



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA GUARINO DA SILVA SANTOS

O Papel da Terapêutica Neoadjuvante Total no Cancro Retal

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OUTRAS ÁREAS DA MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. JORGE MANUEL FERREIRA CRUZ

PROF.^ª DR.^ª ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

FEVEREIRO/2024

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O PAPEL DA TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE TOTAL NO CANCRO RETAL

Mariana Guarino da Silva Santos ¹

Dr. Jorge Manuel Ferreira Cruz ^{1,2}

Prof.^a Dr.^a Ana Bela Sarmento Antunes Cruz Ribeiro ^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE

³ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra

Endereço Eletrónico:

marianaguarinosilvasantos@gmail.com

Índice

Lista de Abreviaturas.....	3
1. Abstract.....	5
2. Introdução	7
3. Metodologia.....	8
4. Discussão.....	9
4.1 O Reto	9
4.2 O Cancro do Reto.....	11
4.2.1 Etiologia	11
4.2.2 Epidemiologia.....	11
4.2.3 Clínica	13
4.2.4 Diagnóstico	13
4.2.5 Estadiamento	14
4.2.6 Tratamento Standard do Cancro Retal	17
4.2.7 Esquemas Terapêuticos no Cancro Retal.....	18
4.3 A Terapêutica Neoadjuvante Total	21
4.3.1 Análise de Ensaio Clínicos.....	21
4.3.1.1 Ensaio Clínico RAPIDO - Radioterapia de curta duração seguida de quimioterapia antes da excisão total do mesorreto versus quimiorradioterapia pré-operatória, excisão total do mesorreto e quimioterapia adjuvante opcional no cancro retal localmente avançado: um estudo randomizado, multicentro, de fase III (2021, Renu Bahadoer e al.)	22

4.3.1.2 Ensaio Clínico PRODIGE-23 - Quimioterapia neoadjuvante com FOLFIRINOX e quimiorradioterapia pré-operatória para doentes com cancro retal localmente avançado: estudo multicentro, randomizado, de fase III (2021, Thierry Conroy e al.)	23
4.3.1.3 Ensaio Clínico CAO/ARO/AIO-12 - Quimiorradioterapia mais quimioterapia de indução ou de consolidação como terapêutica neoadjuvante no total no cancro retal localmente avançado: ensaio randomizado, de fase II (2019, Emmanouil Fokas e al.)	25
4.3.1.4 Ensaio Clínico OPRA - Preservação de órgão em doentes com adenocarcinoma retal tratados com terapêutica neoadjuvante total: estudo multicentro, randomizado, não-cego, de fase II (2022, Julio Garcia-Aguilar e al.)	27
4.3.1.5 Ensaio Clínico STELLAR - Radioterapia de curta duração mais quimioterapia versus quimiorradioterapia de longa duração no cancro retal localmente avançado: ensaio multicentro, randomizado, de fase III (2022, Jing Jin e al.)	28
4.3.2 Conclusão dos Ensaios Clínicos Analisados	29
4.3.2.1 Que doentes beneficiam de terapêutica neoadjuvante total?	30
4.3.2.2 Qual é o melhor esquema de terapêutica neoadjuvante total?	30
4.3.2.3 Qual é o melhor esquema citostático de quimioterapia neoadjuvante?	31
4.3.2.4 Qual é o melhor esquema de radioterapia?	31
4.3.2.5 Qual é o tempo ideal para a cirurgia?	31
4.4 Protocolo de Tratamento com a Terapêutica Total Neoadjuvante	32
5. Conclusão	34
6. Anexos	35
7. Agradecimentos	36
8. Referências	37

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CEA – Antígeno carcinoembrionário

CR – Cancro do reto

CRLA – Cancro retal localmente avançado

EC – Ensaio clínico

EDR – Exame digital retal

ETM – Excisão total do mesorreto

FT – Falência do tratamento

FTM – Falência do tratamento por metástases

IMC – Índice de massa corporal

IMS – Instabilidade de microsatélites

M – Metastização à distância

MMR – Mismatch repair

N – Invasão ganglionar regional

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

PAF – Polipose adenomatosa familiar

PET – Tomografia por emissão de positrões

PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes

QRT – Quimiorradioterapia

QRTneo – Quimiorradioterapia neoadjuvante

QT – Quimioterapia

QTa – Quimioterapia adjuvante

QTneo – Quimioterapia neoadjuvante

RAB – Recessão anterior baixa

RCC – Resposta clínica completa

RL – Recorrência local

RM – Ressonância magnética

RPC – Resposta patológica completa

RT – Radioterapia

SG – Sobrevida global

SLD – Sobrevida livre de doença

SLM – Sobrevida livre de metástases

SLR – Sobrevida livre de recorrências

T – Tamanho do tumor primário

TA – Toxicidade aguda

TC – Tomografia computadorizada

TNT – Terapêutica total neoadjuvante

TNTc - Terapêutica total neoadjuvante de consolidação

TNTi - Terapêutica total neoadjuvante de indução

1. Abstract

This review provides an analysis of the latest developments in rectal cancer treatment, with a special focus on total neoadjuvant treatment. To this end, scientific articles and clinical trials published in the period between 2000 and 2023 were selected and analyzed.

The review highlights the most recent and promising studies of total neoadjuvant treatment and the respective results, with a focus on early treatment of metastatic disease, without compromising locoregional control and also on the possibility of non-surgical treatment, thus representing a significant advance in the panorama therapeutic treatment for rectal cancer. In addition, the analysis examines essential components, such as disease-free survival and overall survival of patients who undergo this innovative approach, their adherence to this new method, tolerability and associated acute toxicity adherence to this therapeutic. The review also delves into a detailed discussion of the two sequences of total neoadjuvant treatment, examining which patient profile can benefit most from each therapeutic approach.

In conclusion, this review not only provides an in-depth understanding of advances in this specific field of rectal cancer treatment, but also allows the development of a therapeutic protocol, based on the most recent discoveries and analyzed results. In this way, this review aims to contribute substantially to the ongoing development of more effective, less invasive and personalized therapeutic strategies for each patient in the treatment of rectal cancer.

Keywords: TNT; Non-operative management; Rectal cancer; Local advanced rectal cancer.

1. Resumo

Esta revisão narrativa explora os avanços mais recentes no tratamento do cancro retal, com um foco especial na terapêutica neoadjuvante total. Para este fim, foram selecionados e analisados artigos científicos e ensaios clínicos, publicados no período compreendido entre 2000 e 2023.

A revisão destaca os estudos mais recentes e promissores da terapêutica neoadjuvante total e os respetivos resultados, com enfoque no tratamento precoce da doença metastática, sem comprometer o controlo locorregional e ainda na possibilidade de tratamento não cirúrgico, representando, assim, um avanço significativo no panorama terapêutico do cancro retal. Além disso, a análise abrange aspetos importantes, como a sobrevivência livre de doença e a sobrevivência global dos doentes submetidos a essa abordagem inovadora, a adesão a esta nova modalidade terapêutica, a tolerabilidade e a toxicidade aguda associada. A revisão também inclui a discussão das duas sequências de tratamento da terapêutica neoadjuvante total, examinando qual o perfil de doentes, que pode beneficiar mais de cada abordagem terapêutica.

Concluindo que esta revisão não apenas proporciona uma compreensão aprofundada dos avanços nesse campo específico do tratamento do cancro retal, como também permite a elaboração de um protocolo terapêutico, baseado nas descobertas mais recentes e nos resultados analisados. Desta forma, esta revisão visa contribuir de maneira substancial para o desenvolvimento contínuo de estratégias terapêuticas mais eficazes, menos invasivas e personalizadas a cada doente no tratamento do cancro retal.

Palavras Chaves: TNT; Tratamento não operativo; Cancro retal; Cancro retal localmente avançado.

