



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo de fin de master

---

Mutación del gen KRAS y grado de respuesta histológica tras neoadyuvancia en el carcinoma de recto. Correlación con los hallazgos en resonancia magnética diagnóstica

KRAS mutation and histological grade response after neoadjuvant therapy in rectal carcinoma. Correlation with MRI diagnostic findings

Autor

Ignacio García Sola

Director

Luis Sarría Octavio de Toledo

## **ÍNDICE**

1. INTRODUCCIÓN	Pág. 3
2. OBJETIVOS	Pág. 15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 17
4. RESULTADOS	Pág. 22
5. DISCUSIÓN	Pág. 29
6. CONCLUSIÓN	Pág. 34
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	Pág. 34
BIBLIOGRAFÍA	Pág. 36
ANEXO 1	Pág. 42

## RESUMEN

**Introducción:** Actualmente el estudio pre-operatorio del cáncer rectal por resonancia magnética resulta esencial, ya que permite planificar de forma adecuada la cirugía al valorar el margen de resección circunferencial. Además es capaz de estadificar localmente la tumoración y determinar otras variables interesantes desde el punto de vista médico. No obstante, el papel de la evaluación inicial de la RM en el cáncer rectal no parece limitarse solamente a esa parcela sino que la RM puede servir para predecir variables histopatológicas de interés tanto terapéutico como pronóstico.

**Objetivos:** Estudiar la relación existente entre los hallazgos radiológicos valorados por resonancia magnética en la evaluación inicial del cáncer rectal y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia y la presencia de mutación en el gen KRAS.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo analítico observacional donde se recogieron variables demográficas y radiológicas presentes en los informes radiológicos de 135 pacientes, resultantes de la evaluación inicial del cáncer rectal por resonancia magnética. Estos informes fueron realizados por el servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet de Zaragoza entre el 1 de Enero del 2014 y el 30 de Abril del 2017. Así se realizaron dos contrastes de hipótesis entre dichas variables y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia y la mutación del gen KRAS. Las variables histológicas fueron obtenidas de los informes elaborados por el servicio de Anatomía Patológica de dicho hospital.

**Resultados:** En el 94,1 % de los casos el tumor invadía la grasa mesorectal y en 45,9% invadía también la fascia. La mayoría de los casos (67,4%) presentaban afectación ganglionar mesorectal y casi la mitad (44,4%) tuvieron un EMVI positivo. Respecto al contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y el grado histológico de respuesta a la neoadyuvancia, solo el EMVI y la extensión cráneo-caudal se encontraban relacionadas de forma significativa ( $p < 0,05$ ). No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre las variables demográfico-radiológicas y la mutación del gen KRAS.

**Conclusión:** El estudio inicial por RM en el cáncer rectal, puede aportar variables como el EMVI y la extensión cráneo-caudal que están relacionadas con el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia. Sin embargo, no parece que las relaciones entre estas variables y el grado de respuesta sean lo suficientemente fuertes como para que se puedan utilizar como variables predictoras. Asimismo la resonancia magnética no parece capaz de predecir la mutación del gen KRAS.

**Palabras clave:** Cáncer de recto, Resonancia magnética, KRAS, neoadyuvancia.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Currently, the preoperative study of rectal cancer by MRI (magnetic resonance imaging) is essential because it can assess the circumferential resection margin and then, it allows an adequate surgical planning. In addition MRI is able to stage the tumor locally and get other interesting variables. However, the role of an initial MRI assessment in rectal cancer is not limited to that field alone, since MRI can predict other histopathological variables with therapeutic and prognostic interest.

**Objectives:** Studying the relationship between radiological findings assessed by MRI in the initial evaluation of rectal cancer and the histological grade response to neoadjuvant therapy and the presence of KRAS gene mutation.

**Material and methods:** A retrospective analytical observational study was performed. Demographic and radiological variables were obtained from the radiological reports of 135 patients, resulting from the initial evaluation of rectal cancer by magnetic resonance imaging. These reports were carried out by the radiology service of the Miguel Servet Hospital in Zaragoza between January 1, 2014 and April 30, 2017. Then, two hypotheses contrasts were made between these variables and two histological variables, the histological grade response to neoadjuvant therapy and the KRAS gene mutation. Histological variables were obtained from the reports performed by the pathology service of our hospital.

**Results:** Up to 94.1% of the cases present mesorectal fat invasion signs and the 45.9% of them present fascia invasion signs. Most of the cases (67.4%) show mesorectal ganglionar involvement and almost the half (44.4%) have a positive EMVI (extramural vascular invasion). Regarding the hypothesis contrast between the demographic and radiological variables and the histological grade response to neoadjuvant therapy, only the EMVI and craneo-caudal extension were significantly associated ( $p < 0.05$ ). No significant association was found between demographic-radiological variables and the KRAS gene mutation.

**Conclusion:** The initial MRI evaluation in rectal cancer can provide variables such as EMVI and craneo-caudal extension that are related to histological grade response to neoadjuvant therapy. However, relationships between these variables and the histological grade response are not strong enough to be used as a predictive variable. Also the MRI does not seem able to predict the mutation of the KRAS gene.

**Key words:** Rectal cancer, Magnetic resonance imaging, KRAS gene, neoadjuvant therapy.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer colorectal, es el tercer tumor más prevalente en nuestro entorno y el que más tasa de incidencia presenta según los últimos datos epidemiológicos disponibles en 2012 a partir del estudio REDECAN<sup>1</sup> constituyendo, la segunda causa de mortalidad por cáncer en nuestro medio<sup>2</sup>. De todos los casos nuevos diagnosticados, un 30-35% se encuentran localizados en el recto<sup>1</sup>.

El recto difiere en algunos aspectos tanto anatómicos como funcionales con el colon, ya que se encuentra localizado en un espacio anatómico estrecho como es la pelvis y se encuentra a su vez, rodeado por importantes estructuras anatómicas como son; los órganos reproductores, el aparato urinario, el sacro y las estructuras vasculares y nerviosas del espacio pélvico. Por ello, el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto es algo más complejo que el del cáncer de colon y requiere una planificación algo más cuidadosa<sup>3</sup>.

El tratamiento gold standard para el cáncer de recto continúa siendo la resección quirúrgica, bien a partir de una resección anterior o de una amputación abdomino-perineal en los tumores del tercio inferior rectal, realizándose en ambos casos la resección del mesorectum<sup>4</sup>. Sin embargo, la cirugía radical en el cáncer rectal no se encuentra exenta de importantes tasas de morbilidad asociada. Bennis et al, llevaron a cabo un estudio con 483 pacientes que fueron sometidos a una resección anterior de recto, en dicho trabajo, se observó cómo hasta en un 34% de los casos, tuvo lugar algún tipo de morbilidad y hasta en un 7% de ellos se produjo una fuga anastomótica<sup>5</sup>. Otro estudio llevado a cabo por el sistema nacional de salud del Reino Unido, observó cómo hasta un 25% de los pacientes sometidos a una resección por cáncer rectal, acababan en una amputación abdomino-perineal y por lo tanto con un estoma permanente y hasta un 26% de los pacientes sometidos a una resección anterior acababan con un estoma temporal durante al menos 18 meses<sup>6</sup>.

Por ello, se han desarrollado otras técnicas quirúrgicas más conservadoras para aquellos tumores diagnosticados en un estadio precoz, como son la resección local y el uso de microcirugía endoscópica transanal (TEM) las

cuales, evitan la morbimortalidad asociada a la resección anterior y la amputación abdomino-perineal y mejoran la calidad de vida de los pacientes<sup>7</sup>.

Asimismo, existen situaciones en las que el abordaje quirúrgico de entrada, no es recomendable, ya que no se puede conseguir un margen de resección circunferencial adecuado y por lo tanto la probabilidad de recidiva local es muy alta. En estos casos el uso de terapia neoadyuvante ha demostrado disminuir las tasas de recidiva local y morbilidad en comparación con la terapia adyuvante, utilizándose por lo tanto en aquellos pacientes no candidatos de entrada a la cirugía<sup>8</sup>.

La quimioterapia adyuvante queda relegada en la mayoría de las guías, a aquellos pacientes en los que la cirugía no ha conseguido un margen de resección circunferencial adecuado o a aquellos que padecen un tumor en un estadio avanzado siendo las tasas de recidiva local muy altas (estadio II con mal pronóstico y estadio III)<sup>9</sup>.

En los casos de enfermedad diseminada, se debe de optar siempre que se pueda por la resección de las metástasis ya que se ha demostrado que se mejora la supervivencia a 5 años de forma significativa tanto en el caso de las metástasis hepáticas, como de las pulmonares y las peritoneales utilizándose de forma concomitante con la quimioterapia<sup>10-11-12</sup>.

Así, en base a todas las posibilidades terapéuticas disponibles en la actualidad, es crucial planificar de forma precisa, qué pacientes son candidatos a cirugía radical de entrada y en cuales sería necesaria la utilización de otro tipo de terapias, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad y aumentar la expectativa y la calidad de vida de los mismos. En estos últimos años, el uso de técnicas de imagen ha resultado ser imprescindible en este ámbito ya que permiten realizar una estadificación inicial precisa del tumor y permiten determinar el margen de resección circunferencial (MRC) el cual, resulta esencial para la correcta toma de decisiones por parte de un equipo multidisciplinar.

- ✓ **La resonancia magnética en la evaluación inicial del cáncer de recto.**

- **Margin de resección circunferencial**

La resonancia magnética (RM) es recomendada por la mayoría de las guías internacionales para el estudio inicial del cáncer de recto ya que permite la visualización de la fascia mesorectal y por tanto, es capaz de valorar la afectación del MRC con precisión en los tumores de tercio superior y medio rectal<sup>9</sup>.

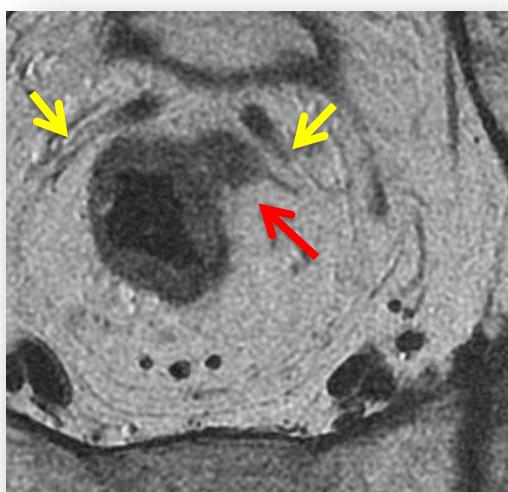
Este dato fue confirmado por el estudio multicéntrico “MERCURY” en el que 408 pacientes con un estudio pre-quirúrgico por RM fueron sometidos a una resección de su tumor rectal primario observándose, que la especificidad de la RM para predecir la existencia de un MRC libre alcanzaba un 92%<sup>13</sup>. Un metaanálisis reciente que incluyó 14 estudios con un total de 1600 pacientes concluyó que la RM era capaz de predecir la afectación del MRC con un 76% de sensibilidad y un 88% de especificidad teniendo en cuenta el criterio actual de afectación del MRC que considera un MRC afectado, cuando existe tejido tumoral a menos de 1 mm de la fascia<sup>14</sup>.

Además, el estudio “MERCURY”, confirmó la importancia pronóstica que tenía la afectación del MRC por RM ya que la supervivencia a 5 años de aquellos pacientes que presentaban un MRC afectado en RM, era de un 42.2% por el 62.2% en aquellos con el MRC libre y fue el único factor de riesgo que resultó ser significativo para parámetros de supervivencia como el log-rank, la supervivencia promedio y la supervivencia libre de enfermedad<sup>15</sup>.

Sin embargo, el estudio del MRC por RM en los tumores del tercio inferior rectal es algo más dificultoso ya que en estos casos, la fascia mesorectal no es la única estructura a tener en cuenta para determinar el MRC siendo importantes otras estructuras como son; el plano interesfinteriano y los músculos elevadores del ano<sup>16</sup>. En estos casos, se ha desarrollado un sistema de estadificación especial que tiene en cuenta no solo la afectación de la fascia mesorectal sino también la afectación del plano interesfinteriano considerándose un MRC afectado si existe tejido tumoral a menos de 1 mm de

la fascia mesorectal, de los músculos elevadores del ano o del esfínter anal externo. El estudio “MERCURY II” utilizando estos nuevos criterios, reclutó a 279 pacientes con cáncer del tercio inferior rectal a los que se les realizó un estudio por RM pre-quirúrgico. Los resultados de este estudio, demostraron que los casos con un MRC libre tras un estudio por RM utilizando los nuevos criterios, podían ser sometidos a cirugías más conservadoras de tal manera que solo un 1.6% de ellos, tenía un MRC afectado tras el estudio patológico de la pieza quirúrgica. Por tanto, la RM no solo es capaz de predecir la afectación del MRC sino de permitir la planificación de cirugías menos agresivas<sup>17</sup>.

