



Neoadyuvancia en cáncer de recto

Protocolo de valoración
anatomopatológica de la respuesta

Trabajo de Fin de Grado (TFG)

Tutor: Javier Ortego Fernández de Retana

Departamento: Anatomía Patológica del H.C.U. Lozano Blesa

Alumna: M^a Teresa González Nicolás Trébol



Agradezco la colaboración del doctor Valencia, oncólogo radioterápico del HCU Lozano Blesa, por su labor en la selección de los pacientes del estudio y por poner a mi alcance los protocolos empleados en nuestro hospital para el tratamiento del cáncer de recto.



Índice de contenidos

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
• Anatomía	
• Cáncer de recto	
1. Epidemiología	
2. Etiología y fisiopatología	
3. Diagnóstico y estadificación	
4. Tratamiento	
✓ Estadio 0	
✓ Estadio I	
✓ Estadios II y III	
✓ Estadio IV	
3. Material y métodos.....	10
• Revisión bibliográfica	
• Grupo a estudio	
• Recogida de datos	
• Estadística	
4. Resultados.....	13
5. Discusión.....	18
6. Bibliografía.....	22

ANEXO I: Protocolo de recogida de datos

Resumen

Objetivo:

La valoración anatomopatológica de la respuesta tumoral a la quimiorradioterapia neoadyuvante.

Métodos:

Se seleccionaron retrospectivamente los pacientes del HCU Lozano Blesa que durante 2014 hubiesen sido diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III) y tratados con neoadyuvancia y cirugía. Se elaboró un protocolo de recogida de datos.

Resultados:

La muestra fue de 20 pacientes (85% varones) con una edad media de 62 años. Al diagnóstico 5% eran T2, un 90% T3 y un 5% T4, mientras que el 15% eran N0, el 35% N1 y el 50% N2. Tras la neoadyuvancia no había pacientes T4, se disminuyó un 15% el número de pacientes T3 y un 15% de pacientes pasaron a N0. El diámetro mayor disminuyó 29.9 mm de media. Se consiguió el *downstaging* en un 20% de los mismos lo que permitió hacer una resección abdominal baja en el 80%.

Las variables se analizaron con el Test Exacto de Fisher concluyendo así que la T al diagnóstico está en relación con el grado de regresión tumoral (TRG) ($p=0.0022$) y con la respuesta linfoganglionar ($p=0.003$).

Por otro lado, la afectación mesorrectal con la disminución y la regresión anatomopatológica de la N ($p=0.041$ y $p=0.0007$ respectivamente).

Conclusión:

La neoadyuvancia ha supuesto un punto de inflexión en el tratamiento, ya que permite realizar un mayor porcentaje de resecciones totales (R0) lo que ha supuesto un mayor control locorregional reflejado en el aumento del tiempo de supervivencia libre de enfermedad. Así como, técnicas quirúrgicas más conservadoras con el aparato esfinteriano que mejoran la calidad de vida del paciente.

Por ello las nuevas líneas de investigación persiguen el control de factores que mejoren la respuesta a la neoadyuvancia, como la buena situación inmune previa a tratamiento del paciente que contribuye a una correcta reacción inflamatoria a nivel local.

Palabras clave:

Rectal cáncer Neoadjuvant treatment Histological Response Prognose

Abstract

Objective:

To assess the anatomopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy treatment.

Methods:

Patients from HCU Lozano Blesa who had been diagnosed of locally advanced rectal cancer (stages II and III) over 2014 and had been treated with preoperative chemoradiotherapy and therapeutic surgery were retrospectively identified. We developed the protocol to collect data.

Results:

Sample was constituted by 20 patients (85% Men) with 62 years old on average. Previously, patients were diagnosed with TNM score (T2 5%, T3 90%, T4 5%, N0 15%, N1 35% and N2 50%). After the neoadjuvant treatment there were not patients T4, T3 patients decreased in 15% and 15% of patients became in N0 stage. The largest diameter was reduced in 29.9 mm on average. 20% of patients achieved downstaging, therefore, 80% of low abdominal resection could be performed.

Variables were analyzed with Fisher Exact Test, preneoadjuvant treatment T is related with tumor regression grade (TRG) ($p=0.0022$) and with lymph-nodal response ($p=0.003$).

Mesorectal involvement was associated with nodal response and regression grade ($p=0.041$ and $p=0.0007$ respectively)

Conclusion:

Neoadjuvant therapy had been the inflection point in rectal cancer management, because of it allows higher percentage of complete resection (R0) what enable greater locoregional control of the disease. The free time of survival increases and conserving surgery (with sphincter complex) were able to be performed which improves patient's life.

So new fields of investigation chase the control of features which improves neoadjuvant response, like appropriate previous immune status to generate correctly local inflammation reaction.

Clue Words:

Rectal cancer Neoadjuvant treatment Histological Response Prognose

Introducción

Anatomía del recto

El recto deriva del techo endodérmico del saco vitelino, concretamente del pliegue caudal. Finalmente se fusiona a nivel de la línea pectínea con el proctodeo (derivado ectodérmico).

Aunque el recto se considera parte constituyente del intestino grueso hay una transición estructural a unos 12-15 cm de la línea dentada en la que las tenias cólicas del intestino grueso pasan a constituir la muscular longitudinal continua del recto, además desaparecen las haustras y los apéndices.

En su parte anterolateral está cubierto por peritoneo hasta 7-8 cm del margen anal, aquí se encuentra la reflexión peritoneal que forma el saco de Douglas.

Sin embargo en su parte posterior no está peritonizado, en este punto está cubierto e íntimamente ligado al mesorrecto. Esta estructura presenta una rica vascularización sanguínea y linfática, y está recubierta en su parte externa por la fascia mesorrectal que se apone sobre la fascia presacra en su parte posterior.

Por su implicación, como veremos más adelante, en el tratamiento del cáncer de recto, es de vital importancia extirpar el mesorrecto en su totalidad, ya que, de la calidad de esta escisión dependerá la probabilidad de recidiva.

En su gran mayoría el recto está irrigado por la arteria rectal (hemorroidal) superior, rama de la arteria mesentérica superior, por lo que su drenaje venoso se realiza en vena porta.

Por el contrario, la porción distal está irrigada por las arterias rectales (hemorroidales) media e inferior, ramas de la iliaca interna y drenan en venas ilíacas a cava inferior.