2. Introdução

A terapêutica neoadjuvante total (TNT) é uma terapia inovadora da área médica de oncologia, consistindo na realização de quimioterapia (QT) antes ou depois da quimiorradioterapia neoadjuvante (QRTneo), com o objetivo de controlar a doença micrometastática e melhorar a adesão à QT.^{1,2}

O cancro do reto (CR) é uma neoplasia que se desenvolve a partir da mucosa retal. É a quarta neoplasia mais frequente e a segunda com maior mortalidade nos EUA. Por um lado, a nível global a incidência do CR tem diminuído, por outro lado, quando se analisa a incidência por grupos etários, nota-se que essa diminuição apenas se verifica nos indivíduos com mais de 65 anos, havendo um aumento de 1% em indivíduos com idade entre 50 e 65 anos e de 2% nos indivíduos com menos de 50 anos. Deste modo e dado a inversão de idades de incidência, o CR é uma doença cada vez mais predominante do adulto e não do idoso. Da mesma forma, a taxa de mortalidade também tem descido em doentes com mais de 65 anos, diminuindo cerca de 1% e aumentando nos mais novos – 0,6% em doentes entre 50 e 65 anos e 1,3% em doentes com menos de 50 anos.¹

A nível anatómico, o reto é um órgão integrante do sistema digestivo, com cerca de 15 centímetros. Localiza-se na cavidade pélvica, tendo início na transição reto-sigmóidea e terminando na linha ano-retal ou margem anal.^{3,4} A localização da massa tumoral geralmente é indicada pela distância entre a margem anal e o limite inferior do tumor, sendo a sua localização de importante caracterização, para a bordagem terapêutica cirúrgica, nomeadamente na preservação do esfíncter.

Esta revisão narrativa pretende abordar o papel da TNT no tratamento do CR, abordando as suas principais indicações, contraindicações, vantagens, desvantagens e em que fase da doença deve ser aplicado.

3. Metodologia

Para a realização deste trabalho de revisão, foi utilizada informação de artigos científicos e clínicos.

Como ponto de partida, foram realizadas pesquisas na base bibliográfica PubMed da U.S. National Library of Medicine com os seguintes termos: “TNT”, “rectal cancer”, “nonoperative management” e “local advanced rectal cancer”. O tema em estudo tem vindo a desenvolver-se nos últimos anos, havendo introdução de dados mais recentes com conhecimentos já estabelecidos, pelo que limitei a pesquisa a artigos e guidelines publicados na língua inglesa e aos anos compreendidos entre 2000 e 2023. Parte dessa bibliografia foi selecionada de acordo a sua relevância e referenciada neste trabalho.

Em alguns estudos, para fins estatísticos o CR é analisado em conjunto com o cancro colorretal, ou seja, é classificado como cancro do colorretal distal, alterando assim os valores e dados das sondagens e pesquisas. De forma a contornar esta possível viés, apenas foram selecionados os artigos que se pronunciavam exclusivamente sobre o CR.

A elaboração desta tese foi enriquecida com a consulta de 5 livros de referência, que fornecem uma base sólida para a introdução e compreensão do tema, de forma a tornar coesa a informação recolhida nos artigos selecionados.³⁻⁷

4. Discussão

4.1 O Reto

O reto é um órgão que se encontra na escavação pélvica. É constituído por 4 camadas, de interna para externamente, localiza-se a mucosa¹, a subserosa, a muscular própria e a serosa. De ressaltar, que a serosa ou peritoneu parietal apenas recobre os 2/3 superiores do reto, servindo a mesma como uma importante barreira anatómica à progressão de neoplasias (Figura 1). Devido à reflexão do peritoneu, o 1/3 inferior está envolvido apenas pelo mesorreto, que é construído por tecido adiposo, vasos retais e canais linfáticos, estando este por sua vez envolvido e fechado pela fáschia própria do reto ou mesorretal e pelas fáschias peri-retais.³⁻⁵ Esta estrutura não é tão eficaz como entrave à progressão de tumores como é a serosa, pelo que o seu estudo detalhado é importante aquando das decisões terapêuticas.

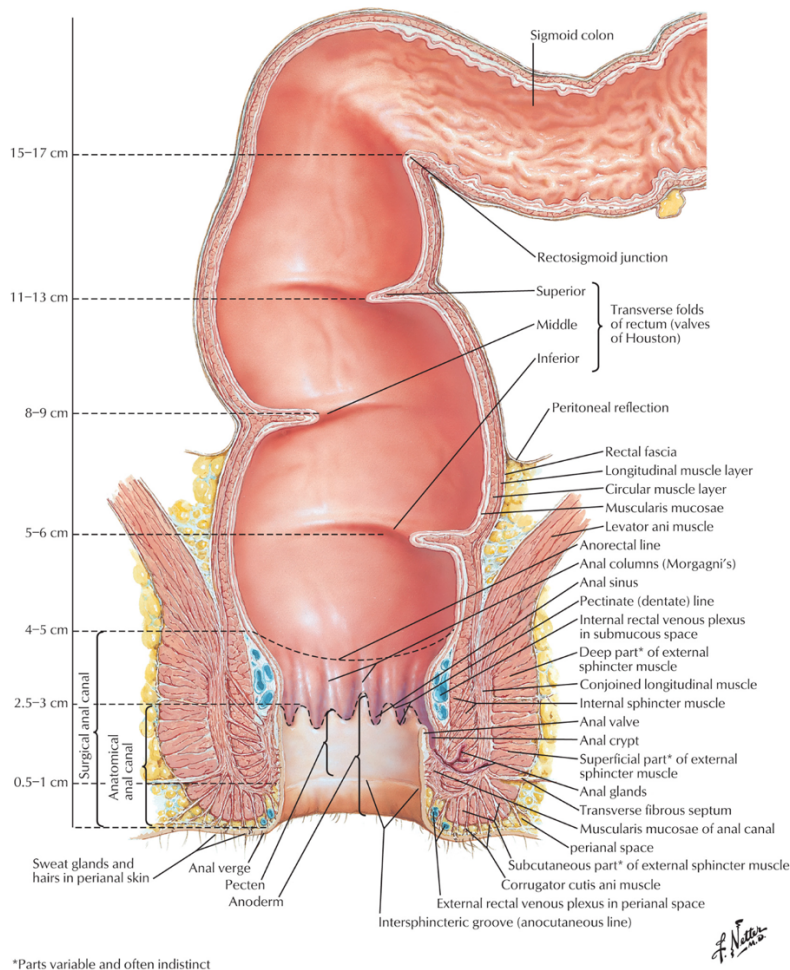


Figura 1. Anatomia do reto

Fonte: Atlas of Human Anatomy 7TH Edition. Frank H. Netter.

¹ A mucosa é constituída pelo epitélio de revestimento, lamina própria e muscular da mucosa.

O reto é vascularizado pelas artérias retais superior (origem na artéria mesentérica inferior), média (artéria íliaca interna) e inferior (artéria pudendo interna) e a drenagem venosa é realizada pelas veias homólogas (Figura 2). Já a drenagem linfática é realizada pelos gânglios retais: superiores que drenam para os gânglios mesentéricos inferiores, os médios drenam para os gânglios ílacos e os inferiores drenam para os gânglios inguinais.^{3,5} A drenagem venosa tem um papel importante na metastização à distância, uma vez que a drenagem dos 2/3 superiores é feita através do fígado, enquanto a do 1/3 inferior é realizada por intermeio do pulmão, ou seja, neoplasias nos 2/3 proximais terão mais provavelmente metástases no fígado, ao passo que se a neoplasia se localizar no 1/3 distal, as metástases serão pulmonares.^{1,3,5,7-9}

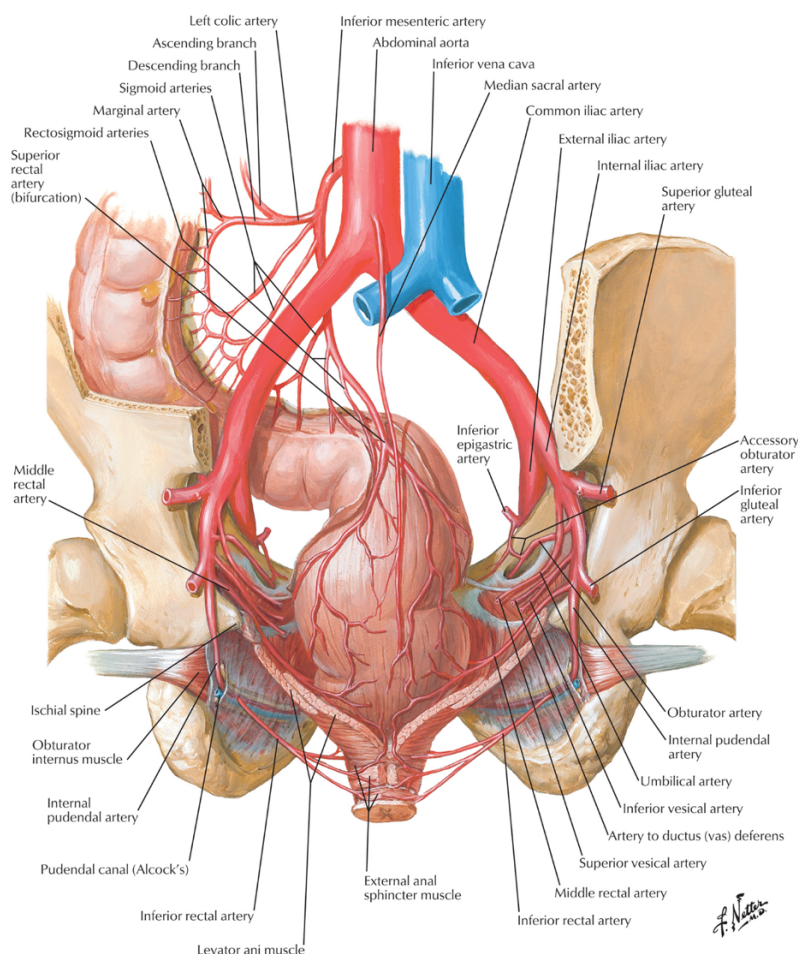


Figura 2. Vascularização arterial do reto

Fonte: Atlas of Human Anatomy 7TH Edition. Frank H. Netter.