**(Imágenes 1 y 2)**



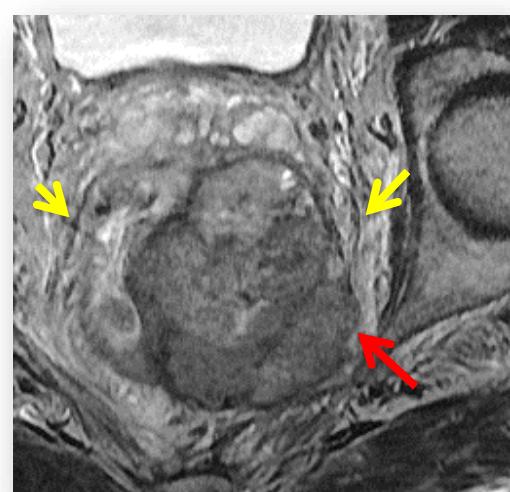
**Imagen 1:** Secuencia T2, corte axial del tumor.

Se observa un tumor de recto alto de extensión circunferencial y baja señal.

Flecha roja: Zona de infiltración de la grasa y de la fascia mesorectal ya que la tumoración se sitúa a menos de 1 mm de la fascia

Flecha amarilla: Fascia mesorectal

**Fuente:** Servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet.



**Imagen 2:** Secuencia T2, corte axial del tumor.

Se observa una voluminosa tumoración de recto alto y señal intermedia y heterogénea

Flecha roja: Zona de infiltración de la grasa y de la fascia mesorectal

Flecha amarilla: Fascia mesorectal

**Fuente:** Servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet.

### - La estadificación de la “T”

La RM puede ayudar a estadificar la “T” aunque no es tan precisa como lo es para determinar el MRC. Un meta-análisis realizado por Al-Sukhni et al que incluyó 21 estudios acerca de este tema, concluyó que la sensibilidad y la especificidad de la RM para valorar la “T” era de un 87% y un 75%

respectivamente<sup>18</sup>. Sin embargo, otros estudios que comparan la RM con la ecografía rectal demuestran la superioridad de esta última a la hora de valorar neoplasias en un estadio precoz ya que distingue con una mayor especificidad entre un tumor *in situ* (tumor confinado a la mucosa) y un T1 (tumor que atraviesa la muscular de la mucosa y llega hasta la submucosa) y entre un T1 y un T2 (tumor que afecta a la muscular propia) sobre todo si no se usa bobina endorrectal a la hora de realizar la RM.<sup>19-20</sup> Además, el uso de la RM para diferenciar entre tumores T2 y T3 (el tumor se extiende a través de la muscular propia y alcanza la grasa mesorectal) también puede ser problemático ya que algunos de estos tumores presentan márgenes espiculados fruto de una reacción desmoplásica y pueden simular una falsa afectación de la grasa mesorectal.<sup>21</sup>

No obstante, el uso de aparatos de resonancia con secuencias T2 en alta resolución ha mejorado la capacidad de la RM para estadificar la “T” tanto en los tumores precoces como avanzados, permitiendo la valoración del grado de afectación tumoral más allá de la muscular propia, la afectación de la reflexión peritoneal y la afectación de los órganos adyacentes, los cuales son aspectos de gran importancia pronóstica y marcan la elección de una opción terapéutica determinada.<sup>22</sup> De hecho, el estudio “MERCURY” concluyó como la RM de alta resolución era capaz de determinar la extensión extramural de un tumor con precisión<sup>13</sup> por lo que algunos autores recomiendan el uso de ecografía endorectal y RM de forma concomitante para estadificar la T en tumores precoces (menor o igual a un T2) y el uso de RM para valorar la extensión de tumores más avanzados<sup>23</sup>.

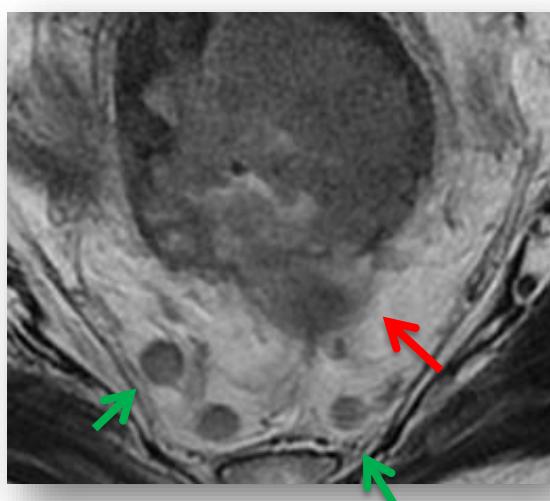
#### **- La estadificación de la “N”**

La estadificación precisa de la “N” por RM en el cáncer de recto puede resultar una tarea ardua y difícil constituyendo un verdadero reto para el especialista. Un meta-análisis reciente que incluyó 21 estudios reflejó que la precisión de la RM para estadificar la “N” era significativamente inferior a su precisión diagnóstica para estadificar la “T” con una sensibilidad y una especificidad del 77% y el 71% respectivamente.<sup>18</sup> Sin embargo, muchos de los estudios incluidos en este trabajo usaron solamente el tamaño como criterio (>

5 mm) el cual, ha resultado ser insuficiente para esta labor ya que desde un 15% hasta un 42% de los pacientes con ganglios menores a 5 mm presentan infiltración ganglionar tumoral.<sup>24</sup> El uso de criterios morfológicos tales como la heterogeneidad de la señal y la irregularidad de la pared ganglionar, ha permitido incrementar la especificidad de la RM en la estadificación de la "N". Sin embargo, los ganglios menores a 3 mm no son correctamente caracterizados por la RM y hasta un 15% de ellos tienen metástasis por lo que la sensibilidad diagnóstica de la RM en esta labor se encuentra limitada<sup>25</sup>.

Los estudios de difusión por RM han demostrado en algunos trabajos mejorar la capacidad de detección de adenopatías mesorectales respecto a los estudios sin difusión. Sin embargo, el coeficiente de difusión aparente (ADC) puede estar incrementado tanto en adenopatías reactivas como tumorales por lo que esta técnica no sería útil para discriminar entre ambas.<sup>26-27</sup>

Se han realizado otros estudios que sugerían que el uso de medios de contraste podía mejorar la capacidad de la RM para estadificar la "N" con una sensibilidad y especificidad de 80-94% y 79-97%.<sup>28-29</sup> Sin embargo, es necesaria la realización de más estudios en dicha dirección. Por tanto, actualmente se sigue recomendando la combinación de criterios de tamaño y morfológicos para identificar la afectación ganglionar en la RM.<sup>23</sup> (**Imagenes 3 y 4**)



**Imagen 3:** Secuencia T2, corte axial del tumor.

Se observa una voluminosa tumoración de recto medio y baja señal, heterogénea con presencia de múltiples adenopatías mesorectales..

Flecha roja: Zona de infiltración de la grasa mesorectal con presencia de implantes tumorales.

Flechas verdes: Adenopatías con criterios sospechosos de infiltración (más de 5 mm, bordes irregulares y señal heterogénea).

**Fuente:** Servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet.

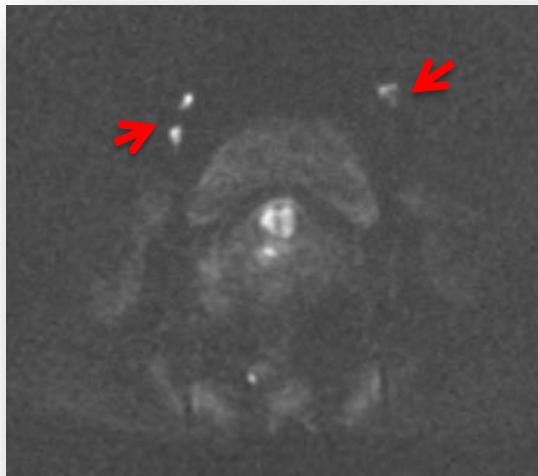


Imagen 4: RM de difusión.

Flechas rojas: Adenopatías con restricción de la señal en difusión. No se puede diferenciar entre adenopatías inflamatorias y metastásicas.

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet.

#### - La invasión vascular extramural (EMVI)

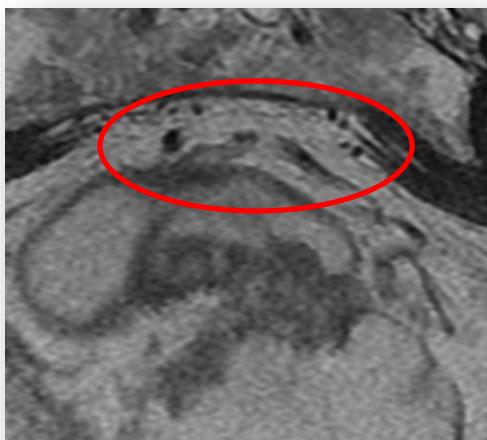
La invasión vascular extramural es el tercer aspecto pronóstico más importante a tener en cuenta en el cáncer de recto después del MRC y de si el tumor ha alcanzado un T4.<sup>24</sup> Generalmente valorar el EMVI puede ser difícil sobre todo en los vasos de pequeño tamaño y se determina por la presencia de tumor en la luz vascular de las arterias o las venas rectales o en la contigüidad de los mismos.<sup>25</sup>

Existen pocos estudios acerca de la precisión de la RM para valorar el EMVI en comparación con el análisis histopatológico. Smith et al, realizaron un estudio retrospectivo con 142 pacientes concluyendo que la RM tenía una sensibilidad del 62% y una especificidad del 88%.<sup>26</sup> De la misma manera Sohn et al, realizó un estudio similar con 447 pacientes en la que la RM presentó una sensibilidad del 28% y una especificidad del 94%.<sup>27</sup> Por lo tanto, estos estudios sugieren que la RM presenta una sensibilidad moderada pero una especificidad alta para detectar el EMVI en comparación con el análisis histopatológico. Sin embargo, cuando se compara la RM con la anatomía patológica, hay que ser cuidadoso ya que a la hora de valorar el EMVI, el análisis histopatológico no es tan fiable como en otros aspectos del cáncer rectal. De hecho, un estudio sobre el valor pronóstico del EMVI histológico, mostró como la incidencia de un resultado positivo aumenta de un 9% a un 23% cuando el examen era llevado a cabo por un experto y aumenta de un 12% a un 48% cuando el número de bloques del tumor fue mayor.<sup>28</sup>

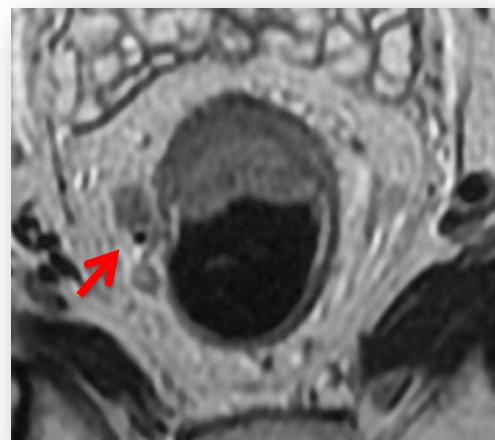
En definitiva, lo que queda más patente en la literatura revisada es que el EMVI valorado por resonancia tiene una alta importancia pronóstica. Smith et al

mostró como el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 3 años era de un 35% para aquellos con EMVI positivo por un 73.8% en aquellos con EMVI negativo.<sup>26</sup> En el trabajo de Sohn et al se realizó un estudio de regresión logística multivariante en el que los pacientes con EMVI positivo tuvieron una odds ratio de 3.02 para metástasis a distancia y de 5.27 si el EMVI afecta a los grandes vasos.<sup>27</sup> (**Imagenes 5 y 6**)

**Imagen 5**



**Imagen 6**



**Imagen 5:** Secuencia T2, corte axial

Círculo rojo: Foco de señal intermedia intraluminal sugestivo de tejido tumoral intravascular (EMVI+)

**Imagen 6:** Secuencia T2, corte axial

Flecha roja: Tejido tumoral de señal intermedia, adyacente a un vaso sugestivo de EMVI +

**Fuente:** Servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet.

### - La afectación de órganos adyacentes

Valorar la afectación tumoral de los órganos adyacentes es muy importante en una evaluación inicial del cáncer rectal ya que dicha información es crucial para planificar el tratamiento quirúrgico del paciente y predecir el riesgo de recidiva tumoral tras la operación.<sup>29</sup>

