

# CAPÍTULO 11

## Evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia

El tacto rectal (TR) ha sido el método clásicamente utilizado por los cirujanos colorrectales para evaluar no solo la estadificación clínica de los tumores del recto bajo, sino también la respuesta a la neoadyuvancia. Sin embargo, cuando se examinó en un estudio de MSKCC la precisión del TR en la evaluación de la respuesta clínica a la neoadyuvancia en 94 pacientes analizados prospectivamente, los hallazgos pusieron en evidencia las falencias de este método.<sup>80</sup> La sensibilidad del TR en la determinación de la respuesta completa o casi completa ( $\geq 90\%$ ) fue del 24 %, con una especificidad del 56 % y una eficacia del 49 %. El TR subestimó la respuesta patológica en el 78 % de los casos, identificando correctamente solo 3 de 14 pacientes (21 %) con RPC. Esta dificultad del cirujano en determinar de manera confiable la seguridad para realizar una cirugía que conserve esfínteres, hace necesaria la evaluación preoperatoria con métodos endoscópicos y de imágenes. No obstante, el TR tiene un rol clave, tanto que se considera imprescindible que el tumor sea accesible a este examen para incluirlo en un protocolo de W&W.

Además del TR, la endoscopia se ha utilizado para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia, y sus hallazgos son evidentes a simple vista, para lo cual es de utilidad la comparación con la imagen endoscópica previa al tratamiento. Algo más compleja es la determinación de una RPC, ya que esta evaluación se limita a esa visión luminal, y no permite detectar la presencia de tumor residual en otras capas de la pared intestinal ni en los ganglios. Los hallazgos consistentes con una RPC fueron descriptos largamente, pero se sintetizan en la siguiente tabla (Tabla 15).

### Imágenes

Para definir de mejor forma la presencia de tumor remanente luego del tratamiento por dentro de la capa mucosa

se requiere de otras imágenes.

### Ecografía endorrectal (EER)

Aunque la precisión general de la EER oscila entre el 62 y el 92 % para la evaluación inicial de la factor T y el 66-88 % para la evaluación inicial del factor N, y su precisión para identificar a los no respondedores a la neoadyuvancia es similar (82 %), su eficacia para identificar a los buenos respondedores es mucho menor (29 %).<sup>199,185</sup> Estas limitaciones son probablemente atribuibles a su incapacidad para diferenciar entre el tumor y la inflamación inducida por radiación y la fibrosis.<sup>239</sup> En otro estudio, Pastor et al.<sup>65</sup> utilizaron la EER para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en 235 pacientes.<sup>169</sup> El 20 % fue estadificado erróneamente como RPC, con una sobreestadificación global de 37 %, y los autores concluyeron que dicho porcentaje era inaceptablemente alto.

*Debido a estas limitaciones, EER no se debe considerar para evaluar la respuesta a la RT o QRT preoperatorias con el fin de definir conductas.*

### RMAR

La RMAR constituye el método de imágenes más utilizado para reestadificar el cáncer de recto luego de la neoadyuvancia y evaluar la respuesta. Este método brinda información de importancia al EID en relación con el momento y la planificación quirúrgica, la posible preservación del esfínter, la postergación de la cirugía en respondedores y la intensificación del tratamiento en no respondedores. El grupo MERCURY (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Stu-

TABLA 15: HALLAZGOS CONSISTENTES CON RPC

|              | Respuesta completa               | Respuesta casi completa         | Respuesta incompleta |
|--------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| Endoscopia   | Placa plana aspecto blanquecino. | Mucosa irregular.               | Tumor visible.       |
|              | Telangiectasia.                  | Nódulo pequeño en la submucosa. |                      |
|              | Sin ulceración ni nodularidad.   | Ulceración superficial.         |                      |
|              |                                  | Eritema persistente.            |                      |
| Tacto rectal | Normal.                          | Induración suave.               | Tumor palpable.      |
|              |                                  | Irregularidad superficial.      |                      |

dy) recomienda que los siguientes parámetros sean evaluados en las imágenes de RMAR luego del tratamiento neoadyuvante:

- Aspecto morfológico del tumor incluyendo cualquier componente mucinoso o necrótico.
- Altura del tumor desde el margen anal, en comparación con la altura previa al tratamiento.
- Longitud del tumor en comparación con la longitud previa al tratamiento.
- Grado de regresión tumoral.
- Profundidad de la invasión extramural máxima (es decir, la distancia en milímetros medida desde el borde más externo de la capa muscular propia) tanto del tumor como de la fibrosis, dadas por separado.
- Factor T según la clasificación de T1 a T4, con la subclasificación dentro de cada factor (por ejemplo, T3a a T3d), teniendo en cuenta la profundidad de la invasión extramural.
- Distancia al MRC y si este está amenazado o invadido.
- Invasión vascular extramural.
- Estadificación de los ganglios linfáticos, incluyendo los GL.
- Afectación potencial de la reflexión peritoneal, diferenciando sigmoides distal y recto.