Por fim, a inervação simpática é da responsabilidade dos nervos esplâncnicos sagrados do plexo hipogástrico superior e inferior e a parassimpática está a cargo dos nervos pélvicos e do plexo hipogástrico superior e inferior.^{3,5}

4.2 O Cancro do Reto

4.2.1 Etiologia

O CR pertence à grande classe das neoplasias colorretais, que representam cerca de 10% de todas neoplasias¹⁰. Desenvolve-se a partir de células da mucosa retal que sofreram alterações pré-malignas e que evoluem para carcinomas. Estas alterações podem ocorrer de 3 formas: a instabilidade cromossómica, defeitos no sistema “Mismatch repair” (MMR) e por alterações da metilação.^{9,11,12}

A instabilidade cromossómica corresponde à acumulação de mutações que desequilibram a atividade dos genes supressores tumorais e oncogenes, inativando os genes supressores e consequentemente permitindo a ação dos oncogenes, resultando num crescimento celular descontrolado e formação de lesões pré-malignas.¹¹ Este mecanismo também se encontra associado à polipose adenomatosa familiar (PAF), através da inativação do gene supressor tumoral *APC*.¹³

O sistema MMR é responsável pela correção de erros de emparelhamento de bases de Ácido desoxirribonucleico (ADN) durante o processo de divisão celular.^{11,14} Contudo, quando este sistema falha na reparação do erro ou sofre alterações genéticas torna-se incapaz de detetar e corrigir os erros de emparelhamento de bases, resultando numa acumulação de erros no genoma, que causa, consequentemente, instabilidade de microssatélites (IMS). Este processo verifica-se na síndrome de Lynch.^{12,14,15}

A alteração da metilação do ADN pode causar tanto a expressão, como o silenciamento de genes, consoante os genes que sofrerem metilação. Por um lado, a hipermetilação de ADN ocorre em genes supressores tumorais, como os genes *APC* ou *TP53* e conduz ao silenciamento ou à diminuição da expressão destes genes. Por outro lado, a hipometilação de ADN ocorre em proto-oncogenes, como o *BRAF* e o *RAS*¹⁶ e promove a sobre-expressão dos oncogenes.^{9,17} Este mecanismo origina mutações somáticas que promovem o aparecimento de lesões pré-malignas, que podem evoluir para CR.^{1,14}

4.2.2 Epidemiologia

A nível epidemiológico, o CR apresenta uma incidência igual em ambos os sexos.^{1,11} Em Portugal é a sexta neoplasia mais frequente.¹⁸ Em 2022, foram identificados 3 552 novos

casos¹⁹ e registaram-se 1 471 mortes por CR²⁰. Estudos americanos sugerem que a incidência do CR têm vindo a aumentar em indivíduos com menos de 65 anos e a diminuir de forma gradual em doentes com mais de 65 anos.^{1,21} Estima-se que em 2023, nos Estados Unidos da América, surjam cerca de 46050 novos casos, dos quais 13% (5 987) são doentes com menos de 50 anos e 33% (15 196) em indivíduos com idade entre os 50 e os 65 anos.^{21,22} Estes resultados sugerem que esta tendência crescente em indivíduos mais novos se deva a uma mudança de comportamentos e fatores de risco modificáveis, bem como à possibilidade de o fator desencadeador da doença em doentes mais novos ser genético e consequentemente mais agressivo, contudo ainda não conseguem identificar a causa subjacente com clareza. Já os estudos europeus apresentam uma incidência de 125 000 por ano, traduzindo-se em 15 a 25 novos casos por cada 100 000 pessoas, por ano, com uma perspectiva de a incidência aumentar nos próximos anos equitativamente em ambos os sexos.¹¹ Além disso, a idade média de diagnóstico na Europa é aos 70 anos, contrastado com a incidência em populações cada vez mais jovens americanas.

Relativamente à mortalidade, os americanos apresentam no geral taxas decrescentes²¹, discriminando que se deve à grande diminuição nas populações idosas (com mais de 65 anos), devido à disseminação do rastreio que permitiu detetar neoplasias em estadios mais precoces, ainda sem sintomas, ao aprimoramento do estadiamento, ao aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas menos invasivas, ao aumento do controlo da infeção após a cirurgia de excisão da massa tumoral e aos avanços no tratamento sistémico.²¹ Ressaltando que nos últimos anos tem existido um aumento da mortalidade em indivíduos mais jovens.^{1,21} Em oposição, os europeus indicam uma razão de mortalidade de 4 a 10 casos por cada 100 000 doentes por ano, com previsão de aumentar nos anos próximos.

De forma geral, há acordo relativamente aos fatores de risco para o desenvolvimento de cancro retal, sendo estes a história de antecedentes familiares, o elevado índice de massa corporal (IMC), a gordura corporal ou abdominal, diabetes tipo II, o sedentarismo, o consumo excessivo de carnes vermelhas ou processadas, o tabaco, o consumo moderado a elevado de álcool e a colite ulcerosa de longa data, bem como a doença de Crohn que afeta o reto.^{1,11,23-26} Como fatores protetores estão descritos a adoção de um estilo de vida saudável, o consumo de fibras, alho e leite, a vitamina D, pelo seu fator de imunidade anti-tumoral e a toma regular de anti-inflamatórios não esteroides (AINES).^{1,11,25,26}

Em relação à apresentação, aquando o diagnóstico, mais de 50% dos tumores estão no estadio² II e III, 30% estão em estadio I e 10% em estadio IV.²⁷ Além disso, 27% dos indivíduos com menos de 65 anos têm doença metastática à distância (estadio IV), enquanto isto apenas se verifica em 20% dos doentes com mais de 65 anos.²¹ Por um lado, este facto pode estar relacionado com a idade em que o indivíduo inicia o rastreio. Por outro lado, corrobora a hipótese de que o CR em indivíduos mais jovens tem uma componente mais agressiva do que em doentes mais idosos. Sendo que, habitualmente 20 a 34% dos doentes²¹ apresentam metástases hepáticas e cerca de 4 a 9 % metástases pulmonares, esta preferência é concordante à distribuição da drenagem venosa, uma vez que 2/3 é por intermeio do fígado e apenas 1/3 pelo pulmão.^{1,6,7,21}

4.2.3 Clínica

À semelhança de outras neoplasias, numa fase inicial o CR é assintomático na maioria dos doentes. Sendo habitualmente necessário um acumular de células neoplásicas, formando uma massa, para provocar uma mudança na sintomatologia. Deste modo, quando começa a existir queixas por parte do doente, os primeiros sintomas reportados são hemorragia digestiva baixa, tenesmo, dor ou desconforto abdominal, anemia e perda de peso e/ou de apetite.^{4,6,7}

4.2.4 Diagnóstico

A implementação e disseminação do programa de rastreio populacional permitiu o diagnóstico precoce de CR em doentes assintomáticos e em estadios iniciais da doença.^{1,28} Este rastreio abrange indivíduos entre os 50 e os 74 anos e consiste na realização do exame digital retal (EDR) e pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) em doentes assintomáticos. Por um lado, se PSOF for negativa deverá realizar-se a sua pesquisa novamente dentro de 2 anos, por outro lado se for positiva, o indivíduo deverá realizar colonoscopia total, para descartar a possibilidade de neoplasia. Destaco ainda que indivíduos sintomáticos ou com antecedentes familiares em 1º grau conhecidos, antecedentes pessoais de pólipos adenomatosos ou doença inflamatória intestinal, síndromes hereditárias do cancro colorretal devem realizar a colonoscopia total em vez de PSOF, dado que apresentam um maior risco de desenvolver cancro colorretal comparativamente à população em geral.²⁹

² Consultar Tabela 2.