Los linfáticos se ramifican en paralelo a las arterias y se agrupan en 3 niveles: paracólicos (en la pared), intermedios y los primarios (en torno a la arteria mesentérica inferior y cadena paraaórtica).

[18] [23]

Cáncer de recto

1.- Epidemiología

Es difícil determinar la incidencia real de cáncer de recto, ya que en los estudios epidemiológicos se valora de forma global la incidencia de cáncer de colon y recto. Se estima que se localiza en recto en un 40% de los casos ^[20].

El cáncer colorrectal es la tercera causa en frecuencia de muerte por cáncer en nuestro medio. La incidencia es similar en hombres y mujeres, es la segunda neoplasia más frecuente en ambos, tras el cáncer de pulmón y el de mama respectivamente ^[1]

2.- Etiología y fisiopatología

Para explicar la etiopatología del carcinoma de recto, Fearon y Vogelstein en 1990 propusieron un modelo de carcinogénesis, sobre el que se ha investigado mucho hasta la actualidad ^[5].

Principalmente consiste en una serie de mutaciones en genes supresores (APC, p53), en protooncogenes (c-myc, el K-Ras) y en genes que codifican proteínas encargadas de la reparación del DNA (genes MMR).

Esto inicia la secuencia que va desde el epitelio normal, hasta aparición de focos de displasia, o adenomas que progresan de tamaño y grado de displasia hasta llegar a ser carcinoma in situ, que cuando invade la membrana basal ya es denominado carcinoma invasor.

Tipos:

- Cáncer hereditario
 - Polipósico (Poliposis adenomatosa familiar, poliposis hamartomatosas)
 - No Polipósico (Síndrome de Lynch)
- Cáncer familiar
- Cáncer esporádico

Se postulan dos modelos diferentes de carcinogénesis (se muestran en tabla-1)

1. Vía de la inestabilidad cromosómica:

Mutaciones en protooncogenes y genes supresores.

Esto explicaría el cáncer familiar en la que dichas mutaciones serían heredadas con un patrón concreto (recesivo o dominante), generalmente el cáncer aparece de manera precoz y en función de su localización tendrán un fenotipo peculiar y/u otras neoplasias.

También el cáncer esporádico, en el que puede que exista cierta predisposición familiar, pero la mutación se produce de *ново* en el individuo.

2. Vía de la inestabilidad de microsátélites:

Mutaciones en genes reparadores del DNA (los más frecuentes son: MLH1, MSH2, MSH3 y MSH6).

Se relaciona en un 95% con el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal familiar no polipósico) y en un 15% con el cáncer esporádico.

Los subtipos de adenocarcinoma mucinoso, microacinar y de células en anillo de sello se encuentran íntimamente ligados a las mutaciones que provocan inestabilidad en los satélites ^[1].

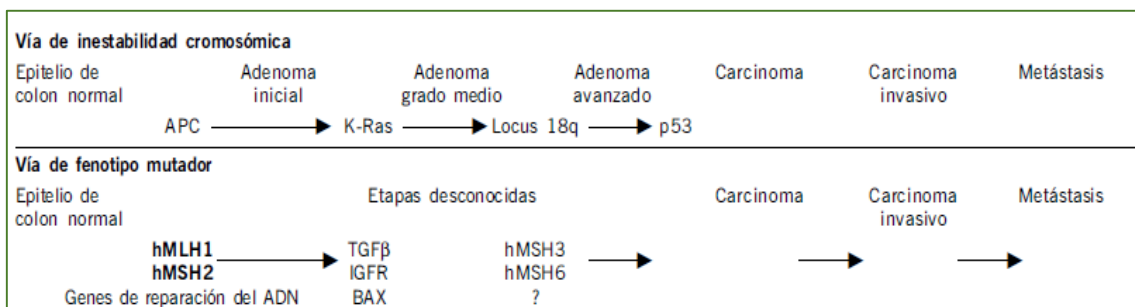


Tabla-1: Modelo de carcinogénesis en cáncer de recto ^[5].

[1][5][23]

3.- Diagnóstico y estadificación

La clínica del cáncer colorrectal es muy inespecífica; generalmente debuta con rectorragia y cambios en el ritmo deposicional. Es infrecuente que se manifieste con obstrucción o perforación.

Actualmente, se realiza un cribado mediante la detección de sangre oculta en heces, a partir de los 55 años (se hace en edades más tempranas en casos de cáncer hereditario o si hay familiares de primer grado diagnosticados de cáncer colorrectal antes de los 50 años).

Si es positiva, se realiza una fibrocolonoscopia hasta región ileocecal, con toma de biopsia. En ocasiones, en tumores de localización baja es posible palparlos mediante el tacto rectal.

La biopsia es diagnóstica, y nos permite determinar el tipo y subtipo histológicos. El 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas. Existen varios subtipos:

- Adenocarcinoma convencional
- Microacinar o cribiforme
- Mucinoso, en el que más del 50% de la lesión es mucosecretora.
- Medular
- De células en anillo de sello

Con la biopsia, también se determina el grado de malignidad histológica (Tabla-2). En personas con antecedentes familiares de síndrome de Lynch o en edades tempranas con subtipo mucinoso, es necesario investigar la existencia de inestabilidad de microsatélites.

Grado	
Bajo	Bien diferenciado (>95% del tumor forma glándulas)
Moderado	Moderadamente diferenciado (Entre el 50-95% forma glándulas)
Alto	Pobremente diferenciado (<50% del tumor forma glándulas)

Tabla-2: Grados de diferenciación

En nuestro protocolo de recogida de datos también valoramos la respuesta inflamatoria intratumoral (Tabla-3), ya que es un factor pronóstico de buena respuesta al tratamiento ^[19].

Respuesta celular	
Nula	0 Linfocitos por campo de 400 aumentos
Media o moderada	1-3 Linfocitos por campo de 400 aumentos
Marcada	>3 Linfocitos por campo de 400 aumentos

Tabla-3: Respuesta celular (College of American Pathologists) ^[8]

Una vez diagnosticado el carcinoma, es preciso realizar un estudio locorregional y a distancia, para estadificarlo (Tabla-4 y 5) y planificar el tratamiento.

Para el estudio a distancia se recomienda el TAC toraco-abdominal, ya que metastatiza fundamentalmente en pulmón e hígado.

Para la estadificación locorregional del cáncer de recto se recomienda, por su sensibilidad y especificidad, la resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica o la ecoendoscopia transrectal ^[1].

