, Daley F, Wellsted DM, Guenther T, Bartram CI. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT-dc tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? *Radiology.* 2008;249:510–7.
56. Goh V, Halligan S, Taylor SA, Burling D, Bassett P, Bartram CI. Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria-initial experience. *Radiology.* 2007;242:456–62.
57. Hayano K, Shuto K, Koda K, Yanagawa N, Okazumi S, Matsubara H. Quantitative measurement of blood flow using perfusion CT for assessing clinicopathologic features and prognosis in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1624–9.
58. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology.* 2007;244:486–93.
59. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multislice CT: initial observations. *Radiology.* 2005;234:785–92.
60. Koukourakis MI, Mavani I, Kouklakis G, Pitiakoudis M, Minopoulos G, Manolas C, et al. Early antivascular effects of bevacizumab anti-VEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:315–8.
61. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009;11:102–25.
62. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI-a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5:220–33.

63. Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR Imaging for Monitoring of Treatment Response. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011;19:181–209.
64. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, Sou H, Iino H, Araki T, et al. High b- value diffusion weighted MRI in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:181–4.
65. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, Wolber J, Padhani A, Brown G, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet.* 2002;360: 307–8.
66. Koh DM, Scurr E, Collins D, Kanber B, Norman A, Leach MO, et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1001–8.
67. Herbertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. *Clin Radiol.* 2009;64: 225–37.
68. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Ryu MH, Chang HM, Kim JH, et al. Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:941–7.
69. Manning HC, Merchant NB, Foutch AC, Virostko JM, Wyatt SK, Shah C, et al. Molecular imaging of therapeutic response to epidermal growth factor receptor blockade in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7413–22.
70. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology.* 2010;256:348–64.
71. Padhani AR. Multifunctional MR imaging assessment: a look into the future. En: Koh DM, Thoeny HC, editores. *Diffusion-weighted MR imaging.* Berlin, Germany: Springer; 2010. p. 165–80.
72. Kobayashi H, Longmire MR, Ogawa M, Choyke PL, Kawamoto S. Multiplexed imaging in cancer diagnosis: applications and future advances. *Lancet Oncol.* 2010;11:589–95.
73. Goh V, Halligan S, Wellsted DM, Bartram CI. Can perfusion CT assessment of primary colorectal adenocarcinoma blood flow at staging predict for subsequent metastatic disease? A pilot study. *Eur Radiol.* 2009;19:79–89.
74. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004;10:145–7.
75. Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, Zandonà M, Del Bianco P, Amadio L, et al. Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery.* 2011;149:56–64.