Quando há suspeita clínica, isto é, quando o doente refere queixas sobreponíveis às do CR, anteriormente referidas, deve-se proceder à investigação, de forma a excluir ou confirmar o diagnóstico. Os primeiros passos de diagnóstico devem incluir EDR e uma colonoscopia com biópsia, para confirmação histopatológica. De salientar que a colonoscopia irá permitir ver a totalidade do intestino retrogradamente até ao cego, permitindo principalmente excluir neoplasias síncronas e também encontrar focos metastáticos e avaliar a extensão da lesão, contudo devido à elevada preparação intestinal necessária para a sua realização e uma vez que a suspeita em causa é de CR, pode-se optar por realizar apenas sigmoidoscopia com biópsia, que requer menos preparação intestinal.^{1,6,7,11,30} Há estudos que recomendam a realização do teste genético da IMS e do MMR, de forma a excluir ou diagnosticar Síndrome de Lynch, para planificar uma estratégia terapêutica, uma vez que esta condição genética responde muito bem a imunossuppressores, e para ponderar eventualmente uma colectomia profilática, devido à agressividade da doença.¹

4.2.5 Estadiamento

Após a confirmação histopatológica do diagnóstico segue-se o estadiamento. Este é definido pela classificação clínica TNM do American Joint Committee on Cancer,³¹ com o recurso a exames complementares de diagnóstico (Tabela 1). O T refere-se ao tamanho do tumor (T), o N à presença de invasão ganglionar regional (N) e o M à presença de metastização à distância (M). Esta classificação permite atribuir um estadio à neoplasia em estudo e é através dele que se propõe um tratamento ao doente.^{1,11,30,31} A classificação de estadios, segundo a classificação clínica TNM, está descrita na Tabela 2.

Tabela 1. Classificação Clínica TMN do Cancro do Reto (8ªEdição)

Classificação Clínica TNM do Cancro do Reto	
T – Tumor primário	
Tx	Não foi possível avaliar o tumor primário.
T0	Nenhuma evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intramucular (envolvimento da lamina própria, sem extensão através da muscular da mucosa).
T1	O tumor invade a subserosa (através da mucosa muscular, mas não a muscular própria).
T2	Tumor invade a muscular própria.
T3	O tumor invade tecidos pericorretais, através da muscular própria.
T4	O tumor invade a serosa ou invade / adere a um órgão ou estrutura adjacente.
T4a	O tumor invade a serosa (incluindo perfuração do intestino, através de invasão contínua do tumor, através de áreas de inflamação para a superfície da serosa)
T4b	O tumor invade / adere diretamente a órgãos ou estruturas adjacentes.
N – Nódulos linfáticos regionais	
Nx	Não foi possível avaliar os gânglios linfáticos regionais.
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais.
N1	Um a três gânglios linfáticos regionais são positivos (tumor em gânglios linfáticos medindo $\geq 0,2$ mm), ou qualquer número de depósitos de células tumorais está presente e todos os gânglios linfáticos identificáveis são negativos.
N1a	Um gânglio linfático regional é positivo.
N1b	Dois ou três gânglios linfáticos regionais são positivos
N1c	Nenhum gânglio linfático regional é positivo, mas há depósitos de células tumores nos tecidos da subserosa, mesentéricos ou sem peritoneu, ou perirretais/mesorretais.
N2	Quatro ou mais gânglios linfáticos regionais são positivos.
N2a	Quatro a seis gânglios linfáticos regionais são positivos.
N2b	Sete ou mais gânglios linfáticos regionais são positivos.
M – Metástases à distância	
M0	Nenhuma metástase à distância por imagem. Sem evidência de tumor em locais ou órgãos à distância.
M1	Metástase num ou mais locais / órgãos à distância ou metástase peritoneal identificada.
M1a	Metástase identificada num local / órgão, sem metástase peritoneal.
M1b	Metástase identificada em dois ou mais locais / órgãos, sem metástase peritoneal.
M1c	Metástases identificadas na superfície peritoneal com ou sem outras metástases noutros locais / órgãos.

Tabela 2. Estádios do Cancro Retal com base na Classificação Clínica TNM

Estádios do Cancro Retal com base na Classificação Clínica TNM			
	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio II A	T3	N0	M0
Estadio II B	T4a	N0	M0
Estadio II C	T4b	N0	M0
Estadio III A	T1, T1-T2	N1- N1c, N2a	M0
Estadio III B	T1-T2, T2-T3, T3-T4a	N1, N2	M0
Estadio III C	T3-T4a, T4a, T4b	N2	M0
Estadio IV A	T1 - 4	N1 - 2	M1a
Estadio IV B	T1 - 4	N1 - 2	M1b
Estadio IV C	T1 - 4	N1 - 2	M1c

Para definir o T recorre-se à ecografia endo-retal, que tem elevada acuidade na avaliação da profundidade da invasão tumoral na mucosa do reto e mesorreto. De ressaltar que a invasão do mesorreto é um sinal de mau prognóstico, dado que não é uma boa barreira anatómica à invasão de outros tecido e órgãos. Solicita-se ainda uma ressonância magnética (RM) pélvica com contraste³², para avaliar a extensão da neoplasia e a invasão dos gânglios linfáticos regionais, estabelecendo assim o N. Por sua vez, o M é avaliado com recurso à tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal e a tomografia por emissão de positrões (PET), nomeadamente as metástases hepáticas e pulmonares.^{1,11,30}

De ressaltar que tumores T3 abaixo da reflexão peritoneal têm a capacidade de invadir diretamente o mesorreto e as fáscias peri-retais, uma vez que não existe serosa. Pela mesma razão, nesta zona anatómica, ou seja, no 1/3 inferior do reto não pode ser atribuída a classificação T4, pois esta é atribuída apenas quando há existência e invasão da serosa.^{3,33}

Adicionalmente pede-se o doseamento do antigénio carcinoembrionário (CEA), que é um marcador tumoral útil no acompanhamento da doença, uma vez que é uma glicoproteína produzida essencialmente pela massa tumoral, pelo que a comparação de valores antes e após o tratamento ajuda a identificar recidivas e a monitorizar a eficácia da resposta

terapêutica. De forma a sistematizar os passos do diagnóstico e estadiamento foi elaborada a Figura 3.

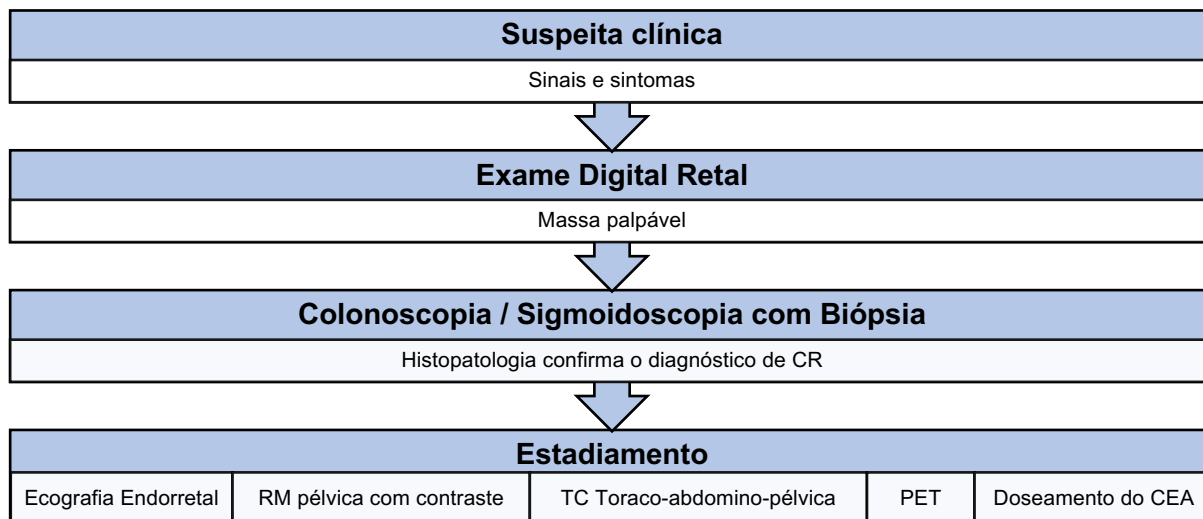


Figura 3. *Diagnóstico e Estadiamento do Cancro Retal*

4.2.6 Tratamento Standard do Cancro Retal

Tal como referido anteriormente, a escolha do tratamento depende do estadiamento clínico da neoplasia aquando o diagnóstico (Tabela 2), sendo definido a partir da classificação TNM (Tabela 1).

