



20_Fatores com impacto prognóstico após radioquimioterapia neoadjuvante no carcinoma do reto

Andreia Ponte, João Casalta-Lopes, Tânia Teixeira, Inês Nobre-Góis, Mário Rui Silva, Rosário Lebre, Anabela Barros, Margarida Borrego
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introdução: Vários estudos randomizados demonstraram que a radioterapia (RT) com quimioterapia (QT) concomitante (RT/QT) seguida de cirurgia constitui a melhor abordagem terapêutica nos doentes com carcinoma localmente avançado do recto (CLAR), na medida em que possibilita a obtenção de um *downsizing* e *downstaging* tumoral. Neste esquema, a dose de RT utilizada é 45-50,4Gy / 25-28fr / 5-5,5semanas, a QT concomitante é baseada em fluoropirimidinas, sendo a cirurgia diferida 8 a 10 semanas. Apesar de não consensual, a obtenção de resposta patológica completa após terapêutica neoadjuvante parece ter impacto prognóstico na sobrevivência.

Objetivos: Avaliar o impacto da resposta patológica após RT/QT neoadjuvante em doentes com CLAR em termos de sobrevivências livre de doença loco-regional (SLDLR), livre de doença (SLD), específica de doença (SED) e global (SG).

Material e Métodos: Incluídos doentes com CLAR tratados na nossa instituição entre Novembro/2002 e Dezembro/2015 com RT neoadjuvante associada a 5-FU infusional ou fluoropirimidinas orais. A resposta patológica permitiu estratificar os doentes em grupos, de acordo com a classificação pTNM da AJCC. A toxicidade à terapêutica foi avaliada segundo a escala CTCAE4.0. A análise de sobrevivência foi efetuada segundo o método de Kaplan-Meier. Considerou-se um erro tipo I de 0,05.

Resultados: Foram incluídos 290 doentes, com mediana de idade de 64 anos, dos quais 279 foram submetidos a cirurgia. Na avaliação da peça operatória constatou-se ypT0N0 (grupo1) em 15,1% dos doentes, ypT1-2 N0 (grupo2) em 30,8% e ypT3-4 ou ypN+ (grupo3) em 54,1%. Não houve diferenças entre os três grupos quanto à distribuição de idade, género ou distância à margem anal. O doseamento de CEA prévio à RT/QT foi menor no grupo 1 ($p<0,001$), sem diferenças no doseamento de CA19.9 ($p=0,394$).

A toxicidade aguda à RT/QT foi sobreponível entre os três grupos ($p=0,559$). Foram submetidos a cirurgia conservadora 68,5% dos doentes, com intervalo mediano entre o final da RT e a cirurgia de 7,8 semanas. Não foram observadas diferenças entre os grupos no que respeita ao tipo de cirurgia ($p=0,912$) nem ao intervalo RT-cirurgia ($p=0,725$).

Verificou-se *downstaging* T em 57,3% dos doentes, *downstaging* N em 69,4% (dos doentes inicialmente cN+) e resposta locorregional em 80,3%. Dos 47 doentes ypT0, 10,6% apresentavam metástases ganglionares.



A margem cirúrgica foi positiva (R+) em 10,4%, sendo mais frequente no grupo 3 (R+: 0,0% vs. 1,2% vs. 18,5%, $p<0,001$) e nos doentes com tumores localizados até 6 cm da margem anal (15,4% vs. 5,1%, $p=0,005$). A invasão linfocascular (IVL) foi também superior neste grupo (IVL: 0,0% vs. 1,2% vs. 13,2%, $p<0,001$).

Com um seguimento mediano de 57 meses, aos 5 anos houve diferenças significativas entre os grupos para SLDLR (100% vs. 98,4% vs. 88,0%; $p=0,001$), SLD (91,7% vs. 83,9% vs. 56,8%; $p<0,001$), SED (97,3% vs. 86,2% vs. 69,6%; $p<0,001$) e SG (90,9% vs. 82,6% vs. 61,3%; $p<0,001$). A ressecção R+ teve impacto prognóstico negativo nas SLDLR, SLD, SED e SG ($p<0,001$); a distância à margem anal inferior a 6cm teve impacto negativo na SLD ($p=0,013$), SED ($p=0,003$) e SG ($p=0,002$).

Em análise multivariada, a ressecção R+ manteve impacto negativo na SLDLR (*Hazard Ratio* [HR]=6,24; $p<0,001$), SLD (HR=4,42; $p<0,001$), SED (HR=5,51; $p<0,001$) e SG (HR=3,83; $p<0,001$); uma má resposta patológica (ypT3-4/ypN+) manteve impacto negativo na SLD (HR=4,80; $p=0,009$), SED (HR=9,31; $p=0,029$) e SG (HR=3,88; $p=0,010$).

Conclusão: A RT/QT neoadjuvante esteve associada a *downstaging* T e N, sendo que a obtenção de respostas patológicas completas ou parciais teve impacto prognóstico na SLDLR, SLD, SED e SG. A ressecção R+ e uma má resposta patológica tiveram impacto prognóstico negativo na sobrevivência.