T	
Tx	No es posible valorar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor atraviesa la muscular propia e invade la estructuras perirrectales
T4	Tumor penetra en el peritoneo visceral o invade por contigüidad otros órganos y estructuras

N	
Nx	No es posible valorar la afectación linfoganglionar
N0	No hay metástasis linfoganglionares
N1	Metástasis linfoganglionares: a. 1 b. 2-3
N2	Metástasis linfoganglionares: a. 4-6 b. >7 c. Microsatélites en subserosa o tejido perirrectal

M	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Tabla- 4: Estadio TNM de AJCC/UICC

Actualmente la RMN es el mejor método para valorar la afectación del margen tumoral que junto con la profundidad tumoral (T) y el grado de afectación linfoganglionar (N) es uno de los principales determinantes de la indicación de tratamiento neoadyuvante ^{[4] [6] [9] [11] [16]}.

Sin embargo, para su localización exacta y cuantificación de diámetros se recomienda el uso de un proctosigmoidoscopio rígido porque deflexiona el recto y estima medidas con más precisión ^[23].

Estadio de la AJCC/ UICC	T	N	M	Clasificación de Dukes
0	Tis	N0	M0	
I	T1			A
	T2			B1
II	T3			B2
	T4			
III	T1, T2	N1 o N2		C1
	T3, T4			C2
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D

Tabla-5: Estadios cáncer colorrectal (los dos principales sistemas de estadificación son el TNM de la AJCC/UICC y la clasificación Dukes).

4.- Tratamiento

Historia

La cirugía del cáncer de recto ha tenido un importante desarrollo en las últimas décadas.

En sus inicios, el cáncer colorrectal era tratado únicamente con cirugía, presentando tasas de recidiva local del 25-40% ^[6]. Bill Heald et al introdujeron la escisión mesorrectal total en la técnica quirúrgica, lográndose una disminución en la recidiva local hasta ser menor del 10% ^[17].

Pero no es hasta 1977 cuando se inician los primeros ensayos clínicos aleatorizados en los que se demostró un aumento en el tiempo libre de la enfermedad en el grupo de pacientes con cáncer colorrectal al que se le había administrado adyuvancia tras la cirugía, frente al grupo al que se le realizaba cirugía de forma aislada ^[21]

En 1990 el Instituto Nacional De La Salud de EEUU instituyó la quimiorradioterapia como estándar terapéutico en pacientes con cáncer colorrectal en estadios II y III ^{[2] [17]}.

En 2004 Sauer et al. en un estudio multicéntrico y aleatorizado demostraron un aumento significativo en el tiempo libre de enfermedad con neoadyuvancia (quimiorradioterapia) frente a cirugía aislada (P= 0.006) con menor toxicidad asociada que la adyuvancia tras la cirugía (p= 0.01) ^[17].

En 2005 se instauró la terapia neoadyuvante (radioquimioterapia) con cirugía radical (escisión mesorrectal total) como tratamiento de elección en el cáncer de recto localmente avanzado, tal y como la conocemos hoy en día ^[20].

Tratamiento

Estadio 0

En el caso de tumores T1N0M0 que no superan un 40% de la circunferencia, miden menos de 4 cm de diámetro máximo y se encuentran a menos de 10 cm de la línea dentada y además son de bajo grado, se plantea una cirugía de resección local o MET (microcirugía endoscópica transanal).

Se comprueba la negatividad de los márgenes, teniendo que ampliarlos en caso contrario. En caso de recidiva pasan a manejarse como los del grupo siguiente ^{[10] [17]}.

Estadio I

Los T2N0M0 son tributarios de la resección quirúrgica con escisión mesorrectal total (EMT) siempre que sea posible. La exéresis total del mesorrecto ha disminuido las recidivas del 30 al 5-8% ^[1].

Estadios II y III

A partir de T2 y/o con N1-2 y M0 se plantea la realización de tratamiento neoadyuvante.

La neoadyuvancia puede administrarse si el paciente presenta un buen estado general (ECOG= 0-2), función esfinteriana íntegra y ausencia de patología renal, hepática o hematológica grave^[10]. Así, se logra reducir su tamaño para que sea resecable y permita una cirugía más conservadora.

El protocolo de neoadyuvancia seguido en el Hospital Clínico Universitario (HCU) consistía en:

- La administración de 5-Fluorouracilo (es el citostático más empleado) con el esquema de ciclos individualizado según las características del paciente)
- Radioterapia: dos modalidades, ciclo largo 50.4 Gy fraccionados en 3 dosis de 180 cGy y el ciclo corto que consistía en dosis de 25 Gy fraccionados en 5 dosis administradas a lo largo de una semana.

El ciclo corto se usa en los pacientes con comorbilidad, en los que no es aconsejable el empleo de quimioterapia.

El tratamiento con radioterapia se prefiere realizar en la neoadyuvancia preoperatoria, ya que presenta mayor eficacia biológica y se irradia menor volumen de intestino delgado, con la consecuente reducción del riesgo de enteritis residual.

Se planean cuidadosamente los volúmenes a irradiar (volumen total y sobreimpresión al lecho tumoral) y restricción de la radiación a los órganos críticos, intestino delgado en nuestro caso.

Pese a que son tratamientos prequirúrgicos, se intenta evitar su administración simultánea porque se potencia la toxicidad.

Las principales complicaciones son:

- ✓ **Agudas:** manifestaciones intestinales (diarrea, proctitis), urinarias (disuria, hematuria) y hematológicas en forma de citopenias.
- ✓ **Crónicas** (establecidas a los 90 días de la intervención): la enteritis crónica y adherencias que pueden ocasionar obstrucción intestinal.

La cirugía laparoscópica es de elección, debido a que se asocia con menor morbilidad postoperatoria con iguales resultados en términos de supervivencia y recidiva.

Siempre se intenta realizar una resección abdominal baja, pero en tumores a menos de 2 cm, debido a los márgenes de seguridad que es preciso mantener, el tratamiento es la amputación abdomino-perineal

Siempre se administra quimioterapia adyuvante tras la intervención.

Estadio IV (con metástasis únicamente en hígado y que cumplan criterios de resecabilidad)

En estadio IV el tratamiento es quimioterapia y/o radioterapia en dosis paliativas.