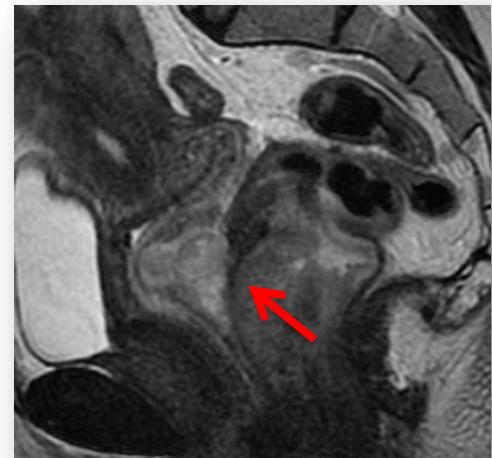
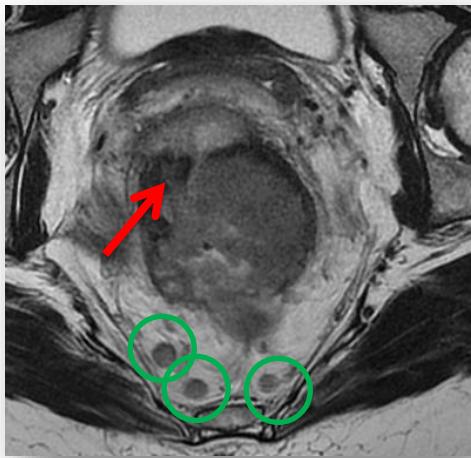
El estudio de Messiou et al, investigó la precisión de la RM para valorar la afectación de los órganos adyacentes en los tumores recurrentes de recto en 49 pacientes. Los órganos estudiados fueron la vejiga, la próstata, las vesículas seminales, los órganos reproductivos femeninos, la pared pélvica, el sacro y el intestino delgado. El rango de sensibilidad de la RM fue adecuado para la

mayoría de los órganos, desde un 70% para la pared pélvica hasta casi un 100% para la próstata y el intestino delgado. La especificidad también fue buena en todos los órganos (94-100%) salvo en los órganos del aparato reproductor femenino donde alcanzó solamente cifras de un 33%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el número de pacientes en este estudio fue pequeño por lo que los resultados del mismo deben ser interpretados con cautela.<sup>30</sup>

Otro trabajo llevado a cabo por Georgiou et al valoró la precisión de la RM en el estudio preoperatorio de los pacientes con carcinoma rectal localmente avanzado y pacientes con recidiva tumoral. Se incluyeron 64 pacientes de los cuales, un 40% fueron sometidos a quimioterapia neoadyuvante. Se estudiaron 7 compartimentos (la reflexión peritoneal en sus porciones ántero-superior, ántero-inferior, póstero-superior, póstero-inferior, central y las partes laterales). La precisión de la RM fue buena y alcanzó una sensibilidad desde un 89.3% a un 100% y una especificidad desde un 76.9% hasta un 100%.<sup>31</sup>

Por lo tanto, la RM valora con precisión la afectación de los órganos adyacentes aportando información útil durante la evaluación inicial que permite planificar mejor la cirugía y estimar las posibilidades de recurrencia.<sup>23</sup>

**(Imágenes 7 y 8)**



**Imágenes 7 y 8:** Secuencia T2 en la que se observa un corte axial (imagen 7) y un corte sagital (imagen 8) correspondiente a una tumoración de recto medio.

Flecha roja: Zona de infiltración del cuerpo uterino por la tumoración rectal

Círculos verdes: Adenopatías de más de 5 mm y bordes irregulares sugestivas de infiltración neoplásica

Fuente: Servicio de radiodiagnóstico del hospital Miguel Servet.

La producción de mucina por un tumor es una característica propia de los adenocarcinomas que implica un peor pronóstico ya que refleja un menor grado de diferenciación. Sin embargo, la presencia de mucina post-tratamiento, puede ser un indicador de buena respuesta ya que se relaciona con necrosis tumoral. La RM es capaz de distinguir entre las dos, ya que la necrosis es vista como un área hiperintensa rodeada por tejido tumoral vascularizado mientras que la producción de mucina es un área hiperintensa rodeada por una pseudocápsula<sup>32</sup>.

La capacidad de la RM para detectar la producción de mucina, fue evaluada por el trabajo de Yu et al, en el que se concluyó que la RM era capaz de detectar la producción de mucina en un tumor y este hallazgo, constituía un factor independiente de mal pronóstico y de mala respuesta a la quimioradioterapia<sup>33</sup>.

En definitiva, la RM es considerada actualmente como la prueba de elección para realizar el estudio inicial del cáncer de recto. Esto ha sido refrendado últimamente por un reciente meta-análisis en el que la RM de alta resolución y alto campo (>1.5T) demostró mayor precisión diagnóstica para la estadificación del cáncer frente a otras pruebas de imagen, ya que puede diferenciar mejor entre los tumores T3/T4 y los tumores T1/T2, presenta mayor espectro en su aplicación respecto a la ecografía endorrectal ya que ésta se limita a tumores no estenosantes, es operador-dependiente, tiene eficacia variable según nivel de tumor (menor precisión en tumores inferiores y dificultad de acceso a tumores superiores) y no puede valorar la fascia mesorrectal (FMR). Además sus hallazgos tienen implicaciones pronósticas importantes tanto en la planificación del tratamiento como valorando parámetros no incluidos en la clasificación TNM, como son el EMVI, los depósitos tumorales mesorectales y la relación del tumor con la FMR y el esfínter anal.<sup>34</sup>

No obstante, el papel de la evaluación inicial de la RM en el cáncer rectal no parece limitarse solamente a esa parcela sino que la RM puede servir para predecir variables histopatológicas de interés tanto pronóstico y terapéutico.

En este sentido, es conocido el papel predictor de la RM sobre el grado de respuesta histológica a la quimioradioterapia neoadyuvante. Los tumores de recto bajos parecen responder mejor al tratamiento mientras que los tumores que presentan un EMVI positivo responden peor. Sin embargo, ninguno de estos dos hallazgos tiene un nivel de evidencia lo suficientemente fuerte como para ser por sí solo, una razón de peso para mantener o cambiar el tratamiento.<sup>35</sup>

✓ **Los nuevos fármacos anti-EGFR y el papel de la mutación del gen KRAS**

En los últimos años, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer de recto metastásico que han aumentado la esperanza de vida de los pacientes de 6 a 24 meses. Estos nuevos fármacos consiguen bloquear el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) el cual, mediante la vía RAS-RAF-MAPK promueve la proliferación, invasión, migración y neovascularización del tumor. Por lo tanto, las mutaciones que afecten a esta vía provocan una falta de respuesta a estos nuevos fármacos empeorando el pronóstico de la enfermedad.<sup>36</sup>

De las mutaciones que afectan a esta vía de señalización una de las más estudiadas es la mutación de los codones 12 y 13 (exón 2) del gen KRAS la cual, se encuentra presente en aproximadamente el 35-45% de los carcinomas colorectales. Dicha mutación ha demostrado influir de manera crucial en la respuesta de los pacientes a las nuevas terapias anti EGFR.<sup>37-38</sup>

Un meta-análisis llevado a cabo por Therkildsen et al, incluyó 5 trabajos que estudiaban la influencia que tenían otras mutaciones como son las de los exones 3 y 4 del gen KRAS en la respuesta a los anti-EGFR, mostrando que aquellos pacientes con mutaciones en los exones 3 y/o 4 tenían una menor tasa de respuesta y una menor supervivencia frente a aquellos pacientes que no tenían la mutación. Por lo tanto, existen indicios de que no solo las mutaciones del exón 2 afectan a la tasa de respuesta a los anti EGFR sino que las mutaciones en los exones 3 y 4 también juegan un papel importante.<sup>39</sup>

En esta misma línea se han desarrollado multitud de trabajos sobre la influencia de otras mutaciones en distintos genes como el NRAS, el BRAF, el PTEN o el PIK3CA en la falta de respuesta al tratamiento anti EGFR y el empeoramiento del pronóstico de los pacientes con cáncer colorectal.<sup>39</sup>

El objetivo del presente trabajo, debido a la gran relevancia clínica que representa la presencia o no de estas mutaciones tanto a nivel terapéutico como pronóstico, es estudiar la capacidad predictora de la RM del cáncer rectal, no solo en el grado de respuesta histológica a la quimio-radioterapia sino también en la presencia de mutaciones en el gen KRAS.

## 2. OBJETIVOS

✓ Objetivos principales

- Estudiar la relación existente entre los hallazgos radiológicos valorados por resonancia magnética en la evaluación inicial del cáncer rectal y la presencia de mutación del gen KRAS en los exones 2,3 y 4.
- Valorar que parámetros determinados por resonancia magnética en la evaluación inicial del cáncer rectal se encuentran relacionados con el grado de respuesta histológica tras la quimioterapia.

✓ Objetivos secundarios

- Obtener resultados que sirvan de base para la realización de estudios prospectivos que aporten un grado mayor de evidencia científica.
- Explicar los resultados de nuestro trabajo a partir de una selección de la bibliografía actual.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestro entorno con los reflejados por otros trabajos similares en entornos distintos y discutir las diferencias existentes.

✓ Hipótesis nula

Las variables radiológicas determinadas por resonancia magnética en el estudio inicial del cáncer de recto no son capaces de predecir la presencia o no de la mutación del gen K-ras y el grado de respuesta histológica tras la quimioradioterapia.

✓ Hipótesis alternativa

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

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para alcanzar estos objetivos, se realizó un estudio retrospectivo analítico observacional a partir de una muestra representativa inicial de 241 pacientes con el ánimo de describir las características de dicha muestra e intentar establecer las relaciones propuestas en los objetivos del trabajo.

Para ello, se seleccionaron los estudios realizados por resonancia magnética en pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de recto convencional presentados en el comité de tumores en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, entre el 1 de Enero del 2014 y el 30 de Abril del 2017.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma rectal convencional presentados en el comité de tumores.
- Mayores de 18 años de edad.
- Existencia de un estudio de estadificación local del cáncer rectal por resonancia magnética.

Criterios de exclusión absolutos:

- Estudio por resonancia magnética de una calidad o contenido insuficiente para el propósito del trabajo.
- Paciente con ausencia de estudio molecular del gen KRAS y con ausencia de determinación del grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.

Los criterios de exclusión relativos:

- Los pacientes con ausencia de estudio molecular del gen KRAS pero con la determinación del grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante son excluidos para realizar el contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el estado mutacional del gen KRAS.
- Los pacientes con ausencia de la determinación del grado de respuesta a la terapia neoadyuvante pero con presencia de un estudio molecular

para el gen KRAS son excluidos para realizar el contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.

- Los pacientes con una distancia temporal de más de un año entre la estadificación local del tumor por RM y el estudio molecular del gen k-ras son excluidos para realizar el contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el estado mutacional del gen KRAS.

Se recogieron una serie de datos de índole socio-demográfica, radiológica e histológica. En el caso de los datos socio-demográficos se recurrió para su obtención a la historia clínica del paciente. Los datos radiológicos e histológicos se obtuvieron a partir de los informes presentes en la historia clínica de los pacientes realizados por radiólogos y patólogos con más de 10 años de experiencia.

Así se estudiaron las siguientes variables:

✓ **Variables socio-demográficas**

- **Edad:** (Variable cuantitativa discreta)
- **Sexo:** (Variable cualitativa nominal dicotómica)

✓ **Variables radiológicas**

Los valores de las variables radiológicas se obtuvieron a partir de la realización de estudios de estadificación local en pelvis de cáncer de recto. Para ello, se utilizó una resonancia magnética de 1,5 teslas modelo Signa Excite HD de General Electric.

Las variables radiológicas estudiadas fueron:

- **Localización del tumor:** Para evaluar la localización del tumor se considera el siguiente criterio:
  - **Distancia del borde inferior del tumor respecto el margen anal:** Se clasificará a la tumoración en función de si la mayor parte de la misma se sitúa a menos de 6 cm (Bajo), entre 6 y 12

cm (Medio) o más de 12 cm del margen anal (Alto). (Variable cualitativa no dicotómica)

- **Extensión cráneo-caudal:** Distancia máxima existente entre la zona más craneal y la zona más caudal de la masa tumoral, medida en milímetros. (variable cuantitativa continua)
- **Invasión extramural y fascia mesorectal:** La invasión de la fascia mesorectal y la invasión extramural son importantes factores pronósticos y se tendrán en cuenta las siguientes variables.
  - **Afectación de la región anal:** Entendiéndose como invasión positiva siempre y cuando el tumor sobrepase la unión anatómica entre el recto y el ano. (variable cualitativa dicotómica)
  - **Invasión de la grasa perirectal:** Se entiende como invasión cuando el tumor contacte con la grasa o existan implantes tumorales en la misma. (variable cualitativa dicotómica)
  - **Invasión de la fascia mesorectal:** Se considera invasión cuando exista tejido tumoral en contacto o a menos de 1 mm de la fascia mesorectal (variable cualitativa dicotómica)
  - **Invasión peritoneal:** Será positiva siempre y cuando existe tejido tumoral infiltrado el peritoneo (variable cualitativa dicotómica)
  - **Invasión de órganos adyacentes pélvicos:** La invasión será positiva cuando exista tejido tumoral infiltrando a los órganos situados en la pelvis (variable cualitativa dicotómica)
- **Invasión vascular:** Será positiva cuando se visualice foco de señal intermedia intraluminal sugestiva de tejido tumoral dentro de la luz vascular de vasos adyacentes. En caso contrario, será negativa. (variable cualitativa dicotómica)
- **Presencia de adenopatías con signos de malignidad:** Se considerará con signos de malignidad, si mide más de 5 mm, presentan bordes irregulares o una intensidad de señal mixta.

