

CAPÍTULO 10

Efectos patológicos de la neoadyuvancia

El uso cada vez mayor de RT o QRT en el cáncer de recto ha creado nuevos desafíos para los patólogos, particularmente en la evaluación de los cambios morfológicos y la respuesta tumoral al tratamiento preoperatorio. Y ha abierto, además, un interrogante acerca del valor que estos hallazgos podrían implicar en el pronóstico. La neoadyuvancia, fundamentalmente los esquemas largos, pero también los esquemas cortos con espera larga, alteran la evaluación macroscópica y microscópica y la relevancia pronóstica de algunas características patológicas que eran bien reconocidas, como la estadificación TNM, el margen de resección circunferencial y la invasión linfática. Ya ha sido descrito que estos tratamientos tienen como consecuencia favorable un cambio en el estadio que puede llegar desde una leve respuesta, hasta la completa desaparición del tumor (RPC). Es así como se habla de regresión tumoral (reducción de la cantidad de tejido neoplásico, independientemente del tamaño de la masa), *downsizing* (disminución del tamaño del tumor, lo cual no significa cambio en el factor T), *downshifting* (disminución en el factor T o N, sin cambio en el estadio), *downstaging* (disminución en el estadio) o respuesta completa, ya sea clínica o patológica (RCC o RPC). Lo interesante es que estos cambios parecieran tener tanta o más implicancia pronóstica que la estadificación clínica inicial.

Efectos de la neoadyuvancia sobre el tumor primario y los ganglios mesorrectales

Un efecto habitual es que la neoadyuvancia suele disminuir significativamente el número de ganglios linfáticos recuperados. Esto podría causar la subestimación del estadio N en ausencia de una búsqueda rigurosa de ganglios linfáticos. Más aun, persiste la controversia sobre los márgenes distal y circunferencial óptimos.⁹⁰

Un estudio Investigó la distribución de células tumorales residuales (CCR) dentro de diferentes capas de la pared rectal en muestras quirúrgicas y el valor de las biopsias de la lesión rectal primaria después de la QRT.²⁵³ Se evaluaron 178 pacientes, 79 de los cuales recibieron una biopsia de la lesión primaria después de la QRT y antes de la cirugía. Se analizó la distribución de los CCR en las muestras quirúrgicas y la sensibilidad y especificidad de la biopsia para la respuesta patológica. De los 120 pacientes sin RPC, la tasa de detección de CCR en la mucosa, submucosa y muscular propia fue del 20 %, 36,7 %, 69,2 %, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de las biopsias de las fue del 12,9 % y del 94,1 %, respectivamente. Este estudio mostró que luego de QRT las células cancerosas residuales se encuentran principalmente en las capas más profundas, lo cual justifica el hecho de que la biopsia postneoadyuvancia no sea confiable.

TABLA 12: GRADOS DE REGRESIÓN TUMORAL

TRG	Definición
0	Sin regresión
1	< 25 % de la masa tumoral
2	25-50 % de la masa tumoral
3	> 50 % de la masa tumoral
4	Regresión total

TABLA 13: PORCENTAJE DE SOBREVIVENCIA DE ACUERDO AL TRG Y EL TNM

yp/TRG	% SLE 5 años	% SLE 10 años
T0	86	90
T1	95	95
T2	81	78
T3	65	66
T4	42	40
N0	85	84
N1	65	59
N2	18	28
TRG 4	86	90
TRG 2-3	75	74
TRG 0-1	63	63

69,2 %, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de las biopsias de las fue del 12,9 % y del 94,1 %, respectivamente. Este estudio mostró que luego de QRT las células cancerosas residuales se encuentran principalmente en las capas más profundas, lo cual justifica el hecho de que la biopsia postneoadyuvancia no sea confiable.