Con la excepción de la existencia de un T3, T4 o Tx N+ con metástasis en localización hepática que cumplieran criterios de resecabilidad ^{[1] [10]}:

1. Lesiones unilobares* únicas o múltiples (preferiblemente menos de 3 y con diámetro menor a 10 cm) que puedan extirparse mediante resecciones quirúrgicas típicas o atípicas, manteniendo margen libre (>5mm).
2. Volumen postquirúrgico de parénquima hepático suficiente (>35% en hígado sano o >50% en presencia de hepatopatía), para su valoración es necesario realizar siempre una volumetría del futuro remanente.
3. Ausencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones
4. Ausencia de contraindicaciones para una cirugía mayor (ASA I-II)

Se administra neoadyuvancia, se opera en un primer tiempo el tumor primario y 6-8 semanas más tarde las metástasis.

*Ocasionalmente se puede resecar un número variable de lesiones pequeñas en el lóbulo contralateral, aunque esto ensombrece el pronóstico.



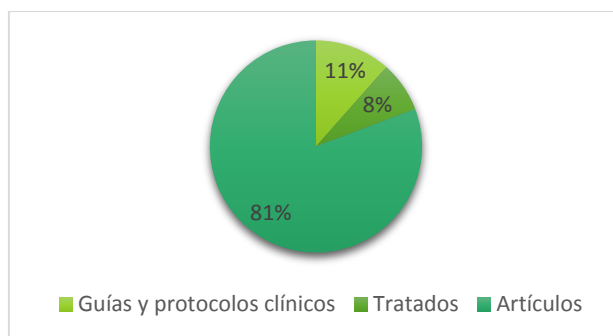
Material y métodos

Revisión bibliográfica

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica del tema en PUBMED, con los siguientes criterios de búsqueda:

- (Prognosis) AND ((neoadjuvant treatment) AND rectal cáncer AND free full text[sb])
con la cual se encontraron 322 artículos de los cuales 21 fueron revisados.
- (((Prognosis) AND ((neoadjuvant treatment) AND rectal cancer AND free full text[sb])))
AND histological con la cual se encontraron 20 artículos y se revisaron 4.

Además, se realizó la consulta de dos tratados de anatomía y cirugía, los protocolos de neoadyuvancia en cáncer colorrectal de las guías de la SEOM (Sociedad española de oncología médica) y del protocolo de cáncer colorrectal del CAP (*College of American Pathologists*).



El 70% de los artículos revisados era de los últimos 5 años, de los cuales un 23% fueron publicados en el año 2014.

Grupo a estudio

Se seleccionaron, de manera retrospectiva, los pacientes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa diagnosticados durante el año 2014, de cáncer colorrectal localmente avanzado, tributarios de neoadyuvancia para realizar una cirugía con intención radical y curativa.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- ✓ Pacientes diagnosticados en 2014 de cáncer de recto localmente avanzado en estadios II y III (T3-T4 y/o afectación ganglionar sin metástasis a distancia), que hubiesen recibido neoadyuvancia (radioterapia y/o quimioterapia) previa a la cirugía (electiva).
- ✓ Se incluyeron también pacientes con metástasis a distancia (M1), sólo en el caso de que estas fuesen hepáticas y cumplieran criterios de resecabilidad.

Los criterios de exclusión contemplados en el estudio fueron:

- ✓ Recidiva de cáncer colorrectal previamente diagnosticado.
- ✓ Pacientes que precisaran cirugía urgente
- ✓ Pacientes diagnosticados de enfermedad diseminada (metástasis en otras localizaciones o hepáticas no resecables) tributarios únicamente de terapia paliativa

Recogida de datos

Para la recogida de datos se elaboró una plantilla (ANEXO 1) estructurada en tres partes:

1. Protocolo diagnóstico

En él se recopilaban datos referentes a la morfología del tumor y al estudio de extensión locorregional y a distancia.

Cómo mínimo, se había realizado en los pacientes una fibrocolonoscopia, una biopsia, una tomografía computarizada con contraste (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) para el diagnóstico y estadificación por imagen. Si bien, en algunos casos, se había realizado de forma suplementaria una ecoendoscopia transrectal.

También quedan reflejados otros datos extraídos de la biopsia diagnóstica, como tipo y subtipo tumoral, grado y respuesta inflamatoria.

2. Protocolo terapéutico

En él se recogen las manifestaciones clínicas del tumor, se detalla el tipo de quimioterapia y las dosis de radioterapia neoadyuvante.

También se especifica el tipo de intervención realizada y la calidad de la escisión mesorrectal.

3. Valoración anatomopatológica de la pieza quirúrgica (ypTNM) y su respuesta a la neoadyuvancia.

Las respuesta local tumoral se evalúa con el grado de regresión tumoral (TRG) según los criterios de Taylor F et al ^[23] modificados para simplificar las variables (Tabla-7)

1	Respuesta completa (0% de masa tumoral)
2	Respuesta parcial (<50% de masa tumoral)
3	Respuesta pobre (≥50% de masa tumoral)
4	Ausencia de respuesta (100% de la masa tumoral)

Tabla-7 : criterios de Taylor F et al ^[22] modificados

Para valorar la respuesta regional linfoganglionar se siguió el Sistema Miller and Payne^[17] utilizado en 2003 inicialmente para valorar la regresión linfoganglionar tras neoadyuvancia en cáncer de mama (Tabla-8). Dada la importancia pronóstica que tiene la N, se decidió aplicar este sistema a los ganglios de recto.

A	N=0 sin cambios atribuibles a la radioterapia
B	N≠0 sin cambios atribuibles a la radioterapia
C	N≠0 con cambios atribuibles a la radioterapia
D	N=0 con cambios atribuibles a la radioterapia

Tabla 8: Sistema Miller and Payne^[15]

Los datos fueron obtenidos de la plataforma de gestión e información anatomopatológica *Patwin* y de la intranet del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Las preparaciones tanto de la biopsia inicial como del estudio de la pieza quirúrgica fueron revisadas en su totalidad por el mismo anatomopatólogo, asegurándose así, uniformidad de criterio.

Estadística

El análisis estadístico se realizó con el programa Excel (Microsoft Office Excel 2007). Las variables cualitativas fueron analizadas con el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas continuas con la correlación de Spearman.