Así diferenciaremos en función de la localización de las adenopatías 2 zonas principales.

- **Afectación de ganglios mesorectales** (variable cualitativa dicotómica)
- **Afectación de ganglios extramesorectales** (variable cualitativa dicotómica)

#### ✓ **Variables histopatológicas**

El estudio de las variables histopatológicas se llevó a cabo por el departamento de anatomía patológica del hospital universitario Miguel Servet de Zaragoza a partir de los especímenes obtenidos tras la realización de métodos diagnósticos o terapéuticos.

Las variables histopatológicas estudiadas son:

- **Mutación del gen KRAS:** Se determinará si es positiva o negativa la mutación en los exones 2,3 y 4 del gen a partir de técnicas de biología molecular. El resultado será válido para nuestro trabajo, siempre y cuando haya transcurrido menos de 1 año entre la evaluación inicial del tumor por RM y el análisis molecular. (variable cualitativa dicotómica)
- **Respuesta histológica a la terapia neoadyuvante:** Se evaluará según la Ryan Scheme for Tumor Regression Score<sup>40</sup>, diferenciando 4 grados distintos (variable cualitativa no dicotómica):
  - Grado 0: Respuesta completa
  - Grado 1: Células tumorales solitarias o escasos grupos celulares tumorales (Cercana a la regresión completa).
  - Grado 2: Tumor residual de tamaño superior al grado 1, pero con signos histológicos de regresión (Respuesta parcial).
  - Grado 3: No existen pruebas de regresión tumoral (Respuesta pobre o nula)

### ✓ Análisis estadístico

El análisis descriptivo aporta para las variables cualitativas las frecuencias relativas y absolutas y para las variables cuantitativas la media y la desviación típica si la distribución de la muestra es normal, y la mediana y el rango intercuartílico si la distribución no sigue la normal. La normalidad o no de las variables cuantitativas se determina usando el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para realizar el estudio de contraste de hipótesis entre las variables cualitativas independientes se utilizó el test de Chi cuadrado.

El contraste de hipótesis entre las variables cuantitativas y las variables cualitativas de más de 2 grupos se realizó con el test de ANOVA comprobándose la condición indispensable de normalidad de la variable a estudio en cada grupo.

Para realizar el contraste de hipótesis entre las variables cuantitativas y las variables cualitativas de 2 grupos se utilizó el test de la t de Student en el caso de que se cumpliera la condición de normalidad de la variable a estudiar dentro de cada grupo y el test de la U de Mann-Whitney en caso de que dicha condición de normalidad no se cumpliera.

La normalidad de la variable a estudiar dentro de cada grupo se dio por supuesta si el número de sujetos en cada grupo era mayor a 30. En los casos en los que no se cumplió esta condición, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar dicha condición.

Para aplicar el test de la t de Student, se comprobó la independencia de las varianzas de ambos grupos utilizándose la prueba de la F de Snedecor.

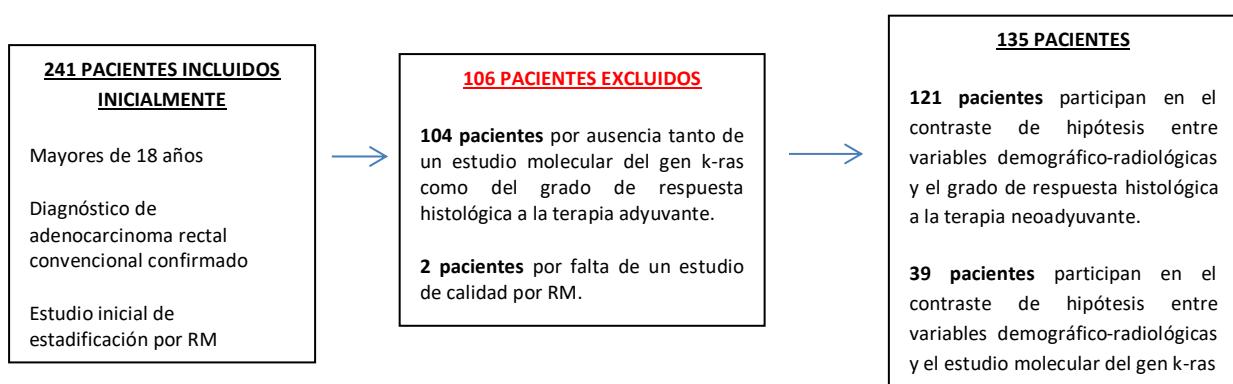
Para toda la investigación se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05 y se utilizó el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

#### 4. RESULTADOS

Los pacientes incluidos en la muestra inicial fueron 241, posteriormente se excluyeron 2 pacientes por falta de un estudio de calidad con RM y 104 por ausencia tanto de un estudio molecular del gen KRAS, como del grado de respuesta histológica a la terapia adyuvante. Así, la muestra resultante fue de 135 pacientes. De estos, 25 pacientes tenían tanto un estudio molecular del gen k-ras como la determinación del grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia por lo que se incluyeron para realizar tanto el contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y el grado de respuesta a la neoadyuvancia como el contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y el estudio molecular del gen KRAS. 96 pacientes solo tuvieron el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia y 14 solo tuvieron el estudio molecular del gen KRAS por lo que fueron incluidos en uno de los dos contrastes de hipótesis realizados.

Hubo 5 pacientes con un estudio molecular del gen KRAS que fueron excluidos del contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el estudio molecular porque el lapso temporal entre la realización de la RM y el estudio molecular fue de más de 1 año.

Un paciente presentaba en el informe radiológico todas las variables radiológicas de interés menos la extensión cráneo caudal del tumor. Debido a la presencia de artefactos en el estudio por RM, fue imposible determinar con precisión esta variable. Por lo tanto, se decidió incluir al paciente en el estudio, considerándose como una pérdida para esta variable en concreto. (**Gráfico 1**)



**Gráfico 1:** Aclaración sobre los criterios de inclusión y exclusión aplicados.

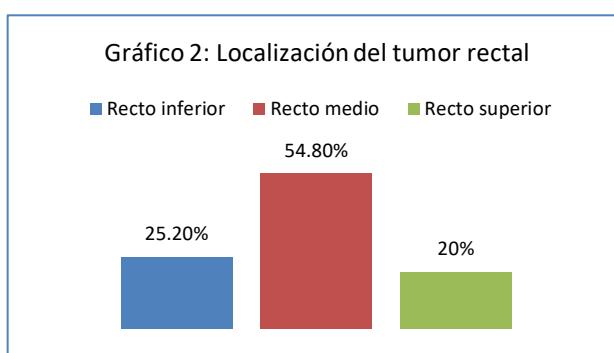
Fuente: Elaboración propia

✓ Estudio descriptivo

Así de los 135 pacientes, 121 participaron en el contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia. También 39 del mismo grupo participaron en el contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el estado mutacional del gen KRAS.

La edad media de los 135 pacientes fue de 67.8 años (DE: 10.96) con un rango de edades situado entre 33 y 91 años. De ellos, 91 (67.4%) eran varones y 44 (32.6%) eran mujeres.

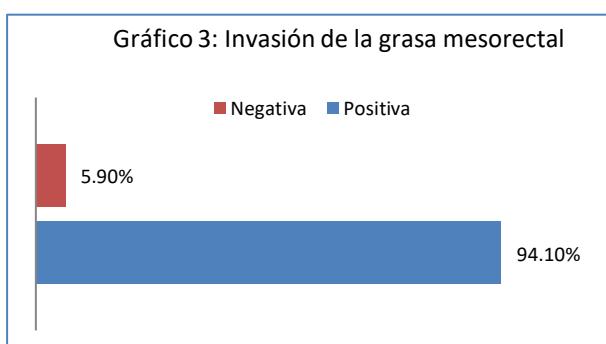
Respecto a la localización de los tumores, 34 (25.2%) fueron de recto inferior, 74 (54.8%) de recto medio y 27 (20%) de recto superior. (**Gráfico 2**) La mediana de la extensión cráneo-caudal tumoral fue de 54.50 mm con un rango intercuartílico de 23.35.



**Gráfico 2:** Distribución de las distintas localizaciones de las tumoraciones rectales diagnosticadas en la muestra estudiada.

Fuente: Elaboración propia

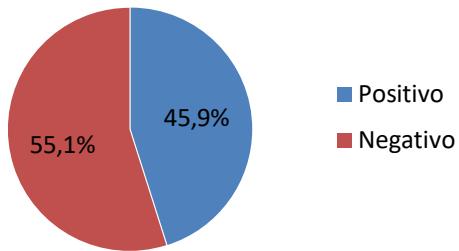
En 127 (94.1%) casos el tumor presentaba criterios de invasión de la grasa mesorectal y en 62 (45.9%) de ellos también invadía la fascia mesorectal. (**Gráficos 3 y 4**) Solo en 15 (11.1%) de los casos incluidos en el estudio el tumor sobrepasaba el límite recto-ano o presentaba criterios de invasión del peritoneo. (**Gráfico 5**) En 14 casos (10.4%), el estudio radiológico presentó criterios de invasión de órganos adyacentes. (**Gráfico 6**)



**Gráfico 3:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión de la grasa mesorectal por RM.

Fuente: Elaboración propia

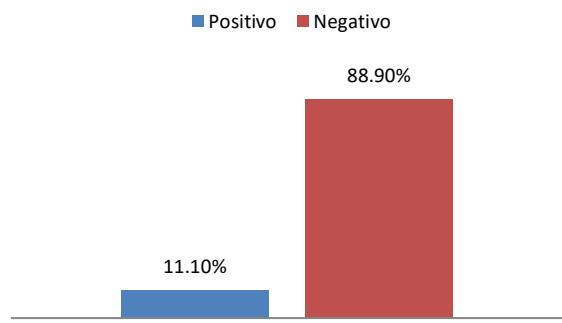
Gráfico 4: Invasión de la fascia mesorectal



**Gráfico 4:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión de la fascia mesorectal por RM.

**Fuente:** Elaboración propia

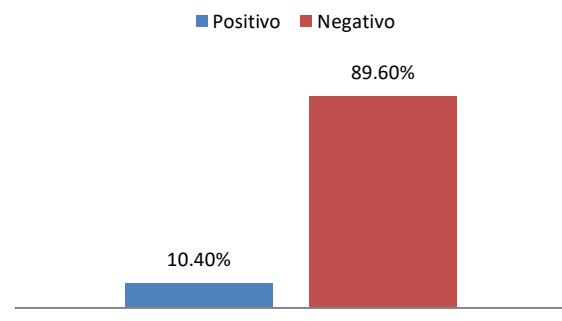
Gráfico 5: Afectación de la región anal y del peritoneo



**Gráfico 5:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de afectación de la región anal y del peritoneo por RM.

**Fuente:** Elaboración propia

Gráfico 6: Invasión de los órganos adyacentes



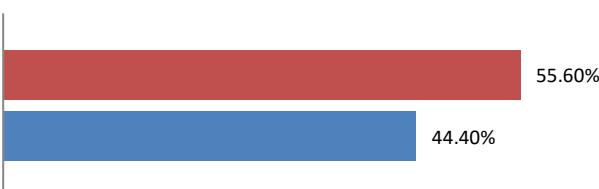
**Gráfico 6:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de afectación de órganos adyacentes por RM.

**Fuente:** Elaboración propia

60 (44.4%) casos del total presentaron un EMVI radiológico positivo mientras que en 75 (55.6%) el resultado fue negativo. (**Gráfico 7**) En 91 casos (67.4%) hubo criterios radiológicos de invasión de los ganglios mesorectales mientras que solamente 29 casos (21.5%) presentaron criterios radiológicos de invasión de los ganglios extra-mesorectales. (**Gráfico 8**)

Gráfico 7: EMVI radiológico

■ Negativo ■ Positivo

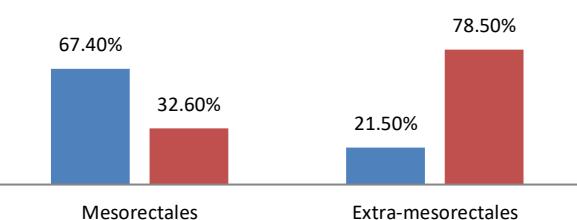


**Gráfico 7:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión vascular extra-mural por RM.

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 8: Afectación ganglionar

■ Positivo ■ Negativo



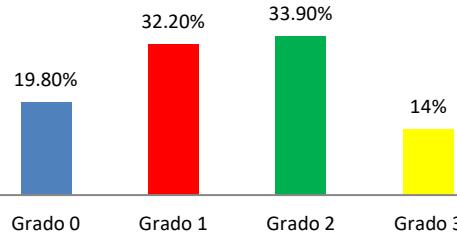
**Gráfico 8:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de signos radiológicos de invasión ganglionar mesorectal por RM.