Em primeiro lugar, carcinomas em fases iniciais, isto é, num estadio I (T1-T2 N0 M0) sem envolvimento linfático e sem doença metastática, o tratamento recomendado é a excisão cirúrgica, através das técnicas de excisão transanal ou cirurgia transanal por cirurgia minimamente invasiva^{1,11,30,34}, de forma as reduzir ou até mesmo a evitar as consequências da cirurgia radical, evitando assim ostomias precoces permanentes e preservando a função intestinal a longo prazo.³⁵⁻³⁷ De salientar a importância da ecografia endo-retal neste estadio, que possibilita a distinção do grau de invasão de profundidade, uma vez que a neoplasia T1 é passível de abordagem endoscópica e a T2 não. Nos últimos anos tem surgido a hipótese de estes doentes serem candidatos a terapêutica neoadjuvante, como radioterapia (RT) de curta duração ou quimiorradioterapia (QRT), evitando assim a realização de cirurgia, preservando a integridade anatómica e a totalidade da função do reto.^{38,39}

Em segundo lugar, neoplasias em estadio II (T3-T4 N0 M0) está aconselhado a realização de recessão cirúrgica radical, nomeadamente a cirurgia de excisão total do mesorreto (ETM), devido ao maior risco de recorrência local (RL).¹¹ Nos casos de cancro retal localmente avançado (CRLA), ou por outras palavras, com envolvimento do mesorreto (T3) nos tumores do 1/3 inferior do reto ou da serosa (T4) nos tumores dos 2/3 superiores, as guidelines também recomendam a realização de terapêutica neoadjuvante (antes da cirurgia) e adjuvante (depois da cirurgia).^{1,11,30} Neste estadio, a terapêutica adjuvante ou quimioterapia adjuvante (QTa) é opcional, sendo o seu uso avaliado caso a caso e consoante a política do hospital.

Em terceiro lugar, no estadio III (T1-4 N1-2 M0) já existe envolvimento linfático regional, mas sem doença metastática à distância, pelo que está preconizado a terapêutica sistémica neoadjuvante com QRTneo, seguida de ETM e QTa.^{1,11,30,32,40}

Em último lugar, tumores em que existe envolvimento linfático e doença metastática à distância são classificados como estadio IV (T1-4 N1-2 M1). Nesta fase deve-se avaliar a ressecabilidade das metástases síncronas. Por um lado, se estas forem ressecáveis está indicado a realização de tratamento com intenção curativa, ou seja, prescreve-se QRTneo para diminuir as margens do tumor e assim aumentar a segurança da excisão da massa tumoral primária e a recessão das metástases, seguindo-se a realização de QTa. Por outro lado, se forem irressecáveis o doente irá fazer QT paliativa, podendo adicionalmente realizar RT, para diminuir sintomas locais, dado que a sua realização, neste estadio, não promove benefícios terapêuticos a nível sistémico.^{1,11,30,41} De forma a sistematizar o tratamento do CR de acordo o estadiamento foi elaborada a Tabela 3.

Tabela 3. Tratamento do Cancro Retal consoante o Estadiamento

Estadiamento	Tratamento
Estadio I	Recessão local
Estadio II	Recessão cirurgia com ou sem tratamento sistémico neoadjuvante e adjuvante
Estadio III	Recessão cirúrgica com tratamento sistémico neoadjuvante e adjuvante
Estadio IV	Tratamento sistémico com recessão cirúrgica ou Quimioterapia paliativa

4.2.7 Esquemas Terapêuticos no Cancro Retal

Focando agora nas várias vertentes da terapêutica sistémica do tratamento standard do cancro retal, sendo elas a QRTneo, a RT de curta duração com ou sem quimioterapia

neoadjuvante (QTneo) e a QTa. De realçar que até ao momento presente o tratamento classificado como de eleição com intenção curativa é a cirurgia, nomeadamente a ETM.^{42,43}

Primeiramente, a QRTneo é a mais utilizada no CRLA, tendo como principal objetivo a diminuição do tamanho do tumor primário ou *downstaging* e ajudar no controlo locorregional⁴⁴. Consiste na aplicação de RT (45 a 50,4 Gy em 25 a 28 frações) concomitantemente com QT, habitualmente com capecitabina ou fluorouracil.^{1,11,30} Esta abordagem apresenta uma taxa de RL de 5 a 9%^{45,46} e uma resposta patológica completa (RPC), que corresponde à ausência de neoplasia residual na avaliação histopatológica após a cirurgia de 10 a 30%,^{44,47,48} com elevada taxa de doença metastática à distância, sendo esta a sua principal desvantagem. Estudos esclarecem que a falta de controlo das lesões metastáticas se deva ao tempo em que a doença fica sem qualquer intervenção e controlo terapêutico entre o fim da QRT e a cirurgia.^{2,48} As guidelines preconizam que a cirurgia deva acontecer 6 a 8 semanas após a QRT.^{1,11,30} Um ensaio clínico (EC) recente, o GRECCAR-6 (Jérémie H. Lefevre e al, 2016),⁴⁹ avaliou a diferença da RPC em dois grupos que realizaram QRT e foram submetidos a cirurgia com intervalos de 7 e 11 semanas após a QRT, concluindo que o atraso de 4 semanas não está associado a um aumento de RPC, mas está associado a uma maior taxa de morbilidade operatória e a uma diminuição na qualidade da cirurgia de ETM.

Seguidamente, outra estratégia válida é a RT de curta duração (25 Gy em 5 frações) antes da cirurgia, dado que é capaz de proceder ao *downstaging* do tumor, facilitando consequentemente a recessão R0 e alívio de sintomas, como o tenesmo e retrorragias. De forma a esclarecer, a recessão R0 é a remoção completa do tumor macroscopicamente durante a cirurgia, com margens negativas após a avaliação histopatológica. Concluindo que os doentes que mais beneficiam desta abordagem antes do procedimento cirúrgico são os que têm o tumor primário e os gânglios linfáticos mesorretais contidos dentro da fáscia mesorretal. Além disso, a RT também está associada a um aumento de 6% da sobrevivência livre de doença (SLD)^{50,51} e de sobrevivência global (SG) e a uma diminuição da taxa de RL.^{40,45} Uma das suas desvantagens é implicar o adiamento da cirurgia,⁵² devido a evitar complicações como a fibrose pélvica, o edema e a inflamação local, que levam inevitavelmente a uma maior dificuldade na realização da ETM, com uma menor taxa de ressecção R0.^{49,53} Um EC que tentou definir a dose ideal de RT pré-operatória e o tempo ideal para a realização de ETM foi o STOCKHOLM III (Johan Erlandsson e al, 2017),⁵⁴ selecionando e dividindo doentes em 3 grandes grupos de tratamento: A) RT de curta duração e cirurgia em 1 semana; B) RT de curta duração e cirurgia 4 a 8 semanas depois; C) RT de longa duração e cirurgia 4 a 8 semanas depois. Como resultados revelou que não existe benefício em realizar RT de longa duração, dado que os resultados foram semelhantes nos 3 grupos, além de

verificar que há vantagem em diferir 4 a 8 semanas a cirurgia da realização de RT, devido ao grupo A ter apresentado uma maior percentagem de complicações cirúrgicas.