Las recomendaciones anteriores tenían por objeto reducir el riesgo global de un MRC comprometido a menos del 3 % y la recurrencia local a menos del 5 %, en la población a la que se le indica tratamiento curativo.

La RMAR no ha sido validada solo como método para la estadificación postneoadyuvancia. El grupo MERCURY demostró también la correlación de la respuesta evaluada por este método con la supervivencia en un estudio prospectivo de 111 pacientes con cáncer de recto tratados con neoadyuvancia, cuya respuesta fue evaluada por RMAR y por la anatomía patológica.<sup>170</sup>

Actualmente, se encuentra en curso el estudio conocido como TRIGGER trial, cuya finalidad es la de determinar si la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia utilizando el grado de regresión tumoral evaluado por RMAR (mrTRG) permite diferenciar el pronóstico con mayor precisión que el estudio de base (Tabla 16).<sup>7</sup>

*Diversos estudios han confirmado el indudable valor de la RMAR, en la estadificación inicial para decidir la indicación de la neoadyuvancia. Sin embargo, también existe y se está generando evidencia acerca de la utilidad de este estudio en el contexto de la post neoadyuvancia, tanto para definir la estrategia quirúrgica como para determinar el pronóstico y la necesidad de tratamiento adyuvante.*

TABLA 16: GRADOS DE REGRESIÓN TUMORAL POR RM

|         |  |
|---------|--|
| mrTRG 1 | Respuesta radiológica completa (solo cicatriz lineal).   |
| mrTRG 2 | Buena respuesta (fibrosis densa, sin señal de tumor).    |
| mrTRG 3 | Respuesta moderada (fibrosis > 50 % y señal intermedia). |
| mrTRG 4 | Respuesta leve (mayoría de tumor).                       |
| mrTRG 5 | Sin respuesta / recrecimiento tumoral.                   |

### Estudios funcionales

#### Perfusión

Los tejidos tumorales presentan un aumento de su vascularización con un rápido pico de realce comparado con los tejidos normales, seguido de un lavado temprano del contraste. Así como el rol de la angiogénesis en el desarrollo tumoral ha abierto la vía al desarrollo de nuevos fármacos que actúen frenándola, ambos procesos, la angiogénesis tumoral y la respuesta a drogas antiangiogénicas o antivascuales presentan también aplicaciones a las técnicas de imágenes. Tanto la perfusión con TC (pTC) como la RM dinámica (RM-d), permiten estudiar el fenómeno de un modo no invasivo, en base a modelos matemáticos de análisis que brindan la posibilidad de diferenciar, por ejemplo, persistencia tumoral de fibrosis.

#### Difusión

La RM potenciada con la técnica de difusión (RM-dif) constituye una técnica funcional que utiliza diferencias en el movimiento extracelular de los protones de agua para discriminar entre tejidos de diferente celularidad. Obtiene el contraste de sus imágenes de la diferencia del movimiento de las moléculas de agua en distintos medios y proporciona información biológica sobre distintos factores como la densidad celular y la relación núcleo-citoplasma de las células, la tortuosidad del espacio extracelular, la integridad de las membranas celulares, la organización de los tejidos (por ejemplo, la formación de glándulas en el tejido) y la perfusión tisular. El grado de restricción a la difusión de agua es directamente proporcional a la densidad celular y a la integridad de las membranas celulares. Así, el movimiento de las moléculas de agua se encuentra más restringido en tejidos con alta celularidad y membranas intactas (por ejemplo, el tejido tumoral) que en zonas de menor celularidad o donde las membranas han sido alteradas. Otra ventaja de la difusión es que permite un análisis cuantitativo de la misma, basado en el cálculo del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC). En ge-

neral, los tumores tienen bajos valores de ADC, mientras que tejidos normales y las lesiones benignas suelen mostrar valores altos. De igual manera, podrían predecir la respuesta a la neoadyuvancia. Los tumores con valores iniciales de ADC menores suelen tener valores más bajos de ADC, ya que los tumores con un ADC alto suelen presentar necrosis, lo cual se asocia a una escasa respuesta al tratamiento.

Los resultados de la RM-dif fueron evaluados por el grupo de Maastricht quienes mostraron que en la evaluación con la técnica de difusión se perdió un 15 % de pacientes que tuvieron una RPC.<sup>8</sup> No existe evidencia contundente que indique que la medición del ADC aporte un valor agregado al m<sup>2</sup>TRG. Más aún, los resultados del Deferral of Surgery Trial sugieren que el uso de los protocolos de difusión y el PET-CT habrían excluido más del 30 % y 60 % de pacientes respectivamente, que no demostraron crecimiento tumoral por al menos 1 año.<sup>8</sup> Por el momento, el m<sup>2</sup>TRG parece ser el mejor método para encontrar pacientes con RPC.