Fuente: Elaboración propia

De los 121 pacientes incluidos en el contraste de hipótesis entre las variables radiológicas y el grado de respuesta a la terapia neoadyuvante, 24 (19.8%) presentaron una respuesta grado 0, 39 (32.2%) presentaron una respuesta grado 1, 41 (33.9%) presentaron una respuesta grado 2 y 17 (14%) una respuesta de grado 3. (**Gráfico 9**) Mientras que de los 39 con estudio molecular del gen k-ras, en 17 (43.6%) fue negativo y en 22 (56.4%) fue positivo. (**Gráfico 10**)

Gráfico 9: respuesta histológica a la terapia neoadyuvante

■ Grado 0 ■ Grado 1 ■ Grado 2 ■ Grado 3



**Gráfico 9:** Distribución de los casos en función del grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 10: Estudio molecular del gen KRAS

■ Positivo ■ Negativo

56.40%

43.60%

**Gráfico 10:** Distribución de los casos en función de la presencia o no de mutación del gen KRAS.

Fuente: Elaboración propia

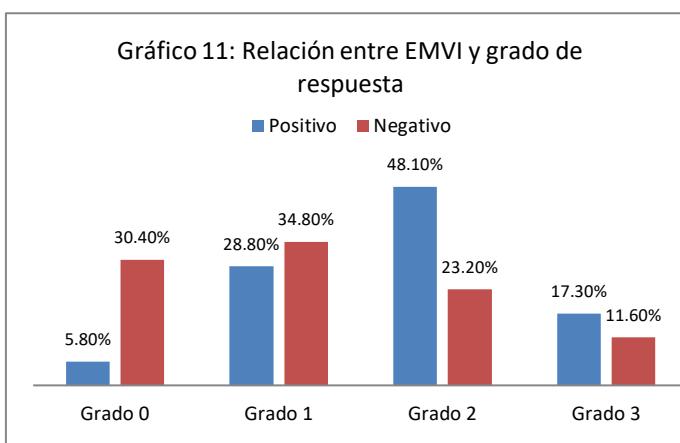
- ✓ Contraste de hipótesis entre las variables demográficas/radiológicas y el grado de respuesta histológico a la terapia neoadyuvante.

Tras realizar los test estadísticos apropiados, se obtuvieron los siguientes resultados. (**Tabla 1**)

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

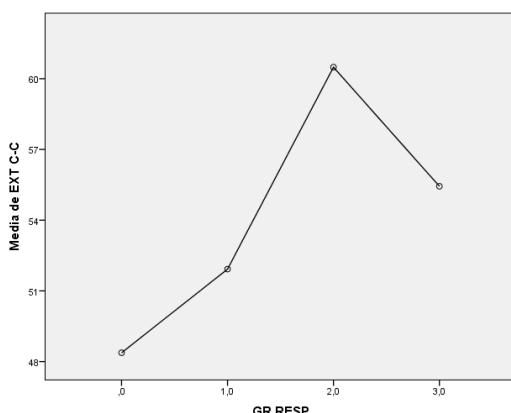
Así, se observa como las únicas variables demográfico-radiológicas que han mostrado una relación estadísticamente significativa con el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante son el EMVI y la extensión cráneo-caudal. (**Gráficos 11 y 12**)

La relación entre la edad y el grado de respuesta histológica no llegó a alcanzar la significación estadística propuesta en el trabajo. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran como la edad podría determinar de alguna manera una peor respuesta a la terapia neoadyuvante. (**Gráfico 13**)



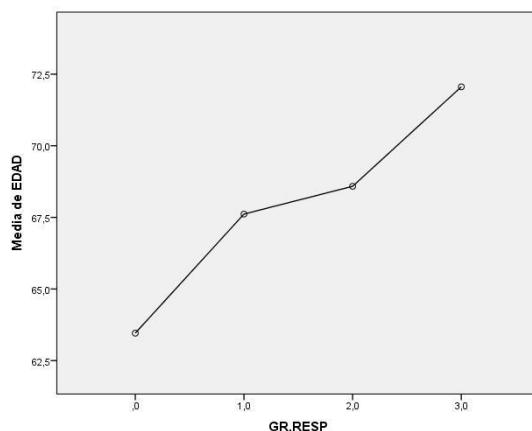
**Gráfico 11:** Relación entre el EMVI y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.

**Fuente:** Elaboración propia



**Gráfico 12:** Relación entre la extensión cráneo-caudal y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.

**Fuente:** Elaboración propia



**Gráfico 13:** Relación entre la edad y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia.

**Fuente:** Elaboración propia

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

Los resultados que se muestran fueron obtenidos tras realizar los test estadísticos apropiados. (**Tabla 2**)

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

Como se observa en la tabla, ninguna de las variables demográfico-radiológicas, alcanza una relación estadísticamente significativa y tampoco se observa que ninguna de estas variables esté cerca de alcanzarla.

## 5. DISCUSIÓN

El análisis de los resultados de este trabajo, muestra como la gran parte de los individuos incluidos en este estudio presentaron tumores por encima de un estadio T2 es decir, tumores que en la mayoría de los casos (94,1%) invadían la grasa mesorectal o llegaban incluso a presentar criterios de infiltración de la fascia mesorectal (45,9%). Además la gran mayoría (67,4%) también presentaron afectación ganglionar mesorectal.

La explicación a estos hallazgos, radica en la elección de uno de los criterios de exclusión utilizados para obtener la muestra el cual, hace referencia a la no presencia ni de un estudio histológico sobre el grado de respuesta a la terapia neoadyuvante ni de un estudio molecular del gen KRAS. Este criterio influye sobre las muestra por dos razones principales.

En primer lugar, como indican la mayoría de las guías internacionales, los pacientes que son sometidos a terapia neoadyuvante son aquellos que presentan tumores en un estadio T3, T4 o N+.<sup>9</sup> Por lo tanto, los pacientes no excluidos por haber sido sometidos a este tipo de terapia y tener un estudio sobre el grado de respuesta histológica padecerán tumores que afectaran en la mayoría de los casos a la grasa mesorectal, a la fascia o invadirán ganglios.

En segundo lugar, el estudio molecular del gen KRAS no se realizó de manera arbitraria sino que solo fue llevado a cabo en aquellos pacientes en los que se sospechaba la afectación metastásica a distancia. Esta circunstancia fue debida a que el estudio molecular del gen KRAS es una prueba cara y por lo tanto se realiza solo a aquellos pacientes que tienen posibilidades de beneficiarse de los nuevos fármacos anti-angiogénicos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con estudio molecular presentaba una enfermedad oncológica en un estadio avanzado, lo cual supuso una de las mayores limitaciones de este trabajo que por motivos económicos no se pudo superar.

Sin embargo, la influencia de esta limitación fue relativa ya que las variables radiológicas que se tuvieron en cuenta en este estudio hacían referencia a la estadificación local del tumor y no a la estadificación a distancia.

Además fueron muy pocos los casos en los que hubo afectación peritoneal (11,1%) o de los órganos adyacentes (10.4%) ya que en algunos de estos pacientes, la cirugía fue desestimada y por tanto no se encontraba disponible un estudio histológico de la tumoración en la historia clínica de los mismos.

Por otra parte, los resultados que hacían referencia al grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante y al estudio molecular del gen k-ras son acordes con los datos disponibles en la bibliografía en la que se estima que un 8-24% de los tumores alcanzan una respuesta completa a la terapia neoadyuvante<sup>41</sup> y de un 35-45% de los tumores colorectales presentan mutación en el gen k-ras<sup>39</sup>.

✓ **Contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.**

El contraste de hipótesis realizado es este trabajo entre las variables demográfico-radiológicas estudiadas y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia, refleja como el EMVI (invasión vascular extramural) y la extensión cráneo-caudal del tumor se encuentran relacionadas con el grado de respuesta histológica a la quimioterapia. Además, la edad como variable demográfica está cerca de alcanzar la significación estadística en este mismo sentido.

Yu et al, llevo a cabo un estudio retrospectivo similar, en el que concluyó al igual que nuestro trabajo que el EMVI positivo es un predictor de mala respuesta histológica a la terapia neoadyuvante<sup>35</sup>. Este dato va en la misma dirección que otros estudios que muestran la influencia negativa que tiene el EMVI positivo tanto histológico como radiológico en la supervivencia de los pacientes. Así, los individuos con EMVI positivo histológico tenían una supervivencia total (33% vs 84%)<sup>42</sup> y una supervivencia libre de enfermedad (64% vs 81%) significativamente peor a aquellos que tenían el EMVI histológico negativo<sup>43</sup>. El EMVI radiológico también ha demostrado ser un factor de mal pronóstico como se ha reflejado anteriormente en este trabajo ya que aquellos pacientes con EMVI radiológico positivo presentaban 3 veces más riesgo de desarrollar metástasis a distancia y una reducción de la supervivencia a 3 años, de 74% a 35% respecto a los pacientes con EMVI radiológico negativo<sup>26-27</sup>.

Por lo tanto, los pacientes con EMVI positivo radiológico parecen ser más resistentes a los regímenes de tratamiento convencionales. En este sentido algunos trabajos han estudiado la aplicación en este subgrupo de pacientes de nuevos regímenes terapéuticos los cuales, sugieren que empezar con un ciclo de quimioterapia de inducción podría mejorar la respuesta a una terapia neoadyuvante posterior<sup>44-45</sup>.

El estudio de Yu et al, también concluyó que los pacientes con cáncer de recto bajo (a menos de 5 cm del margen anal) tenían una mejor respuesta a la terapia neoadyuvante. Este hallazgo fue justificado por el hecho de que la porción baja del recto es menos móvil y por ello, la terapia neoadyuvante incide de manera más efectiva<sup>35</sup>. Sin embargo, la influencia de la localización del tumor rectal en el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia no fue reflejado en los resultados de nuestro estudio.

Respecto a la relación entre la extensión cráneo-caudal del tumor y el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia, el estudio de Yu et al, no encontró diferencias significativas en comparación con nuestro trabajo el cual, sí que mostró unos resultados que alcanzaban la significación estadística en este sentido. Es importante destacar que mientras el trabajo de Yu et al, solo tenía en cuenta si los tumores tenían una extensión cráneo-caudal mayor o menor a 5 cm, nuestro trabajo estudió esta variable como una variable cuantitativa, lo que pudo influir en los resultados obtenidos<sup>35</sup>. Independientemente de esta circunstancia lo cierto es que los tumores más grandes y voluminosos responden peor a la radioterapia, por lo tanto es lógico pensar que los tumores con más longitud cráneo-caudal sean peores respondedores porque en su mayoría tendrán un volumen mayor. En este sentido, algunos trabajos han investigado como la RM puede obtener datos volumétricos de los tumores para predecir el grado de respuesta. Así el estudio de Seirstad et al, profundiza sobre este campo concluyendo que el estudio volumétrico por RM puede predecir el grado de respuesta histológica, sobre todo si se utilizan los datos volumétricos obtenidos antes, durante y después de la neoadyuvancia<sup>46</sup>.

Por otra parte, cabe destacar que aunque nuestro trabajo no relaciona de forma significativa la edad con el grado de respuesta, parece que esta variable podía

tener alguna influencia sobre la misma. Sin embargo, el estudio llevado a cabo por Steinhagen et al, observó que no existían diferencias entre las distintas cohortes de edad y el grado de respuesta a la neoadyuvancia en el cáncer rectal.<sup>47</sup> De igual manera, el estudio de Yu et al, tampoco relacionó de forma significativa la edad con el grado de respuesta.<sup>35</sup>

En estos últimos años con el avance de la tecnología, se han realizado muchos trabajos sobre el papel que podría tener las técnicas de perfusión por RM para predecir el grado de respuesta. Existe la hipótesis de que los tumores bien perfundidos tienen una mejor respuesta a la radioterapia<sup>48</sup>, de esta manera muchos trabajos han estudiado la capacidad predictiva que tendría sobre el grado de respuesta el parámetro  $k^{trans}$  obtenido por RM de perfusión el cual, valora la permeabilidad capilar del tumor. Así, los estudios llevados a cabo por Lim et al y George et al encontraron que los tumores con un valor de  $k^{trans}$  alto antes del tratamiento, tenían una mejor respuesta respecto a los que tenían un  $k^{trans}$  bajo.<sup>49-50</sup> Sin embargo, otros estudios como los llevados a cabo por Vries et al y Kremser et al muestran resultados totalmente contrarios por los que no está claro el papel de la RM de perfusión como predictor de respuesta.<sup>51-52</sup>

El papel de la RM de difusión como predictora de respuesta también ha sido estudiado ya que se cree que los tumores con un ADC (coeficiente de difusión aparente) alto son peores respondedores. Esta circunstancia es debida a que los tumores con tejido necrótico tienen valores de ADC más altos y estos suelen responder peor a la neoadyuvancia. Los estudios llevados a cabo por Sun et al, Jung et al, Barbaro et al e Intven et al, confirman esta hipótesis ya que sus resultados muestran que los tumores con un ADC alto, responden peor.<sup>53-54-55-56</sup> Sin embargo, existen hasta tres estudios que no encuentran relación entre estas dos variables por lo que no se puede asegurar que el ADC sea un buen predictor del grado de respuesta.<sup>55-57-58</sup>

Ambas hipótesis, relacionadas con la RM de perfusión y la RM de difusión no han sido estudiadas en nuestro trabajo. Sin embargo se plantea realizar un análisis de las mismas en nuestros futuros trabajos.