Resultados

Inicialmente, la muestra fue de 31 pacientes, sin embargo 11 de ellos fueron excluidos por no cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ En el estudio de extensión, a 5 de ellos se les diagnosticó de enfermedad metastásica.
- ✓ Por su gran comorbilidad y el tamaño del tumor, en 2 pacientes únicamente de planteó radioterapia adyuvante.
- ✓ En 2 casos se trataba de una recidiva de un cáncer rectal previo.
- ✓ En 1 de ellos, ileostomizado previamente por enfermedad inflamatoria intestinal, el tumor primario se alojaba en el muñón rectal.

El grupo de estudio ha quedado formado por 20 pacientes (15% mujeres, 85% varones) con una edad media de 62.25 años.

Debut de la enfermedad

El síntoma más frecuente de manifestación primaria de la neoplasia fue la rectorragia, seguida de alteraciones en el ritmo deposicional y por último de la presencia de tenesmo (Gráfico 1).

Subtipo de adenocarcinoma y grado

El 100% de las neoplasias eran de tipo adenocarcinoma de las cuales un 60% correspondía al subtipo adenocarcinoma clásico en su totalidad, un 35% presentaba focos de subtipo clásico y focos con patrón microacinar o cribiforme y un 5% de subtipo medular (Gráfico 2).

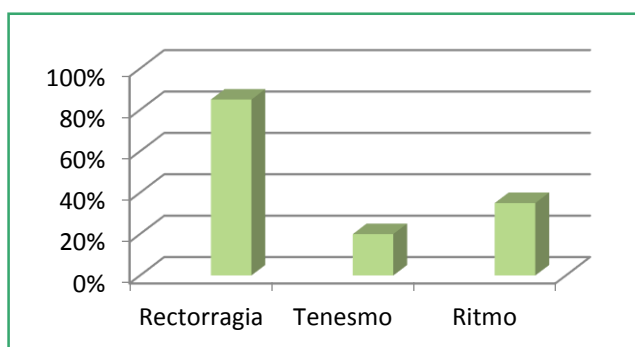


Gráfico-1

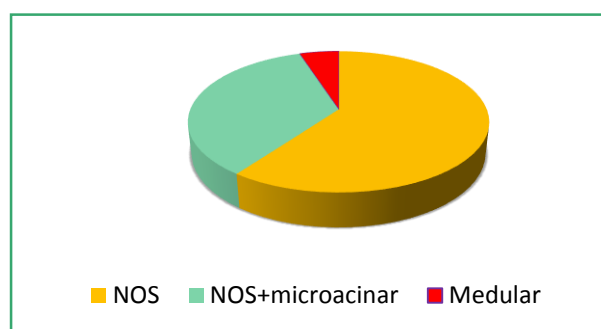


Gráfico-2

El 40% de los tumores era de alto grado, un 45% tenían un grado moderado de diferenciación y un 15% eran de bajo grado.

No se ha demostrado asociación significativa entre el grado y la estadificación de la T y la N con las pruebas de imagen (RMN T y RMN N), ni con la disminución de las mismas tras la neoadyuvancia (ypT, ypN, ypTRG y escala Miller and Payne).

Neoadyuvancia

El 85% de los pacientes recibió radioterapia y quimioterapia y un 15% radioterapia en ciclo corto.

En un intervalo entre 6 y 8 semanas fueron intervenidos quirúrgicamente, mediante resección abdominal baja, en un 80%, y con resección abdominoperineal en un 20% con (Gráfico 3)

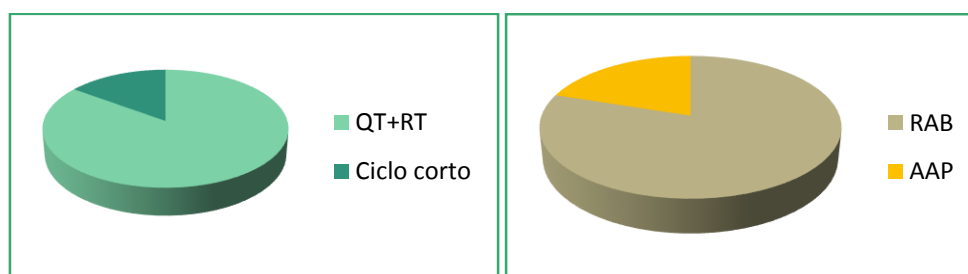


Gráfico 3

En relación a la escisión mesorrectal, fue total en un 15% y parcial en un 35%. En el 50% restante, no había datos referentes a la calidad de la escisión, en el informe de cirugía general y del aparato digestivo (Gráfico 4).

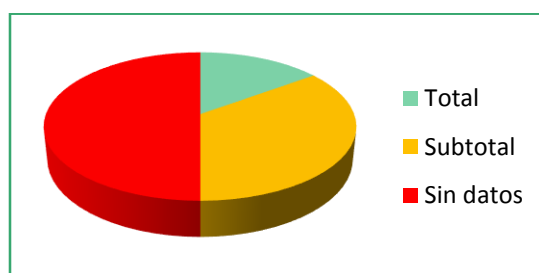


Gráfico 4

Cambios anatomopatológicos

La quimiorradioterapia neoadyuvante *per se* genera una respuesta inflamatoria en todas las células del organismo, lo que se traduce en cambios en su arquitectura original.

En algunas ocasiones, estas modificaciones dificultan al patólogo la cuantificación del tumor residual y la afectación linfoganglionar.

En general a un pequeño aumento (4x) se observa donde estuvo situado el tumor. Signos como la discontinuidad de la capas *muscularis mucosae*, submucosa y muscular propia, junto con una reacción desmoplásica, nos informan de cuáles eran los límites originales del tumor.

La respuesta a la quimiorradioterapia es variable. En casos de una **regresión completa**, a un aumento de 10x observaremos fibrosis y pseudoglándulas neoplásicas residuales sin viabilidad. Pueden observarse focos de necrosis, con “células fantasma”, lagos de mucina y focos de calcificación distrófica con o sin células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño.

Cuando se produce una **regresión casi completa**, en dicha fibrosis, observaremos células aisladas o agrupadas en pequeños nidos. A más aumentos, puede verse vacuolización citoplasmática, núcleos pleomorfos y picnóticos y acidofilia citoplasmática, entre otros cambios.

En el caso de la buena **respuesta linfoganglionar** a la neoadyuvancia, en los ganglios previamente metastatizados, se observa tras dicha terapia, una gran reacción fibrótica que a veces afecta a todo el ganglio. Este hecho dificulta su diferenciación de los satélites tumorales. Generalmente, los ganglios están mejor delimitados que los satélites y presentan algún folículo linfoide residual lo que permite su identificación.