#### *Imagen multiparamétrica*

Todos estos métodos constituyen un avance primordial en el campo de la evaluación con imágenes en oncología. Pero recientes publicaciones han establecido, además, la importancia de combinar la información obtenida entre las distintas técnicas para una mejor comprensión de la biología tumoral. El desarrollo actual tecnológico permite obtener múltiples datos con una sola técnica o combinar múltiples modalidades de imagen y así obtener mayor información sobre el tumor. Por ejemplo, la RM permitiría la obtención de distintos parámetros con una sola técnica con información sobre morfología y factores pronósticos (secuencias de alta resolución), celularidad (difusión), angiogénesis (perfusión) y metabolismo tumoral. Esto podría combinarse con el PET-TC o la pTC y así lograr una combinación de los beneficios de todas estas modalidades de diagnóstico.

#### **PET-TC**

El PET-TC fue evaluado en un estudio de 121 pacientes antes y después de la neoadyuvancia por Guillem et al.<sup>77</sup> Los resultados fueron cotejados con los hallazgos patológicos y se vio que este método detectó la RPC en el 54 % y su ausencia en el 66 % de los casos. Los autores concluyeron que el PET tiene un valor limitado en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

#### **¿Cómo interpretar las imágenes?**

Se considera que solo los pacientes clasificados como RCC son candidatos para el TNO. Todos estos estudios deberían repetirse cada tres meses durante dos años, y

luego cada seis meses para completar cinco años de vigilancia. Habr-Gama, propuso un esquema de seguimiento intensivo, basado fundamentalmente en el examen proctológico endoscópico, pero complementado con ecografía endorrectal, TC, RMAR e incluso PET-TC.<sup>85</sup>

Como se verá al desarrollar el tema de las RLT, existe un gran obstáculo, y es que la RPC solo se puede determinar con certeza después de un examen patológico completo de la muestra resecada. No hay una sola prueba que sea capaz de identificar a los pacientes con regresión tumoral completa después de la terapia neoadyuvante. Una combinación de hallazgos clínicos y endoscópicos no proporciona suficiente información, y está suficientemente demostrado que RCC no equivale a RPC.

Más aún, la decisión de realizar una cirugía no debe basarse únicamente en la ausencia de tumor clínicamente palpable o visible después del tratamiento neoadyuvante, ya que también debe considerarse el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, que pueden persistir a pesar de la regresión completa del tumor primario. Incluso en los cánceres rectales ypT0 tratados con ETM, el riesgo de metástasis de ganglios linfáticos o depósitos mesorrectales es tan alto como 12 %.<sup>81,215,260</sup> El papel de las imágenes para la reestadificación después de la terapia neoadyuvante ha sido objeto de varios estudios, y todos sugieren que ni la RMAR ni la tomografía computada (TC) ni la ecografía transrectal ni la tomografía computada por emisión de positrones (PET/TC), por sí solas, son lo suficientemente precisas como para identificar a los verdaderos respondedores completos.<sup>45,75,77,87,122,137,147,171,234,257,259</sup> Un problema importante con la RMAR es que es difícil diferenciar pequeñas áreas de tumor residual de la fibrosis, y aun los especialistas más entrenados pueden sobreestimar la presencia de tumor.<sup>6,49,106</sup> Los hallazgos de PET/TC que sugieren un RCC también están asociados con un bajo valor predictivo positivo para un RPC (39 % en una revisión sistemática).<sup>107</sup> No obstante, la RMAR junto con el tacto rectal y la endoscopia son los métodos más utilizados, y de hecho se han adaptado los grados de regresión tumoral a las imágenes de RMAR.<sup>171</sup> La utilidad de la resonancia magnética ponderada por difusión no está clara y, así como algunos estudios sugieren beneficios (particularmente en la reducción del número de casos en los que se sobreestima la presencia de tumor en los respondedores clínicos), otros sugieren que no hay ningún beneficio adicional solo sobre la RMAR estándar.<sup>107,118,125,126,134</sup>

*En conclusión, no hay una sola prueba que sea capaz de identificar a los pacientes con regresión tumoral completa después de la terapia neoadyuvante. La combinación de TR, endoscopia y RMAR (a*

*través del mrTRG), y los estudios seriados cuando se decide diferir la cirugía, constituyen el mejor método para tomar decisiones luego del tratamiento neoadyuvante. De acuerdo con las guías basadas en el último consenso del NCCN, en los pacientes que logran un RCC después de la terapia neoadyuvante, sin evidencia de tumor residual en el tacto rectal,*

*la RMAR y la evaluación endoscópica directa pueden ser considerados por el EID para un enfoque de TNO. Sin embargo, aún no existe un consenso universalmente adoptado acerca de un protocolo de seguimiento estandarizado para el seguimiento de estos pacientes.*