Por lo tanto, aunque en nuestra experiencia el EMVI es un factor predictor de mala respuesta a la neoadyuvancia, hacen falta más estudios que profundicen

sobre la influencia de otras variables radiológicas como la extensión cráneo-caudal y demográficas y analíticas como la edad o el nivel sérico de CEA. Los estudio de perfusión y difusión por RM parecen aportar variables prometedoras para predecir el grado de respuesta. No obstante, los resultados obtenidos por dichas investigaciones son contradictorias y ninguna de estas nuevas variables ha demostrado tener una asociación lo suficientemente fuerte como para predecir con ciertas garantías el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.

✓ **Contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y el estudio molecular del gen KRAS**

Ninguna de las variables estudiadas en nuestro trabajo, se encontraba relacionada de forma significativa con el análisis molecular del gen KRAS. De forma semejante, el estudio llevado a cabo por Shin et al, estudió las mismas variables que nuestro trabajo no encontrando resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, este estudio si encontró resultados significativos con otras variables no tenidas en cuenta por nuestra investigación como son el N radiológico, el patrón de crecimiento polipoide, la longitud axial del tumor y la relación entre la longitud axial y la longitud cráneo-caudal.<sup>59</sup> La explicación a estos resultados radica en el hecho de que la mutación del gen KRAS se cree que está relacionada con el crecimiento vertical del tumor, de hecho existen algunos trabajos que constatan la baja tasa de mutaciones que tienen en el gen KRAS los tumores planos al compararlos con los tumores de crecimiento poliopideo.<sup>60-61</sup> Esta situación explicaría porque el patrón de crecimiento polipoide, la longitud axial y la relación entre la longitud axial y la longitud cráneo-caudal están significativamente relacionados con la mutación del gen KRAS en este estudio. Respecto a la N radiológica, los autores explican su relación porque los tumores que tienen el gen KRAS mutado suelen estar más avanzados.<sup>62-63</sup> Sin embargo, nuestro trabajo no encontró una relación estadísticamente significativa ni con la afectación ganglionar ni con los tumores que afectaran al peritoneo o a órganos adyacentes. No obstante, el número de pacientes que presentaban afectación peritoneal o de órganos adyacentes era

demasiado bajo y limitaba de alguna manera las conclusiones de nuestro estudio.

Otro estudio llevado a cabo por Hong et al, estudio la capacidad de la RM contrastada dinámica para predecir la mutación del gen KRAS. Se estudiaron la relación de ciertos parámetros radiológicos extraídos de la curva de intensidad-tiempo con la mutación del gen KRAS no encontrándose ninguna relación estadísticamente significativa entre ambos.<sup>64</sup>

Por tanto, aunque existe un estudio que relaciona los patrones de crecimiento polipoideo, la longitud axial y el N radiológico con el gen KRAS, no parece suficiente como para que alguna de estas variables radiológicas pueda ser usada para predecir con cierta seguridad la mutación de dicho gen.

## **6. CONCLUSIÓN**

El estudio inicial por RM en el cáncer rectal, puede aportar variables que ayuden a predecir el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia. El EMVI positivo y la extensión cráneo-caudal parecen determinar una mala respuesta a la misma. Sin embargo, no parece que las relaciones entre estas variables y el grado de respuesta sean lo suficientemente fuertes como para que se puedan utilizar como variables predictoras.

Por otra parte, este trabajo no encontró ninguna relación significativa entre las variables demográfico-radiológicas estudiadas y la mutación del gen k-ras.

## **7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las principales limitaciones del estudio tiene que ver con la disponibilidad del análisis molecular del gen k-ras. Como se ha mencionado anteriormente, este tipo de análisis es caro y solo se realizó en aquellos pacientes en los que se sospechaban metástasis a distancia y se podían beneficiar de los nuevos tratamientos anti-EGFR. Por ello, nuestra muestra presenta un importante sesgo.

No obstante, las variables radiológicas que se estudiaron, estaban relacionadas con la estadificación local y no con la estadificación a distancia, por lo que la influencia de este hecho en nuestro estudio no parece ser tan relevante. Además la muestra seleccionada para estudiar la relación entre las variables demográfico-radiológicas obtenidas por RM y la mutación del gen k-ras fue de tan solo 39 pacientes lo cual, afecta a la validez externa de nuestro estudio.

Por último, las variables radiológicas de nuestro trabajo fueron obtenidas de informes radiológicos elaborados por radiólogos expertos en digestivo. Sin embargo, fue imposible comparar esos informes con una reevaluación de los mismos por un radiólogo independiente lo cual, es recomendable en un estudio de estas características ya que aporta una mayor validez interna a nuestro trabajo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer al servicio de anatomía patológica del hospital Miguel Servet de Zaragoza, la ayuda proporcionada para la realización de este trabajo.

De igual manera, agradezco a mi familia el apoyo que me han mostrado durante la realización del mismo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 28/06/17]. Accesible en: <http://redecan.org/es/index.cfm>
2. Servicios Científicos-Técnicos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España (1992-2014), [último acceso el 28/06/17]. Accesible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
3. Tamas K, Walenkamp AME, de Vries EGE, van Vugt MATM, Beets-Tan RG, van Etten B, de Groot DJA, Hospers GAP. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treatment Reviews* 2015;41(8):671-9.
4. MacFarlane JK, Ryall MD, Herald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341(8843): 457-460.
5. Bennis M, Parc Y, Levfevre JH et al. Morbidity risk factors after low resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis: a retrospective series of 483 patients. *Ann Surg* 2012; 255(3):504-510.
6. Health and Social Care Information Centre. National Bowel Cancer Audit Report 2016. 2016. [último acceso el 29/06/17] Accesible en: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB22797/nati-clin-audi-bowe-canc-2016-rep-v2.pdf>.
7. Althumari AA, Gearhart SL. Local excision for early rectal cáncer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2015; 6(3):296-306.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1731-1740
9. Nielsen LB, Wille-Jorgensen P. National and international guidelines for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16(11):854-865
10. Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S et al. Colorectal cancer with synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(2):159-165
11. Costi R, Di Mauro D, Giordano P et al. Impact of palliative chemotherapy and surgery on management of stage IV incurable colorectal cáncer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(2):432-440

12. Dromain C, Caramella C, Dartigues P et al. Liver, lung and peritoneal metastases in colorectal cancers: Is the patients still curable? What should the radiologist know. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014; 95(5):513-523.
13. MERCURY study group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333 (7572):779
14. Xie H, Zhou X, Zhuo Z et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2014; 31(2):123-134.
15. Taylor FG, Quirke P, Herald RJ et al. Prospective magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014;32(1):34-43
16. Shihab OC, Heald RJ, Rullier E, et al. Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1207-11.
17. Battersby NJ, How P, Moran B et al. Prospective validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg* 2016; 263(4):751-60.
18. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M 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(7):2212-2223
19. Bipat S, Glas AS, Slors FJ 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(2): 773-783.
20. De Vargas Macciucca M, Casale A, Manganaro L et al. Rectal cillous tumours: MR features and correlation with TRUS in the preoperative evaluation. *Eur J Radiol* 2010; 73 (2): 329-333.
21. Beets-Tan RGH, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004; 232:335-46.
22. Merkel S, Mansmann U, Siassi M. The prognostic inhomogeneity in T3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 298-304.

23. Moreno CC, Sullivan SP, Mittal PK. MRI Evaluation of rectal cancer: Staging and Restaging. *Current Problems in Diagnostic Radiology* 2017; 46: 234-241.
24. Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc* 1989; 3(2):96-9.
25. 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):32-38
26. Heijnen LA, Lambregts DM, 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):3354-3360.
27. Lambregts DM, Maas M, Riedl 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):265-273.
28. Heijnen LA, Lambregts DM, Martens MH et al. Performance of gadofosveset-enhanced MRI for staging rectal cancer nodes: can the initial promising results be reproduced? *Eur Radiol* 2014; 24(2): 371-379
29. Lambregts DM, Beets GL, Maas M et al. Accuracy of Gadofosveset-enhanced MRI for Nodal Staging and Restaging in Rectal Cancer. *Ann Surg* 2011;253(3) 539-545
30. Messiou C, Chalmers AG, Boyle K et al. Pre-operative MR assessment of recurrent rectal cancer. *Br J Radiol* 2008; 81 (966):468-473
31. Georgiou PA, Tekkis PP, Constantinides VA et al. Diagnostic accuracy and value of magnetic resonance imaging (MRI) in planning exenterative pelvic surgery for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(1):72-81
32. Torkzad MR, Kamel I, Halappa VG et al. Magnetic resonance imaging of rectal and anal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2014; 22: 85-112
33. Yu SK, Chand M, Tait D et al. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2014; 50 (5): 920-7.
34. Li X, Zhang X, Sun Y, Tang L et al. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography and endoluminal ultrasound. *Medicine* 2016;95:44

35. Yu SK, Tait D, Chau I et al. MRI predictive factors for tumor response in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy – implications for induction chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(3):505-511
36. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Eng J Med* 2008; 358: 1160-74.
37. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutations status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-19.
38. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091-6.
39. Therkildsen TK, Bergmann T, Nilbert S. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2014; 53:7, 852-864.
40. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005; 47 (2):141-146.
41. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11,835-844.
42. Talbot TC, Ritchie S, Leighton MH et al. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980; 67: 439-442
43. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP et al. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61: 1018-1023.
44. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:668-674.
45. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: A phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 241-248.

46. Seierstad T, Hole KH, Grøholt KK et al. MRI volumetry for prediction of tumour response to neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Radiol.* 2015; 88(1051):20150097

47. Steinhagen E, Shia J, Reidel E et al. Response to neoadjuvant therapy in patients with early age-of-onset rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(1):58-63.

48. Zahra MA , Hollingsworth KG, Sala E et al. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2010; 8: 63–74.

49. Lim JS et al. Perfusion MRI for the prediction of treatment response after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur. Radiol.* 2012; 22: 1693–1700.

50. George ML et al. Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2001; 88, 1628–1636.

51. de Vries A et al. Monitoring of tumor microcirculation during fractionated radiation therapy in patients with rectal carcinoma: preliminary results and implications for therapy. *Radiology* 2000; 217, 385–391.

52. Kremser C, Trieb T, Rudisch A et al. Dynamic T(1) mapping predicts outcome of chemoradiation therapy in primary rectal carcinoma: sequence implementation and data analysis. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007; 26, 662–671.

53. Sun YS et al. Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology.* 2010; 254, 170–178.

54. Jung SH et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted 3 Tesla MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2012; 35, 110–116.

55. Barbaro B et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83, 594–599.

56. Intven M, Reerink O, Philippens ME. Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer: pathological response prediction after neo-adjuvant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2013; 189, 117–122.

57. Curvo-Semedo L 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.
58. Kim, S. H., Lee, J. Y., Lee, J. M., Han, J. K. & Choi, B. I. Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Eur. Radiol.* 2011; 21, 987–995.
59. Shin YR, Kim KA, Im S et al. Prediction of KRAS Mutation in Rectal Cancer Using MRI. *Anticancer Res.* 2016; 36(9):4799-804
60. Yamagata S, Muto T, Uchida Y et al. Polypoid growth and KRAS codon 12 mutation in colorectal cancer. *Cancer*. 1995; 75: 953-957.
61. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319: 525-532.
62. Sameer AS, Chowdhri NA, Abdullah S et al. Mutation pattern of KRAS gene in colorectal cancer patients of Kashmir: a report. *Indian journal of cancer*. 2009; 46: 219-225.
63. Thebo JS, Senagore AJ, Reinhold DS et al. Molecular staging of colorectal cancer: KRAS mutation analysis of lymph nodes upstages Dukes' B patients. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 155-159.
64. Hong HS, Kim SH, Park HJ et al. Correlations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with morphologic, angiogenic, and molecular prognostic factors in rectal cancer. 2013. *Yonsei Med J*; 54(1):123-30.

## ANEXO 1

### ESTUDIO ESTADÍSTICO

#### ✓ Estudio descriptivo de las variables cuantitativas.

Estadísticos

	EDAD	EXT C-C
N	135	134
Válido		
Perdidos	0	1
Media	67,852	56,67
Desviación estándar	10,9637	20,516
Mínimo	33,0	25
Máximo	91,0	180

Se verifica la normalidad de ambas variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	EDAD	EXT C-C
N	135	134
Parámetros normales <sup>a,b</sup>		
Media	67,852	56,67
Desviación estándar	10,9637	20,516
Máximas diferencias		
extremas		
Absoluta	,070	,137
Positivo	,046	,137
Negativo	-,070	-,082
Estadístico de prueba	,070	,137
Sig. asintótica (bilateral)	,195 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.