Disminución en el diámetro tumoral mayor tras la neoadyuvancia

Los diámetros tumorales iniciales disminuyen 29.9 mm de media. En el gráfico 6 se representa la disminución en el diámetro principal tras la neoadyuvancia.

Se ha encontrado una asociación significativa ($p=0.046$) entre el diámetro inicial y el grado de disminución del mismo como respuesta a la quimiorradioterapia preoperatoria (Gráfico 5).

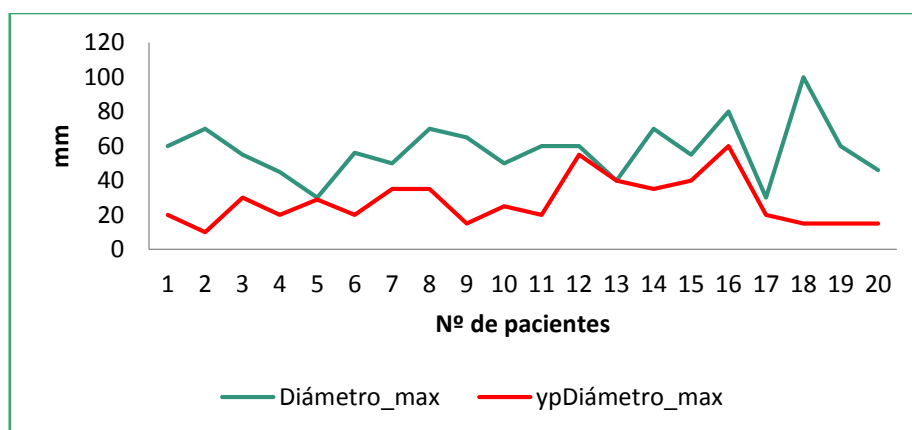


Gráfico 5: Diámetro inicial del tumor (Diámetro_max) en comparación con el diámetro postneoadyuvancia (ypDiámetro_max)

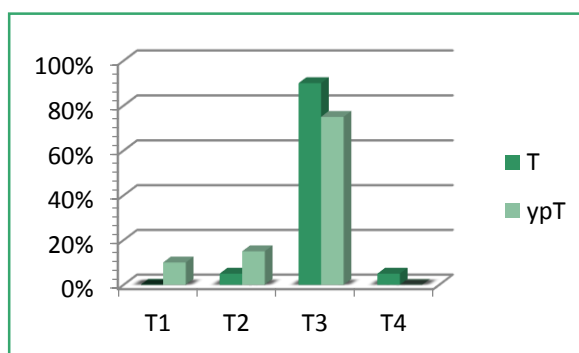
Disminución del estadio ("downstaging") tras la neoadyuvancia

T

En la estadificación por imagen los pacientes presentaban la siguiente distribución en función de la T: 5% T2, 90% T3 y un 5% T4.

Tras la neoadyuvancia se produjo el *downstaging* en un 20% de los pacientes. Ya no había pacientes con un tumor T4 y se redujo un 15% el número de pacientes con tumor T3 (Gráfica 6).

Gráfica 6: Disminución de la T tras neoadyuvancia; T: diagnóstico por imagen de la T; ypT: valoración de la T en la pieza quirúrgica por el patólogo tras la neoadyuvancia.



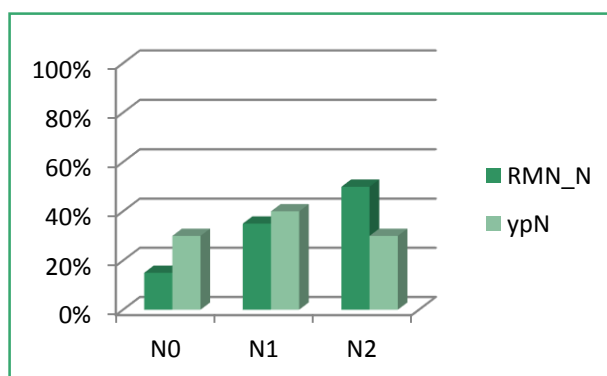
Se ha encontrado una gran asociación entre la T al diagnóstico y el descenso de estadio (por disminución de la T) tras la neoadyuvancia ($p= 0.0027$), así cómo con el grado de regresión tumoral (ypTRG) ($p= 0.0022$).

Sin embargo, no se ha encontrado relación de significación entre la N y la invasión del mesorrecto, definidas al diagnóstico con prueba de imagen, y la disminución de la T.

N

En relación a la N, al diagnóstico había un 15% de casos en N0, un 35% en N1 y el 50% restante en N2. Tras la neoadyuvancia un 15% de los pacientes han pasado a N0 (Gráfico 7).

Gráfica7: Disminución de la N tras neoadyuvancia; RMN_N: diagnóstico por imagen de la N; ypN: valoración de la N en la pieza quirúrgica por el patólogo tras la neoadyuvancia.



Se ha encontrado una asociación significativa entre la T, en el diagnóstico por imagen, y la respuesta ganglionar ($p=0.0003$)

Mesorrecto

Existe asociación significativa entre la afectación mesorrectal definida en la prueba de imagen y la reducción de la N (ypN) ($p=0.041$). También con la respuesta tumoral, definida con la escala Miller y Payne ($P=0.0007$).

El estudio de asociación entre variables, realizado con el test exacto de Fisher y sus niveles de significación queda resumido en la tabla 9.

Valoración anatomopatológica postquirúrgica						
		ypT	ypN	ypsat	ypTRG	ypMiller
Estadificación por imagen y biopsia diagnóstica	RMN T	0.0027	0.0003	0.0811	0.0022	2.5679
	RMN N	0.6515	0.7818	0.0745	0.6966	0.3348
	Mesorrecto	0.1783	0.0406	1	0.1596	0.0071
	Grado	0.7776	0.6554	0.1051.	0.8255.	0.2578

Tabla 9.- Variables analizadas



Discusión

Limitaciones

El tamaño muestral reducido (n=20) nos limitó al uso de los test estadísticos no paramétricos como la Prueba Exacta de Fisher. El uso de variables ordinales en nuestro programa estadístico impedía el cálculo de factores de asociación (*odds ratio*), por lo que únicamente hablamos de significación estadística entre parámetros.

Diagnóstico por imagen

En un 35% de los casos, la estadificación inicial se realizó únicamente con TAC, método menos preciso en la delimitación de la profundidad de la invasión tumoral local y de la valoración de afectación ganglionar.