Adicionalmente, a seguir à RT de curta duração pode-se realizar terapêutica neoadjuvante. Esta é uma metodologia alternativa à QRT em tumores T3 do reto inferior ou sem serosa e em tumores T4 dos 2/3 superiores do reto ou com serosa, com a principal finalidade de tratar micrometástases. Contudo a prescrição de QTneo por si só, sem mais nenhum tratamento, não está recomendada no tratamento do CR localizado, sem doença metastática.⁵⁵ Habitualmente é utilizada a combinação de uma fluoropirimidina com oxaliplatina.⁵⁶ A combinação de capecitabina com oxaliplatina tem o nome de CAPOX, já a de fluorouracil com leucovorina (ácido fólico) e oxaliplatina nomea-se de FOLFOX^{55,57} e a adição de ácido fólico deve-se ao aumento da eficácia do fluorouracil. Se ao FOLFOX ainda se adicionar irinotecano passa a chamar-se de FOLFIRINOX.⁵⁸⁻⁶⁰ Um estudo chinês comparou a eficácia do FOLFOX com o FOLFIRINOX (Fei Qi e al, 2018)⁶¹ concluindo que a taxa de RL foi menor no grupo do FOLFIRINOX, contudo este grupo apresentou mais efeitos adversos e menor tolerabilidade ao tratamento. Outros estudos também atribuem ao FOLFIRINOX melhores taxas de resposta (66 a 86%)^{59,62} e um controlo de doença metastática de 94%.⁵⁹ Deste modo, pode-se concluir que o FOLFIRINOX pode ser usado apenas em CR avançado, em estadio II ou III e em doentes com melhor performance de status, dado que estão mais aptos a suportar a agressividade desta combinação terapêutica.

Finalmente, quanto ao uso da QTa não há consenso e clareza entre as guidelines americana, europeia e japonesa de quando esta metodologia está recomendada, dado que não aumenta a SG.^{1,63} Contudo há unanimidade quanto ao seu objetivo terapêutico na redução de recorrência local e sistémica no CR em estadio III e II avançado.^{1,11,30,45} Uma indicação clara para a sua realização é em doentes que apenas realizaram RT antes da cirurgia, em que não tenha sido possível realizar recessão R0 ou haja suspeitas de doença metastática aquando do re-estadiamento.¹¹ A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que todos os doentes em estadio II e III realizem QTa, porém na pratica apenas 50% dos doentes consegue seguir esta recomendação, dado que a outra metade não realiza devido a complicações pós-operatórias, pelo que não existe uma boa adesão terapêutica.^{64,65} Os protocolos de QT mais utilizados nesta situação são o CAPOX⁶⁶ ou FOLFOX.⁶⁷

4.3 A Terapêutica Neoadjuvante Total

A TNT é uma nova estratégia multidisciplinar de tratamento do CR, consistindo na utilização de QT e RT antes do procedimento cirúrgico. Tem como principal objetivo colmatar as limitações do tratamento standard, tais como otimizar o combate à doença micrometastática em simultâneo com o tratamento local antes da cirurgia, impedindo que a doença à distância se continue a desenvolver até à realização da QTa.^{68,69} Tem especial interesse em doentes com CRLA em estadio II e III, dado que integra terapêutica sistémica.^{70,71}

Esta nova terapêutica pode ser aplicada de duas formas distintas, por indução (TNTi) ou por consolidação (TNTc). A primeira é quando se realiza primeiro QT e posteriormente RT ou QRT antes da cirurgia, já na segunda realiza-se primeiro RT ou QRT seguindo-se a QT antes do procedimento cirúrgico.^{65,72}

A TNT tal como dito anteriormente tem como principal objetivo o controlo da doença micrometastática, através do aumento da sobrevivência livre de metástases (SLM), isto é, através do aumento do número de anos sem recidivas por evolução destes pequenos focos metastáticos, com conseqüente, repercussão no aumento da SG e da SLD, que é o número de anos sem doença neoplásica retal.⁶⁸ Outros benefícios que a TNT promete alcançar são as melhores taxas de adesão e conclusão de QTneo,^{73,74} com boa tolerância e sem aumento da toxicidade associada, minimizar o tempo que os doentes necessitam de ileostomias de derivação,⁷⁵ aumentar as taxas de RPC, almejando atingir resposta clínica completa (CCR) ou por outras palavras, na reavaliação imagiológica pós realização de TNT não há vestígios de tumor residual, proporcionando a alguns doentes a hipótese de não realizar cirurgia.

De frisar que devido a ser um tema recente e ainda em debate entre vários especialistas e investigadores, apenas as guidelines americanas da NCCN fazem menção à utilização da TNT no CR em estadio II e III, considerando-a como uma opção terapêutica aceitável.¹ Além disso, ainda há poucos estudos de fase II e III sobre a TNT no CR, mas todos eles mostram resultados esperançosos de que esta possa vir a tornar-se a terapêutica sistémica de eleição.

4.3.1 Análise de Ensaios Clínicos

De seguida, segue-se uma breve análise dos EC publicados mais relevantes, de forma a avaliar a eficácia da TNT, bem como as suas vantagens e limitações.

4.3.1.1 Ensaio Clínico RAPIDO - Radioterapia de curta duração seguida de quimioterapia antes da excisão total do mesorreto versus quimiorradioterapia pré-operatória, excisão total do mesorreto e quimioterapia adjuvante opcional no cancro retal localmente avançado: um estudo randomizado, multicentro, de fase III (2021, Renu Bahadoer e al.)⁷⁴

O objetivo deste estudo consistia na redução da metastização à distância sem comprometer o controlo locorregional, tentando assim combater a principal lacuna do tratamento standard. Os autores definiram o endpoint primário como sendo a falência ao tratamento (FT) num prazo de 3 anos, o que por outras palavras significa que se não existe nenhuma recidiva local ou à distância ao fim de 3 anos após a conclusão do tratamento, o endpoint primário seria alcançado. Para tal selecionaram doentes com adenocarcinoma retal localmente avançado, mais concretamente com estadiamento: T4 ou com invasão nodular ou invasão vascular ou invasão da fáscia mesorretal. Distribuindo-os em 2 grupos, um que recebeu a TNT e outro o tratamento standard.

O ramo da TNTc realizou RT de curta duração (5 × 5 Gy, durante um máximo de 8 dias), seguido de 6 ciclos de QT CAPOX³ ou 9 ciclos de FOLFOX⁴, seguido de EMT. A escolha de CAPOX ou FOLFOX4 ficou ao critério do médico ou do protocolo institucional. Enquanto o grupo do QRT fez 28 frações diárias de RT (1 x 8 Gy até 50 x 4 Gy ou 25 frações de 2 x 0 Gy até 50 x 0 Gy), consoante a preferência do médico ou da política hospitalar, com QT concomitante, com capecitabina (825 mg/m², oral e duas vezes ao dia), seguida de EMT. Além disso, conforme a política hospitalar, poderiam realizar QTa com 8 ciclos de CAPOX ou 12 ciclos de FOLFOX4. A Figura 4 resume a metodologia aplicada.



Figura 4. Metodologia terapêutica do ensaio clínico RAPIDO

TNTc – Terapêutica neoadjuvante total de consolidação; QRT – Quimiorradioterapia; RT – Radioterapia; ETM – Excisão total do mesorreto; Qta – Quimioterapia adjuvante.

³ Esquema CAPOX: Capecitabina (1000 mg/m², por via oral, duas vezes ao dia nos dias 1 e 14) e oxaliplatina (130 mg/m², por via intravenosa, no dia 1) e um intervalo livre de QT entre os dias 15 a 21.

⁴ Esquema FOLFOX4: Oxaliplatina (85 mg/m², por via intravenosa, no dia 1), leucovorina (200 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 2) e fluorouracil (em bolus 400 mg/m², por via intravenosa e fluorouracil 600 mg/m², por via intravenosa por 22 horas, nos dias 1 e 2) e um intervalo livre de QT entre os dias 3 a 14.

Os endpoint primário (FT num prazo de 3 anos) foi verificado em 128 de 462 doentes do grupo da TNTc e em 152 de 450 do grupo do QRT, o que se traduz numa probabilidade cumulativa de falência em 3 anos de 23,7% versus 30,4%, no grupo da TNTc versus no grupo do QRT, respetivamente. Relativamente à taxa de conclusão de QT, 85% dos doentes do grupo TNTc concluiu a QTneo com 48% de eventos adversos ou toxicidade aguda (TA), enquanto 90% dos doentes do grupo QRT concluiu a QTneo com 25% de TA. Dos doentes propostos para QTa apenas 63% concluiu o tratamento com 34% de TA. A falência do tratamento por metástases (FTM) ocorreu em 20% dos doentes do grupo da TNTc e em 26,8% do grupo do QRT, atribuindo se este acontecimento à maior adesão e tolerabilidade à da QTneo no grupo experimental comparativamente à QTa no grupo do QRT, dado que os doentes, por norma, estão em melhor estado físico antes da cirurgia do que depois.

Além disso, 28% dos doentes do grupo da TNTc alcançou a RPC, enquanto no grupo QRT só se verificou em apenas 14% dos doentes, ou seja, o grupo da TNTc demonstrou o dobro da possibilidade de preservação de órgão comparativamente com o grupo do tratamento standard. Adicionalmente, após o tratamento, a taxa de RL foi de 7% no grupo TNTc e de 9% no grupo QRT, enquanto a taxa de recorrência de metástases foi de 14% e de 7%, respetivamente.