No se rechaza la hipótesis de normalidad para la edad (p-valor 0,195) pero sí se rechaza la normalidad para extensión (p-valor menor de 0,001).

Para la extensión vamos a calcular la mediana y el rango intercuartílico.

### Estadísticos

EXT C-C

N	Válido	134
	Perdidos	1
Mediana		54,50
Percentiles	25	43,00
	75	66,25

Rango intercuartílico = 66,25-43 = 23,25

### ✓ Estudio descriptivo de las variables cualitativas

#### Estadísticos

	SEXO	LOC.TUM	GR. MESO	FMR	ESF ANAL	INV PER	INV ORG	ENVI	G.MESO	G.EXTRA
N	Válido	135	135	135	135	135	135	135	135	135
	Perdidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moda		,0	1,0	1,0	,0	,0	,0	,0	1,0	,0

#### - Sexo

#### SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Hombre	91	67,4	67,4	67,4
	Mujer	44	32,6	32,6	100,0
Total		135	100,0	100,0	

#### - Localización tumoral

#### LOC.TUM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Bajo	34	25,2	25,2	25,2
	Medio	74	54,8	54,8	80,0
	Alto	27	20,0	20,0	100,0
Total		135	100,0	100,0	

- **Invasión de la grasa mesorectal**

**GR. MESO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	8	5,9	5,9	5,9
	Sí	127	94,1	94,1	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Invasión de la fascia mesorectal**

**FMR**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	73	54,1	54,1	54,1
	Sí	62	45,9	45,9	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Afectación del aparato esfinteriano**

**ESF ANAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	120	88,9	88,9	88,9
	Sí	15	11,1	11,1	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Invasión peritoneal**

**INV PER**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	120	88,9	88,9	88,9
	Sí	15	11,1	11,1	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Invasión de los órganos adyacentes**

**INV ORG**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	121	89,6	89,6	89,6
	Sí	14	10,4	10,4	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Invasión vascular extra-mural (EMVI)**

**ENVI**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	75	55,6	55,6	55,6
	Sí	60	44,4	44,4	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Invasión de los ganglios mesorectales**

**G.MESO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	44	32,6	32,6	32,6
	Sí	91	67,4	67,4	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Invasión de los ganglios extra-mesorectales**

**G.EXTRA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	106	78,5	78,5	78,5
	Sí	29	21,5	21,5	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

- **Grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante**

**GR.RESP**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	,0	24	19,8	19,8	19,8
	1,0	39	32,2	32,2	52,1
	2,0	41	33,9	33,9	86,0
	3,0	17	14,0	14,0	100,0
	Total	121	100,0	100,0	

- **Mutación del gen KRAS**

**K-RAS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	17	43,6	43,6	43,6
	Sí	22	56,4	56,4	100,0
	Total	39	100,0	100,0	

- ✓ Contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y el grado de respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.

- Sexo vs grado de respuesta

Hacemos una tabla de contingencia y un test de Chi cuadrado para verificar la independencia de ambas variables.

H0: independencia (no hay relación entre sexo y el grado de respuesta)

H1: dependencia (hay relación)

**SEXO\*GR.RESP tabulación cruzada**

			GR.RESP				Total
			,0	1,0	2,0	3,0	
SEXO	Hombre	Recuento	16	25	31	12	84
		% dentro de SEXO	19,0%	29,8%	36,9%	14,3%	100,0%
	Mujer	Recuento	8	14	10	5	37
		% dentro de SEXO	21,6%	37,8%	27,0%	13,5%	100,0%
Total		Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de SEXO	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,356 <sup>a</sup>	3	,716
Razón de verosimilitud	1,372	3	,712
Asociación lineal por lineal	,542	1	,462
N de casos válidos	121		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,20.

Dado que el p-valor es 0,716 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar H0, es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- Localización tumoral vs grado de respuesta

LOC.TUM\*GR.RESP tabulación cruzada

			GR.RESP				Total	
			,0	1,0	2,0	3,0		
LOC.TUM	Bajo	Reuento	7	9	12	3	31	
		% dentro de LOC.TUM	22,6%	29,0%	38,7%	9,7%	100,0%	
	Medio	Reuento	13	21	20	12	66	
		% dentro de LOC.TUM	19,7%	31,8%	30,3%	18,2%	100,0%	
	Alto	Reuento	4	9	9	2	24	
		% dentro de LOC.TUM	16,7%	37,5%	37,5%	8,3%	100,0%	
Total		Reuento	24	39	41	17	121	
		% dentro de LOC.TUM	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,886 <sup>a</sup>	6	,823
Razón de verosimilitud	2,957	6	,814
Asociación lineal por lineal	,018	1	,894
N de casos válidos	121		

a. 3 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,37.

Dado que el p-valor es 0,823 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar H<sub>0</sub>, es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de la grasa mesorectal vs grado de respuesta**

GR. MESO\*GR.RESP tabulación cruzada

		GR.RESP				Total	
		,0	1,0	2,0	3,0		
GR. MESO	No	Recuento	2	2	3	0	7
		% dentro de GR. MESO	28,6%	28,6%	42,9%	0,0%	100,0%
	Sí	Recuento	22	37	38	17	114
		% dentro de GR. MESO	19,3%	32,5%	33,3%	14,9%	100,0%
Total		Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de GR. MESO	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,537 <sup>a</sup>	3	,674
Razón de verosimilitud	2,475	3	,480
Asociación lineal por lineal	,621	1	,431
N de casos válidos	121		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,98.

Dado que el p-valor es 0,674 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de la fascia mesorectal vs grado de respuesta**

FMR\*GR.RESP tabulación cruzada

		GR.RESP				Total	
		,0	1,0	2,0	3,0		
FMR	No	Recuento	15	25	16	11	67
		% dentro de FMR	22,4%	37,3%	23,9%	16,4%	100,0%
	Sí	Recuento	9	14	25	6	54
		% dentro de FMR	16,7%	25,9%	46,3%	11,1%	100,0%
Total		Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de FMR	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	6,730 <sup>a</sup>	3	,081
Razón de verosimilitud	6,746	3	,080
Asociación lineal por lineal	,988	1	,320
N de casos válidos	121		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,59.

Dado que el p-valor es 0,081 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

#### - Afectación del aparato esfinteriano vs grado de respuesta

#### ESF ANAL\*GR.RESP tabulación cruzada

		GR.RESP				Total
		,0	1,0	2,0	3,0	
ESF ANAL	No	22	35	36	16	109
	% dentro de ESF ANAL	20,2%	32,1%	33,0%	14,7%	100,0%
	Sí	2	4	5	1	12
	% dentro de ESF ANAL	16,7%	33,3%	41,7%	8,3%	100,0%
Total	Recuento	24	39	41	17	121
	% dentro de ESF ANAL	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,620 <sup>a</sup>	3	,892
Razón de verosimilitud	,657	3	,883
Asociación lineal por lineal	,000	1	,985
N de casos válidos	121		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,69.

Dado que el p-valor es 0,892 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión del peritoneo vs grado de respuesta**

INV PER\*GR.RESP tabulación cruzada

INV PER	No	Recuento	GR.RESP				Total	
			,0	1,0	2,0	3,0		
INV PER	No	Recuento	21	35	36	17	109	
		% dentro de INV PER	19,3%	32,1%	33,0%	15,6%	100,0%	
INV PER	Sí	Recuento	3	4	5	0	12	
		% dentro de INV PER	25,0%	33,3%	41,7%	0,0%	100,0%	
Total		Recuento	24	39	41	17	121	
		% dentro de INV PER	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,294 <sup>a</sup>	3	,514
Razón de verosimilitud	3,946	3	,267
Asociación lineal por lineal	,931	1	,335
N de casos válidos	121		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,69.

Dado que el p-valor es 0,514 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de órganos adyacentes vs grado de respuesta**

INV.ORG\*GR.RESP tabulación cruzada

INV.ORG	No	Recuento	GR.RESP				Total
			,0	1,0	2,0	3,0	
INV.ORG	No	Recuento	23	36	34	17	110
		% dentro de INV.ORG	20,9%	32,7%	30,9%	15,5%	100,0%
Sí	No	Recuento	1	3	7	0	11
		% dentro de INV.ORG	9,1%	27,3%	63,6%	0,0%	100,0%
Total	Total	Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de INV.ORG	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5,657 <sup>a</sup>	3	,130
Razón de verosimilitud	6,778	3	,079
Asociación lineal por lineal	,200	1	,655
N de casos válidos	121		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,55.

Dado que el p-valor es 0,130 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables

- **EMVI vs grado de respuesta**

**ENVI\*GR.RESP tabulación cruzada**

		GR.RESP				Total	
		,0	1,0	2,0	3,0		
ENVI	No	Recuento	21	24	16	8	69
		% dentro de ENVI	30,4%	34,8%	23,2%	11,6%	100,0%
	Sí	Recuento	3	15	25	9	52
		% dentro de ENVI	5,8%	28,8%	48,1%	17,3%	100,0%
Total		Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de ENVI	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	15,529 <sup>a</sup>	3	,001
Razón de verosimilitud	16,936	3	,001
Asociación lineal por lineal	11,867	1	,001
N de casos válidos	121		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,31.

Dado que el p-valor menor a 0,001 (que es menor que 0,05) rechazamos  $H_0$ , es decir hay diferencias estadísticamente significativas y por lo tanto hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de ganglios mesorectales vs grado de respuesta**

**G.MESO\*GR.RESP tabulación cruzada**

		GR.RESP				Total	
		,0	1,0	2,0	3,0		
G.MESO	No	Recuento	9	14	12	3	38
		% dentro de G.MESO	23,7%	36,8%	31,6%	7,9%	100,0%
	Sí	Recuento	15	25	29	14	83
		% dentro de G.MESO	18,1%	30,1%	34,9%	16,9%	100,0%
Total		Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de G.MESO	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,360 <sup>a</sup>	3	,501
Razón de verosimilitud	2,506	3	,474
Asociación lineal por lineal	2,033	1	,154
N de casos válidos	121		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,34.

Dado que el p-valor es 0,501 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

#### - Invasión de ganglios extra-mesorectales vs grado de respuesta

#### G.EXTRA\*GR.RESP tabulación cruzada

		GR.RESP				Total	
		,0	1,0	2,0	3,0		
G.EXTRA	No	Recuento	17	33	31	14	95
		% dentro de G.EXTRA	17,9%	34,7%	32,6%	14,7%	100,0%
	Sí	Recuento	7	6	10	3	26
		% dentro de G.EXTRA	26,9%	23,1%	38,5%	11,5%	100,0%
Total		Recuento	24	39	41	17	121
		% dentro de G.EXTRA	19,8%	32,2%	33,9%	14,0%	100,0%

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,053 <sup>a</sup>	3	,561
Razón de verosimilitud	2,064	3	,559
Asociación lineal por lineal	,202	1	,653
N de casos válidos	121		

a. 1 casillas (12,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,65.

Dado que el p-valor es 0,561 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar H<sub>0</sub>, es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Edad y extensión cráneo-caudal vs grado de respuesta**

Para estudiar si la edad y la extensión cráneo-caudal (que son variables cuantitativas) tienen relación con el grado de respuesta histológica a la neoadyuvancia (que es categórica) hay que hacer el test de ANOVA.

Una de las condiciones del ANOVA es la normalidad de la variable a estudiar dentro de cada grupo (esto se puede obviar si tenemos más de 30 casos en cada grupo). Para verificar la normalidad utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para cada variable en cada grupo.

H<sub>0</sub>: normalidad

H<sub>1</sub>: no normalidad

- **Grado 0 de respuesta**

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra<sup>a</sup>

		EDAD	EXT C-C
N		24	24
Parámetros normales <sup>b,c</sup>	Media	63,458	48,38
	Desviación estándar	11,8431	9,925
Máximas diferencias extremas	Absoluta	,159	,112
	Positivo	,095	,092
	Negativo	-,159	-,112
Estadístico de prueba		,159	,112
Sig. asintótica (bilateral)		,118 <sup>d</sup>	,200 <sup>d,e</sup>

a. GR.RESP = ,0

b. La distribución de prueba es normal.

c. Se calcula a partir de datos.

d. Corrección de significación de Lilliefors.

e. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

- Grado 1 de respuesta

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra<sup>a</sup>

		EDAD	EXT C-C
N		39	39
Parámetros normales <sup>b,c</sup>	Media	67,615	51,92
	Desviación estándar	11,2311	16,451
Máximas diferencias extremas	Absoluta	,119	,162
	Positivo	,085	,162
	Negativo	-,119	-,095
Estadístico de prueba		,119	,162
Sig. asintótica (bilateral)		,175 <sup>d</sup>	,011 <sup>c</sup>

- a. GR.RESP = 1,0
- b. La distribución de prueba es normal.
- c. Se calcula a partir de datos.
- d. Corrección de significación de Lilliefors.