El método “*gold estándar*” para la estadificación locorregional es la RMN pélvica.

El grupo de estudio MERCURY^[9] y Brown et al^[4] compararon la eficacia diagnóstica de la resonancia magnética con la de otros métodos diagnósticos (tacto rectal y ecoendoscopia por vía transanal).

La resonancia fue superior en estadificación, principalmente en la valoración de la invasión del mesorrecto. Presenta un índice de correlación *kappa* con el análisis anatomopatológico de un 94%, frente a un 69% de la ecografía transrectal.

Si bien, sus principales limitaciones son:

- ✓ La valoración ganglionar (presenta una sensibilidad y una especificidad de 77% y 71% respectivamente)
- ✓ La precisión en la determinación del grado de infiltración de la pared en los estadios precoces (T1 o T2)
- ✓ El diagnóstico diferencial adenoma-adenocarcinoma.

Es en estos casos, donde la ecografía transrectal ha demostrado ser superior.

La neoadyuvancia ha sido un punto de inflexión en el tratamiento del cáncer colorrectal. No obstante, no está exenta de complicaciones y efectos secundarios a corto, medio y largo plazos. Por lo que es de vital importancia un buen método de estadificación prequirúrgica del cáncer de recto que nos permita optimizar la toma de decisiones^[16].

Neoadyuvancia

Siegel R et al ^[20] en un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado, compararon la neoadyuvancia con radioterapia-quimioterapia y radioterapia aislada en ciclo corto.

Ambas han demostrado similares resultados en inducción de respuesta tumoral. Sin embargo, en estadios avanzados la administración de quimioterapia mejora el control local, lo que se manifiesta en mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Se considera necesario hacer una estratificación según el riesgo de recidiva, en el cáncer de recto localmente avanzado. De esta manera, los casos de alto riesgo serían tributarios de ciclos de radioterapia y quimioterapia para tener un mejor control local, y por el contrario en los pacientes de bajo riesgo se evitarían los efectos nocivos de la misma.

Con la neoadyuvancia, se logra disminuir de estadio (*“downstaging”*) a expensas de reducir la T y la N, lo que permite abordajes quirúrgicos igualmente radicales, pero más conservadores.

Es necesario subrayar que mejora el control local de la enfermedad (aumenta la SLE), pero no aumenta la supervivencia global.^{[2] [3] [14] [19]}

Además, la presencia de una mala respuesta tumoral a la neoadyuvancia se asocia con mayor agresividad tumoral y por tanto, peor pronóstico^[16].

Cirugía

En relación al intervalo de tiempo entre la neoadyuvancia y la cirugía, existe mucha controversia. Sin embargo, en los últimos estudios se observa una mayor tasa de respuestas completas, al prorrogar la cirugía más de 8 semanas ^[13]. En un futuro es posible que la indicación de duración de este intervalo pase de las 6-8 semanas, que se recomiendan en la actualidad, a las 8- 14 semanas.

La resección anterior baja y la amputación abdomino-perineal (AAP) no son cirugías con los mismos resultados oncológicos: la AAP incrementa el riesgo de recidiva local, debido a la falta de precisión al delimitar los planos de disección, hecho que favorece la microimplantación de células neoplásicas en el tejido sano residual.

Gracias a la reducción tumoral inducida por la neoadyuvancia, se consigue aumentar el número de resecciones por vía anterior. Además, aumenta el porcentaje de resecciones completas (R0) lo que ha supuesto una importante mejora en el control local de la enfermedad y en la calidad de vida del paciente.

Junto con el tratamiento neoadyuvante, la escisión mesorrectal total es la piedra angular en el éxito del tratamiento del cáncer de recto.

La presencia de afectación ganglionar (N+) es el factor independiente que más estrechamente se relaciona con la probabilidad de recidiva^[16], seguido de la afectación tumoral del margen circunferencial o radial.

La calidad de la escisión mesorrectal está íntimamente relacionada con la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Dicha calidad, depende de la labor del cirujano, hasta tal punto que la

SLE es superior en centros con un volumen alto de casos y, por tanto, mayor experiencia del grupo quirúrgico.^[1]

En nuestro caso, el 50 % de informes quirúrgicos no precisaban datos acerca de la calidad de la resección ni de la escisión mesorrectal. Dada su importancia pronóstica, se considera un error grave. La calidad de la escisión debería quedar reflejada en dicho informe, de lo contrario no se está llevando a cabo una buena *praxis* médica.

La cirugía RO de las metastásis hepáticas resecables aumenta la supervivencia a 5 años de un 25 a un 40%.^{[1][10]}

Si bien, es necesario el cumplimiento estricto de los criterios de resecabilidad, además de individualizar el manejo de cada paciente.

Examen anatomopatológico

En el examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica se recomienda el estudio de al menos 12 ganglios para la correcta valoración de N. En nuestro estudio se estudiaron 13,7226836 de media.

Zeng et al^[26] proponen el uso del cociente ganglios positivos entre la totalidad de los ganglios estudiados (LNR) como variable pronóstica (LNR > 0.2 se relacionan con peor pronóstico), ya que se trata de un factor independiente con mayor impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad que el ypN de manera aislada.

El estado inmune previo influye enormemente en la sensibilidad de los tejidos a la radioterapia neoadyuvante. Yasuda et al^[24] analizaron la relación entre la respuesta inflamatoria y el grado de regresión tumoral. Para ello determinaron la distribución y cuantificaron la densidad de linfocitos CD4 y CD8 en el interior del tumor. Observaron una relación directa entre infiltración tumoral por CD4 y CD8, y la respuesta tumoral. Por otro lado, asociaron al subgrupo de linfocitos CD3+ un mal pronóstico en relación a la respuesta.

Siguiendo esta línea, añadimos en la hoja de recogida de datos anatomopatológicos inflamatoria, definida como el número de linfocitos intratumorales, según el CAP (College of American Pathologists). Sin embargo, en todos nuestros pacientes había una buena respuesta inflamatoria (presencia de >3 linfocitos intraepiteliales tumorales por campo de gran aumento 400x) lo que sugiere que hay que perfilar los parámetros de estimación de la respuesta inflamatoria para poderla correlacionar con mayor precisión con la respuesta tumoral.