Em resumo, em doentes com CRLA de alto risco, o RAPIDO demonstrou que a RT de curta duração seguida de QT antes da cirurgia, diminuí a probabilidade de falência do tratamento relacionado com a doença em comparação com a QRT com ou sem QTa, tendo forte impacto na erradicação da doença metastática em simultâneo com o controlo locorregional da doença, sendo por isso um EC clínico chave para a TNT.

4.3.1.2 Ensaio Clínico PRODIGE-23 - Quimioterapia neoadjuvante com FOLFIRINOX e quimiorradioterapia pré-operatória para doentes com cancro retal localmente avançado: estudo multicentro, randomizado, de fase III (2021, Thierry Conroy e al.)⁷⁶

O PRODIGE-23 foi desenhado com o objetivo de reduzir o risco de recorrências de metástases com TNT, selecionando FOLFIRINOX como escolha farmacológica de QTneo. Para tal a equipa de Thierry Conroy definiu o endpoint primário como a SLD durante 3 anos e selecionou indivíduos com adenocarcinoma retal até 15 centímetros da borda anal, em estadiamento T3 ou T4, sem metástases à distância (M0).

O grupo da TNTi realizou primeiro QTneo com 6 ciclos de FOLFIRINOX⁵, seguidos de QRTneo (50 Gy, durante 5 semanas concomitante com capecitabina, 800 mg/m², por via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias por semana) e 6 a 8 semanas depois realizava a ETM, exceto nas neoplasias com margens distais superiores a 1 centímetro, nas quais se deveria optar pela técnica de recessão anterior baixa (RAB). Adicionalmente, 5 a 12 semanas depois teria lugar a QTa durante 3 meses, com FOLFOX6 modificado⁶ ou capecitabina (1250 mg/m², duas vezes ao dia, via oral, nos dias 1 a 14, a cada 21 dias). Enquanto o grupo da QRT recebeu exclusivamente a QRTneo. A cirurgia também foi planeada 6 a 8 semanas após a conclusão da QRT, sendo preferível a ETM, com a mesma exceção aplicada no grupo da TNTi, onde se prefere RAB. A QTa foi iniciada de 5 a 12 semanas após a cirurgia, durante 6 meses com FOLFOX6 modificado ou capecitabina. A Figura 5 resume a metodologia.

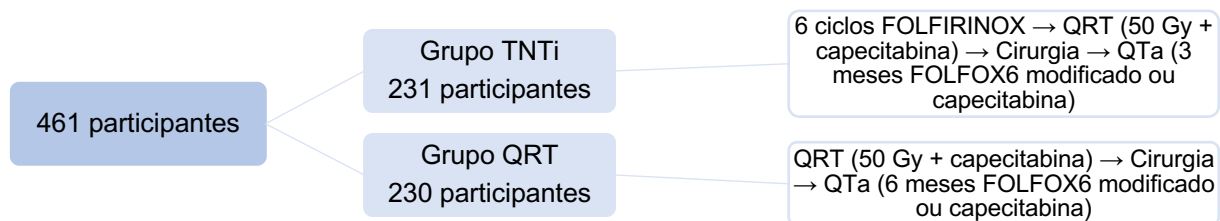


Figura 5. Metodologia terapêutica do ensaio clínico PRODIGE-23

TNTi – Terapêutica neoadjuvante total de indução; QRT – Quimiorradioterapia; QTa – Quimioterapia adjuvante.

A nível de resultados, este EC apresentou taxas de SLD em 3 anos de 76% no grupo da TNTi e de 69% no grupo da QRT. De igual forma, a SG em 3 anos, foi superior no grupo da TNTi com 91% versus 88% no grupo da QRT, demonstrando a eficácia do FOLFORINOX no controlo da doença a médio prazo. Quanto às taxas de conclusão de tratamento, 92% dos doentes do grupo TNTi completou o esquema FOLFORINOX, apresentando 46% eventos de TA a este tratamento. A QRT foi completada por 95% indivíduos do grupo TNTi com 5% de TA e por 99% participantes do grupo QRT com 7% de TA. Já a QTa foi totalmente administrada em 77% dos doentes do grupo TNTi com 42% de TA e em 79% dos indivíduos do grupo QRT com 65% de TA.

A ressecção R0 foi muito semelhante em ambos os grupos com 95% no grupo TNTi e 94% no grupo QRT. Contudo, existiu uma grande discrepância na taxa de RPC, em que o grupo TNTi

⁵ Esquema FOLFIRINOX: Oxaliplatina 85 mg/m², irinotecano 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracil 2400 mg/m², por via intravenosa, a cada 14 dias).

⁶ Esquema FOLFOX6 modificado: Oxaliplatina 85 mg/m², em bolus intravenoso de 2 horas, leucovorina 400 mg/m², em bolus intravenoso de 2 horas, fluorouracil 400 mg/m², em bolus intravenoso e depois 2400 mg/m², via intravenosa contínua, durante 46 horas, a cada 14 dias

apresentou o mais do dobro da percentagem alcançada no grupo QRT, 27,8% versus 12,1%, sendo estes resultados concordantes com o estudo RAPIDO. Além disso, a taxa de RL em 3 anos foi de 4% no grupo TNTi e de 6% no grupo QRT. À semelhança, a recidiva por metástases em 3 anos foi de 17% versus 25%, sendo inferior no grupo da TNTi e superior no grupo da QRT. A SLM em 3 anos foi de 79% no grupo da TNTi e de 72% no grupo da QRT, favorecendo a hipótese de que a QTneo precoce no tratamento do CRLA auxilia no controlo de metástases à distância, sem comprometer o tratamento locorregional.

Em conclusão, há benefício em utilizar o FOLFORINOX em tumores do reto mais agressivos, de forma a intensificar o tratamento neoadjuvante, sem comprometer a tolerância à QTneo e sem aumento da toxicidade aguda.

4.3.1.3 Ensaio Clínico CAO/ARO/AIO-12 - Quimiorradioterapia mais quimioterapia de indução ou de consolidação como terapêutica neoadjuvante no total no cancro retal localmente avançado: ensaio randomizado, de fase II (2019, Emmanouil Fokas e al.)⁶⁵

O CAO/ARO/AIO-12 teve como objetivo averiguar qual seria a melhor sequência de tratamento da TNT para aumentar a RPC para 25%, de forma a que os doentes após a cirurgia apresentem um estadiamento ypT0N0, isto é, a ausência total de células neoplásicas na avaliação histopatológica da peça cirúrgica, sendo este o endpoint primário deste EC. Selecionaram doentes com adenocarcinoma retal até 12 centímetros acima da margem anal, com estadiamento T3 ou T4, dividindo-os em 2 ramos, um que recebeu TNTi e outro que realizou a TNTc.

No grupo TNTi administrou-se 3 ciclos de QTneo com oxaliplatina, leucovorina e fluorouracil⁷, seguindo-se a QRT com RT (50.4 Gy, em 28 frações) modulada por intensidade, para o tumor primário e para os gânglios linfáticos mesorretais, pré-sagrados e ilíacos internos, concomitantemente com de fluorouracil e oxaliplatina⁸. Por sua vez, o grupo TNTc recebeu o tratamento inverso, ou seja, primeiro a QRT e depois a QTneo antes da cirurgia. A Figura 6 resume a metodologia terapêutica.

⁷ Esquema de QTneo do CAO/ARO/AIO-12: Oxaliplatina (100 mg/m², intravenoso, por uma infusão de 2 horas), leucovorina (400 mg/m², intravenoso, por uma infusão de 2 horas) e fluorouracil (2.400 mg/m², numa infusão contínua de 46 horas, repetida no dia 15, durante três ciclos).

⁸ Esquema de QT do CAO/ARO/AIO-12: Fluorouracil (250 mg/m² intravenosa, nos dias 1 a 14 e 22 a 35 da RT) e oxaliplatina (50 mg/m², numa infusão intravenosa de 2 horas, nos dias 1, 8, 22 e 29 da RT).