Efectos de la neoadyuvancia sobre los ganglios laterales (GL)

Un tema de máxima actualidad en el manejo del cáncer de recto está dado por el compromiso de los ganglios laterales, es decir los ganglios pelvianos extramesorrectales, ubicados en las cadenas ilíacas y la región obturatriz. Está claramente demostrada su existencia, al igual que su importancia pronóstica.^{96,156,230,231} También hay suficiente bibliografía que avala que la existencia de compromiso metastásico a este nivel no implica necesariamente in-

TABLA 14: RESUMEN COMPARATIVO DE LOS DIFERENTES SCORES DE REGRESIÓN TUMORAL

Grado	Ryan	Mandard	AJCC 2010	Rödel	Dworak
0	Respuesta completa.		Sin residuo tumoral.	Sin regresión.	Sin respuesta.
1	Respuesta casi completa.	Ausencia de tumor residual.	Células o grupos de células aisladas.	< 25 % de la masa tumoral.	Mínima respuesta (tumor dominante y fibrosis).
2	Respuesta parcial.	Escaso tumor en el tejido fibroso.	Tumor residual con respuesta desmoplásica.	25-50 % de la masa tumoral.	Respuesta moderada (cambios fibróticos dominantes).
3	Respuesta pobre.	Predominio fibroso con mayor cantidad de residuo tumoral.	Mínima evidencia de respuesta.	> 50 % de la masa tumoral.	Respuesta casi completa (fibrosis con mínimos restos tumorales).
4		Predominio tumoral sobre la fibrosis.		Regresión total.	Respuesta completa.
5		Sin cambios.			

curabilidad. Y, del mismo modo, se ha comprobado que la linfadenectomía lateral pelviana (LLP), ampliamente indicada por cirujanos japoneses, tiene un efecto positivo en los pacientes con tumores bajos localmente avanzados.^{51,62,97} Dado que la RT neoadyuvante incluye en el campo de radiación a las regiones laterales, se ha discutido si la LLP es necesaria o podría ser reemplazada por la neoadyuvancia. Con la evidencia publicada hasta el presente se pueden extraer algunas conclusiones al respecto:

- En primer lugar, la RT neoadyuvante es efectiva para erradicar los GL en una proporción importante de casos, pero cuando éstos tienen más de 7 mm de diámetro en la RMAR las recaídas son frecuentes. En este sentido, un estudio publicado en 2019 en JCO, mostró que las recaídas locales en la región lateral son significativamente más frecuentes cuando los GL son mayores a 7 mm (19,5 % vs. 4,9 %, $p=0,045$).¹⁶⁴
- Pero además, cuando se tomó a los pacientes tratados con QRT neoadyuvante se vio que, en aquellos con GL de más de 7 mm, el número de recaídas locales en la región lateral cayó del 19,5 % al 5,7 % cuando se agregó la LLP ($p=0,042$).

A la luz de estos resultados, se recomienda proceder a una LLP, independientemente de la respuesta, cuando se encuentran GL sospechosos de más de 7 mm de diámetro en la estadificación inicial. Todo lo descripto anteriormente hace que los patólogos desempeñen un papel sumamente importante en la atención del paciente con cáncer de recto postratamiento con neoadyuvancia y, por lo tanto, son actores principales en el EID. Esto implica desde

el manejo adecuado de las muestras macroscópicas, hasta la evaluación microscópica precisa de las características patológicas asociadas con el pronóstico de los pacientes.

Scores de respuesta a la neoadyuvancia

Se describieron diferentes *scores* para cuantificar el nivel de respuesta del tumor al tratamiento neoadyuvante. Estos *scores* evalúan el grado de regresión tumoral (tumor regression grade o TRG) a través del examen anatómopatológico el nivel de componente fibrótico y el porcentaje de células tumorales viables (Tabla 12).

También se ha analizado la correlación de estos *scores* con la sobrevida en el largo plazo y se ha demostrado que a mayor respuesta mayor es la sobrevida tanto a 5 como a 10 años (Tabla 13).^{58,110}

La tabla siguiente resume todos los *scores* de regresión tumoral descriptos (Tabla 14):

Estos scores también pueden ser utilizados para definir conductas luego de la cirugía, como por ejemplo la indicación de adyuvancia. Si bien no evalúan la enfermedad ganglionar, la correlación entre el grado de respuesta tumoral a la neoadyuvancia y el grado de respuesta de la enfermedad ganglionar, es una línea de investigación que podría tener alguna implicancia a través del uso de estos scores adaptados a las imágenes, con el fin de definir incluso estrategias quirúrgicas posteriores a la neoadyuvancia, como por ejemplo la indicación de una resección local.