Aunque la radioterapia esté ampliamente extendida como tratamiento, en muchos tumores sólidos, se desconoce el mecanismo de su acción antitumoral. Si bien, sabemos que en la respuesta influye el estado inmune del paciente. Por tanto, en un futuro puede ser planteable en biopsias diagnósticas con poca infiltración CD4-CD8, la administración de algún fármaco inmunomodulador concomitante a la radioterapia, que estimule la respuesta inmunológica.

Las investigaciones más recientes en torno a la neoadyuvancia en cáncer colorrectal van dirigidas a valorar el impacto real de la situación inmune del paciente.

Shen L et al ^[19] estudian algunos marcadores inflamatorios en sangre periférica, como la proteína C reactiva, la hipoalbuminemia, las interleukinas, el factor de necrosis tumoral β (TNF β) y factores de neoangiogenesis (VEGF) y su relación con la respuesta tumoral.

Uno de los marcadores pronósticos más significativos es la *ratio* neutrófilos/linfocitos, ya que valores ≥ 2.8 preneoadyuvancia se asocian con peor supervivencia.

Los nuevos avances son prometedores, si bien, es necesario que haya estudios más completos que precisen el punto de corte e introduzcan nuevas variables.

Bibliografía

1. Alfaro J, Andreu M, Arnau JM, Artigas V, Auñón MC, Barrios P, et al. *Oncoguía de colon y recto*. Departamento de Salud de Cataluña; 2008. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_498_oncog_colon_2008_esp.pdf (último acceso 6 mayo 2015).
2. Bannura G, Barrera A, Melo C, Contreras J, Soto D. Resultados del tratamiento con neoadyuvancia del cáncer de recto localmente avanzado. *Rev Chilena de Cirugía*. 2010; 62(6): 607-613.
3. Benzoni E, Intersimone D, Terrosu G, Bresadola V, Cojutti A, Cerato F et al. Prognostic value of tumour regression grading and depth of neoplastic infiltration within the perirectal fat after combined neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgery for rectal cancer. *J Clin Pathol* 2006;59: 505–512.
4. Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging. *B J Cancer*. 2004; 91; 23-29.
5. Catalan V, Honorato B, García F, Bandrés E, Zabalegui N, Zárate R. Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica. *Rev Med Univ Navarra*. 2003; 47(1): 15-19.
6. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging–Defined Poor-Risk Rectal Cancer. *JCO*. 2006; 24(4): 668-674.
7. Codina A, Farres R, Olivet F, Martin A, Pujadas M, Gómez N et al. Resultados clínico-oncológicos de la respuesta patológica completa en el cáncer de recto después de tratamiento neoadyuvante. *Cir Esp*. 2013; 91(7): 417-423.
8. College of American Pathologists. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum*. 2012. Disponible en: www.cap.org/cancerprotocols (último acceso 20 mayo 2015).
9. Grupo de estudio MERCURY. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006; 333(7572): 808–809.

10. Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. *Diagnóstico y tratamiento del carcinoma colorrectal*. Madrid. Fundación Médica Mutua madrileña. ; 2009.
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupo-cooperativo/2009/oncosur/guia_clinica_oncosur_carcinoma_colorrectal.pdf (último acceso 3 mayo 2015).
11. Gjinne-Jones R, Tan D, Goh V. Pelvic MRI for Guiding Treatment Decisions in Rectal Cancer. *Cancernetwork* [Internet]. 2014 [Citado 15 Aug 2014]. Disponible en: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/pelvic-mri-guiding-treatment-decisions-rectal-cancer> (ultimo acceso 19 mayo 2015)
12. Fekete Z, Muntean AS, Hica S, Rancea A, Resiga L, Csutak C et al. Neoadjuvant Conformal Chemoradiation with Induction Chemotherapy for Rectal Adenocarcinoma. A Prospective Observational Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014; 23 (2): 171-178.
13. Lefevre JH, Rousseau A, Svrcek M, Parc Y, Simon T, Tiret E et al. A multicentric randomized controlled trial on the impact of lengthening the interval between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathological response in rectal cancer (GRECCAR-6 trial): rationale and design. *BMC Cancer*. 2013; 13: 417. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/417> (último acceso 23 mayo 2015)
14. Leyo MD, et al. Long-Term Prognostic Significance of Extent of Rectal Cancer Response to Preoperative Radiation and Chemotherapy. *Ann of Surgery*. 2002; 236(1): 75-81.
15. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*. 2003; 12 (5): 320-327.
16. Rödel C, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (34): 9688-9696.
17. Saklani AP, Bae SU, Clayton A, Kim NK. Magnetic resonance imaging in rectal cancer: A surgeon's perspective. *World JGastroenterol* 2014; 20(8): 2030-2041.
18. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus (Texto y atlas de Anatomía)*. Madrid: Panamericana; 2009.
19. Shen L, Zhang H, Liang L, Li G, Fan M, Wu Y et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (≥ 2.8) as a prognostic factor for patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Radiation Oncology*. 2014; 295: 304.
20. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, Kretschmar, Dietel M, Loy V et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC cancer*. 2009; 9 (50). Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/50> (último acceso 2 mayo 2015)

- 21.** Smith R, Colangelo L, Wieand H, Begovic M, Wolmark N. Randomized Trial of Adjuvant Therapy in Colon Carcinoma: 10-Year Results of NSABP Protocol C-01. *JNCI*. 2004; 96(15): 1128-1132.
- 22.** Taylor F, Mangat N, Swift IR, Brown G. Proforma-based reporting in rectal cancer. *International Cancer Imaging Society*. 2010; Vol (10): 142-150.
- 23.** Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston (Tratado de Cirugía)*. Barcelona: Elsevier; 2009.
- 24.** Yasuda K, Nirei T, Sunami E, Nagawa H, Kitayama J. Density of CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes in biopsy samples can be a predictor of pathological response to chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer. *Radiation Oncology*. 2011; 6:49. Disponible en: <http://www.ro-journal.com/content/6/1/49> (ultimo acceso 23 mayo 2015)
- 25.** Wang L, Gu G, Li ZW, Peng YF, Gu J. Abdominoperineal excision following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Unfavorable prognosis even with negative circumferential resection margin. *WJG*. 2014; 20 (27): 9138-9145.
- 26.** Zeng W, Zhou Z, Wang Z, Liang J, Hou H, Zhou H et al. Lymph Node Ratio is an Independent Prognostic Factor in Node Positive Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15 (13), 5365-5369.