- Grado 2 de respuesta

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra<sup>a</sup>

		EDAD	EXT C-C
N		41	41
Parámetros normales <sup>b,c</sup>	Media	68,585	60,49
	Desviación estándar	8,5644	17,989
Máximas diferencias extremas	Absoluta	,072	,101
	Positivo	,072	,101
	Negativo	-,061	-,067
Estadístico de prueba		,072	,101
Sig. asintótica (bilateral)		,200 <sup>d,e</sup>	,200 <sup>d,e</sup>

- a. GR.RESP = 2,0
- b. La distribución de prueba es normal.
- c. Se calcula a partir de datos.
- d. Corrección de significación de Lilliefors.
- e. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

- Grado 3 de respuesta

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra<sup>a</sup>

		EDAD	EXT C-C
N		17	16
Parámetros normales <sup>b,c</sup>	Media	72,059	55,44
	Desviación estándar	12,5721	17,029
Máximas diferencias extremas	Absoluta	,084	,168
	Positivo	,083	,100
	Negativo	-,084	-,168
Estadístico de prueba		,084	,168
Sig. asintótica (bilateral)		,200 <sup>d,e</sup>	,200 <sup>d,e</sup>

- a. GR.RESP = 3,0
- b. La distribución de prueba es normal.
- c. Se calcula a partir de datos.
- d. Corrección de significación de Lilliefors.
- e. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

Para la edad los p-valores son mayores de 0,05 en todos los casos por lo que se puede utilizar el ANOVA. Para la extensión en el grupo 1 no da normalidad (p-valor 0,011) pero dado que tenemos más de 30 datos (39) podemos aplicar el ANOVA.

Aplicamos ANOVA para el contraste de hipótesis entre la edad y la extensión cráneo-caudal vs el grado de respuesta

**Descriptivos**

**EDAD**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
,0	24	63,458	11,8431	2,4175	58,457	68,459	33,0	82,0
1,0	39	67,615	11,2311	1,7984	63,975	71,256	40,0	83,0
2,0	41	68,585	8,5644	1,3375	65,882	71,289	51,0	85,0
3,0	17	72,059	12,5721	3,0492	65,595	78,523	44,0	91,0
Total	121	67,744	10,9045	,9913	65,781	69,707	33,0	91,0

### ANOVA

EDAD

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	786,976	3	262,325	2,277	,083
Dentro de grupos	13482,081	117	115,231		
Total	14269,058	120			

Dado que el p-valor es 0,083 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables

### Descriptivos

EXT C-C

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
,0	24	48,38	9,925	2,026	44,18	52,57	30	65
1,0	39	51,92	16,451	2,634	46,59	57,26	28	90
2,0	41	60,49	17,989	2,809	54,81	66,17	30	120
3,0	16	55,44	17,029	4,257	46,36	64,51	25	80
Total	120	54,61	16,523	1,508	51,62	57,59	25	120

### ANOVA

EXT C-C

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2642,016	3	880,672	3,423	,020
Dentro de grupos	29844,576	116	257,281		
Total	32486,592	119			

Dado que el p-valor menor a 0,02 (que es menor que 0,05) rechazamos  $H_0$ , es decir hay diferencias estadísticamente significativas y por lo tanto hay relación entre ambas variables.

✓ Contraste de hipótesis entre las variables demográfico-radiológicas y la presencia de mutación o no del gen KRAS

- Edad vs mutación del gen KRAS

Dado que lo queremos es estudiar si existen diferencias en una variable cuantitativa (edad) en dos grupos se utilizaría el test de la T de Student.

Para ello tendríamos que cumplir la condición de normalidad o tener más de 30 individuos (que no es nuestro caso). Por lo tanto, lo primero es analizar la normalidad de edad.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

K-RAS		EDAD	EXT C-C
No	N	17	17
	Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	67,941
		Desviación estándar	8,6781
	Máximas diferencias	Absoluta	,110
	extremas	Positivo	,082
		Negativo	-,110
	Estadístico de prueba		,110
	Sig. asintótica (bilateral)		,200 <sup>c,d</sup>
Sí	N	22	22
	Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	62,273
		Desviación estándar	13,5688
	Máximas diferencias	Absoluta	,154
	extremas	Positivo	,115
		Negativo	-,154
	Estadístico de prueba		,154
	Sig. asintótica (bilateral)		,192 <sup>c</sup>

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.
- d. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

La edad cumple la condición de normalidad en ambos grupos (p-valor 0,200 y 0,192).

Por lo tanto utilizaremos la T de Student.

### Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	6,255	,017	1,499	37	,142	5,6684	3,7806	-1,9917	13,3286
	No se asumen varianzas iguales			1,584	35,910	,122	5,6684	3,5775	-1,5877	12,9246

En las dos primeras columnas se comprueba si las varianzas de ambos grupos son iguales o distintas. La H<sub>0</sub> es igualdad (H<sub>1</sub> no igualdad). Se utiliza el test de la F de Snedecor y dado que el p-valor es 0,017 (menor de 0,05) se rechaza H<sub>0</sub>, es decir las varianzas son distintas.

El p-valor de la t de Student es 0,122 (mayor que 0,05) por lo tanto no se puede rechazar la H<sub>0</sub> que es igualdad de medias. En conclusión no hay diferencia en la edad en ambos grupos

#### - Extensión cráneo-caudal vs mutación del gen KRAS

La extensión cráneo-caudal cumple la condición de normalidad en el grupo KRAS NO (p-valor 0,200) y no cumple la condición de normalidad en el grupo KRAS SÍ (p-valor menor de 0,001). Por lo tanto utilizaremos un test no paramétrico (U de Mann-Whitney).

#### Estadísticas de grupo

	K-RAS	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EXT C-C	No	17	63,294	23,2534	5,6398
	Sí	22	68,864	30,8766	6,5829

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	EXT C-C
U de Mann-Whitney	164,500
W de Wilcoxon	317,500
Z	-,639
Sig. asintótica (bilateral)	,523
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,528 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: K-RAS

b. No corregido para empates.

Siendo H0 no hay diferencias el p-valor es 0,523 (mayor de 0,05) por lo que no se puede rechazar.

- **Sexo vs mutación del gen KRAS**

**SEXO\*K-RAS tabulación cruzada**

SEXO	Hombre	Recuento	K-RAS		Total
			No	Sí	
SEXO	Hombre	Recuento	11	13	24
		% dentro de SEXO	45,8%	54,2%	100,0%
SEXO	Mujer	Recuento	6	9	15
		% dentro de SEXO	40,0%	60,0%	100,0%
Total		Recuento	17	22	39
		% dentro de SEXO	43,6%	56,4%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,128 <sup>a</sup>	1	,721		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,001	1	,980		
Razón de verosimilitud	,128	1	,720		
Prueba exacta de Fisher				,753	,491
Asociación lineal por lineal	,124	1	,724		
N de casos válidos	39				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,54.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0,721 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables

- **Localización tumoral vs mutación del gen KRAS**

LOC.TUM\*K-RAS tabulación cruzada

LOC.TUM	Bajo	Recuento	K-RAS		Total	
			No	Sí		
LOC.TUM	Bajo	Recuento	5	7	12	
		% dentro de LOC.TUM	41,7%	58,3%	100,0%	
	Medio	Recuento	6	11	17	
		% dentro de LOC.TUM	35,3%	64,7%	100,0%	
	Alto	Recuento	6	4	10	
		% dentro de LOC.TUM	60,0%	40,0%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de LOC.TUM	43,6%	56,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GI	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,589 <sup>a</sup>	2	,452
Razón de verosimilitud	1,587	2	,452
Asociación lineal por lineal	,634	1	,426
N de casos válidos	39		

a. 1 casillas (16,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,36.

Dado que el p-valor es 0,452 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de la grasa mesorectal vs mutación del gen KRAS**

**Tabla cruzada**

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
GR. MESO	No	Recuento	0	1	1	
		% dentro de GR. MESO	0,0%	100,0%	100,0%	
	Sí	Recuento	17	21	38	
		% dentro de GR. MESO	44,7%	55,3%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de GR. MESO	43,6%	56,4%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,793 <sup>a</sup>	1	,373		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	1,165	1	,280		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,564
Asociación lineal por lineal	,773	1	,379		
N de casos válidos	39				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,44.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0,373 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de la fascia mesorectal vs mutación del gen KRAS**

**Tabla cruzada**

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
FMR	No	Recuento	6	9	15	
		% dentro de FMR	40,0%	60,0%	100,0%	
	Sí	Recuento	11	13	24	
		% dentro de FMR	45,8%	54,2%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de FMR	43,6%	56,4%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,128 <sup>a</sup>	1	,721		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,001	1	,980		
Razón de verosimilitud	,128	1	,720		
Prueba exacta de Fisher				,753	,491
Asociación lineal por lineal	,124	1	,724		
N de casos válidos	39				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,54.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0,721 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Afectación del aparato esfinteriano vs mutación del gen KRAS**

Tabla cruzada

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
ESF ANAL	No	Recuento	14	18	32	
		% dentro de ESF ANAL	43,8%	56,3%	100,0%	
	Sí	Recuento	3	4	7	
		% dentro de ESF ANAL	42,9%	57,1%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de ESF ANAL	43,6%	56,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 <sup>a</sup>	1	,966		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,002	1	,966		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,650
Asociación lineal por lineal	,002	1	,966		
N de casos válidos	39				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,05.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0, 966 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión del peritoneo vs mutación del gen KRAS**

**Tabla cruzada**

			K-RAS		Total
			No	Sí	
INV PER	No	Recuento	14	18	32
		% dentro de INV PER	43,8%	56,3%	100,0%
	Sí	Recuento	3	4	7
		% dentro de INV PER	42,9%	57,1%	100,0%
Total		Recuento	17	22	39
		% dentro de INV PER	43,6%	56,4%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 <sup>a</sup>	1	,966		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,002	1	,966		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,650
Asociación lineal por lineal	,002	1	,966		
N de casos válidos	39				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,05.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0, 966 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de órganos adyacentes vs mutación del gen KRAS**

**Tabla cruzada**

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
INV ORG	No	Recuento	13	18	31	
		% dentro de INV ORG	41,9%	58,1%	100,0%	
	Sí	Recuento	4	4	8	
		% dentro de INV ORG	50,0%	50,0%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de INV ORG	43,6%	56,4%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,168 <sup>a</sup>	1	,682		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	,992		
Razón de verosimilitud	,167	1	,683		
Prueba exacta de Fisher				,709	,492
Asociación lineal por lineal	,164	1	,686		
N de casos válidos	39				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,49.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0, 682 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar H<sub>0</sub>, es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de órganos adyacentes vs mutación del gen KRAS**

**Tabla cruzada**

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
ENVI	No	Recuento	5	11	16	
		% dentro de ENVI	31,3%	68,8%	100,0%	
	Sí	Recuento	12	11	23	
		% dentro de ENVI	52,2%	47,8%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de ENVI	43,6%	56,4%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,680 <sup>a</sup>	1	,195		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,937	1	,333		
Razón de verosimilitud	1,707	1	,191		
Prueba exacta de Fisher				,325	,167
Asociación lineal por lineal	1,637	1	,201		
N de casos válidos	39				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,97.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0,195 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar  $H_0$ , es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de los ganglios mesorectales vs mutación del gen KRAS**

Tabla cruzada

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
G.MESO	No	Recuento	3	7	10	
		% dentro de G.MESO	30,0%	70,0%	100,0%	
	Sí	Recuento	14	15	29	
		% dentro de G.MESO	48,3%	51,7%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de G.MESO	43,6%	56,4%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	1,010 <sup>a</sup>	1	,315		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,404	1	,525		
Razón de verosimilitud	1,037	1	,308		
Prueba exacta de Fisher				,464	,265
Asociación lineal por lineal	,984	1	,321		
N de casos válidos	39				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,36.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0, 315 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar H<sub>0</sub>, es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.

- **Invasión de los ganglios extra-mesorectales vs mutación del gen KRAS**

**Tabla cruzada**

			K-RAS		Total	
			No	Sí		
G.EXTRA	No	Recuento	14	18	32	
		% dentro de G.EXTRA	43,8%	56,3%	100,0%	
	Sí	Recuento	3	4	7	
		% dentro de G.EXTRA	42,9%	57,1%	100,0%	
Total		Recuento	17	22	39	
		% dentro de G.EXTRA	43,6%	56,4%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 <sup>a</sup>	1	,966		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,002	1	,966		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,650
Asociación lineal por lineal	,002	1	,966		
N de casos válidos	39				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,05.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Dado que el p-valor es 0, 966 (que es mayor que 0,05) no se puede rechazar H<sub>0</sub>, es decir no hay diferencias estadísticamente significativas y no hay relación entre ambas variables.