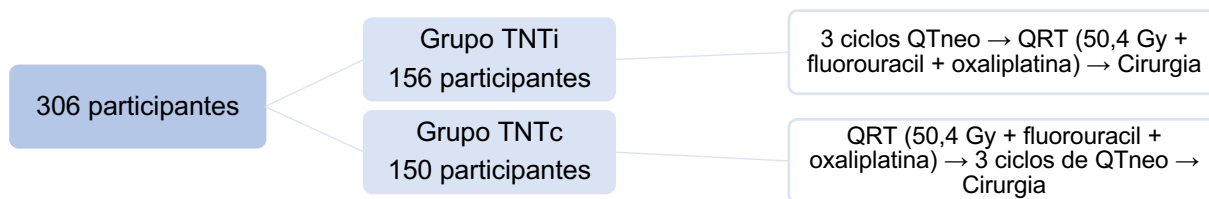


Figura 6. Metodologia terapêutica do ensaio clínico CAO/ARO/AIO-12

TNTi – Terapêutica neoadjuvante total de indução; TNTc – Terapêutica neoadjuvante total de consolidação; QTneo – Quimioterapia neoadjuvante; QRT – Quimiorradioterapia.

Quanto aos resultados, o ramo TNTi apresentou uma RPC ou ypT0N0 de 17%, com 6 doentes a não necessitar de cirurgia, por terem alcançado a resposta clínica completa (RCC), fazendo com que RPC e a RCC combinados seja de 21% neste grupo. Já o grupo de consolidação obteve uma RPC de 25%, alcançando assim o endpoint primário, e ainda 4 doentes não necessitaram de cirurgia, pelo que a RPC e RCC combinadas foi de 28%. Além disso, no grupo TNTi a taxa de recessão R0 foi de 92% e apresentou uma preservação do esfíncter em 68% dos doentes, enquanto no grupo TNTc foi de 90% e 72%, respetivamente.

No que diz respeito às taxas de conclusão, 93% dos doentes do grupo TNTi completou a QTneo com 22% de TA e 91% completou a RT, 78% o esquema com fluorouracil e 76% a oxaliplatina, com uma taxa total de TA à QRT de 37%. Já no grupo de TNTc, 97% completou a RT, 87% o fluorouracil e 93% a oxaliplatina, com uma taxa total de TA à QRT de 27% e 90% completou a QTneo com 22% de TA, valor igual ao do grupo de TNTi. Deste modo, a adesão terapêutica em relação à QTneo foi superior no grupo TNTi, contrastando com a maior adesão à QRT no grupo TNTc., salientando que o primeiro tratamento terá mais adesão do que o segundo, pelo que se deve escolher o tratamento mais adequado às necessidades de cada doente.

Em suma, este EC mostrou resultados mais promissores no grupo de consolidação, no que toca a RCP, demonstrou ainda uma otimização de preservação de órgão, diminuindo a necessidade de tratamento cirúrgico. Além de ter salientado ainda a possibilidade de se poder optar pela TNT de indução em doentes que careçam de mais controlo da doença metastática e pela TNT de consolidação nos que necessitam de mais controlo local da doença.

4.3.1.4 Ensaio Clínico OPRA - Preservação de órgão em doentes com adenocarcinoma retal tratados com terapêutica neoadjuvante total: estudo multicentro, randomizado, não-cego, de fase II (2022, Julio Garcia-Aguilar e al.)^{77,78}

Este estudo teve como propósito avaliar a eficácia da estratégia de 'watch and wait', para alcançar a preservação de órgãos em doentes com CRLA. Esta estratégia é um tratamento não invasivo, que consiste apenas na realização de terapêutica neoadjuvante, sem intervenção cirúrgica.⁷⁹ O endpoint primário foi definido como sendo a SLD em 3 anos. Neste EC foram selecionados 324 doentes com carcinoma retal em estadio III e IV, inicialmente submetidos a TNT e posteriormente reavaliados, caso alcançassem a RCC poderiam ser integrados neste EC, o qual consiste num protocolo de vigilância tumoral muito apertado.

Os participantes foram divididos em 2 grupos, alterando à semelhança do CAO/ARO/AIO-12, a sequência de tratamento. O grupo TNTi realizou primeiro a QTneo e de seguida a QRTneo, enquanto o grupo TNTc realizou primeiro a QRTneo e depois a QTneo. Como QTneo foi administrado oito ciclos de FOLFOX⁹ ou cinco ciclos de CAPOX, já como QRTneo foi prescrito RT (5cGY) modulada por intensidade, em simultâneo com capecitabina (825 mg/m², duas vezes ao dia por via oral) ou fluorouracil (225 mg/m², intravenoso), de acordo com a preferência do oncologista. Após 8 semanas da TNT todos os doentes seriam reavaliados, para verificar se tinham atingido a RCC, através do ERD, da ecoendoscopia retal, RM pélvica e TC toraco-abdomino-pélvica. A Figura 7 resume a metodologia.

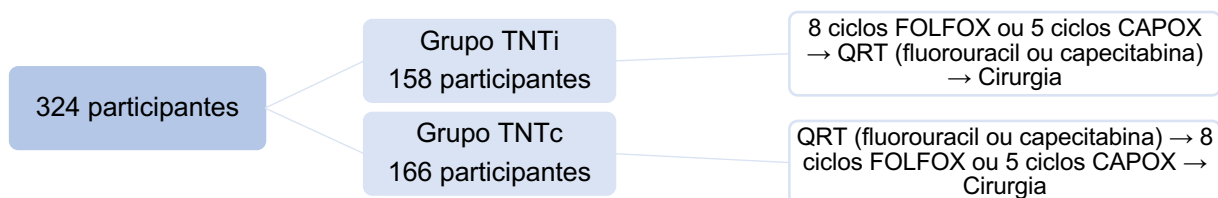


Figura 7. Metodologia terapêutica do ensaio clínico OPRA

TNTi – Terapêutica neoadjuvante total de indução; TNTc – Terapêutica neoadjuvante total de consolidação; QRT – Quimiorradioterapia.

Os participantes que alcançaram a RCC foram integrados no protocolo de seguimento, que consiste na realização do ERD e sigmoidoscopia flexível a cada 4 meses, nos primeiros 2 anos e a cada 6 meses, nos 3 anos seguintes. A RM pélvica seria repetida a cada 6 meses, nos primeiros 2 anos e anualmente nos 3 anos seguintes. De destacar, que todos os doentes

⁹ Esquema FOLFOX: Fluorouracil (325 mg/m², durante 5 dias), leucovorina (20 mg/m², em bolus, durante a 1ª e 5ª semanas de RT) e oxaliplatina (50 mg/m², intravenoso, nos dias 1, 8, 15, 22 e 29 da RT) e oxaliplatina (50 mg/m², intravenoso, nos dias 1, 8, 15, 22 e 29 da RT).

que mostrassem sinais de crescimento tumoral ou de recidiva eram propostos para cirurgia, nomeadamente para ETM.

Como resultados, 76% dos doentes em ambos os ramos alcançaram o endpoint primário (SLD em 3 anos). Do mesmo modo, as taxas de sobrevivência livre de recorrências (SLR) também não diferem entre os grupos, sendo de 94% em ambos. Por sua vez, na SLM verificou-se uma ligeira diferença, sendo de 84% no grupo TNTi e de 82% no grupo TNTc.

Dos doentes do grupo TNTi, 86% concluiu os 8 ciclos de FOLFOX, 85% recebeu os 5 ciclos de CAPOX e 98% a QRT, com um total de TA ao tratamento de 41%. Já os doentes do grupo TNTc, 100% concluiu a QRT, 84% finalizou o FOLFOX e 88% o CAPOX, com um total de TA de 34%, demonstrando que o esquema de consolidação teve melhor adesão terapêutica, com maior tolerabilidade e menor taxa de reações adversas ao tratamento.

Após a TNT, dos 304 doentes elegíveis, apenas 225 alcançaram a RCC e foram propostos para seguimento segundo o protocolo watch and wait, sendo que 40% dos doentes do grupo TNTi e 27% dos doentes do grupo TNTc desenvolveram RL e foram propostos para realização de cirurgia de ETM. Ao fim de 3 anos, a percentagem de doentes que preservaram o reto com intenção curativa foi de 41% no grupo TNTi e 53% no grupo TNTc.

Concluindo, o OPRA apesar de não ter demonstrado diferença significativa na SLD, mostrou resultados promissores no grupo de consolidação em relação à adesão, tolerabilidade e preservação de órgão, sem necessidade cirúrgica com intenção de tratar. Ressaltando, deste modo, a importância e a controvérsia deste estudo, já que até este momento o único tratamento que era considerado como curativo, nestes doentes, era o procedimento cirúrgico, nomeadamente a ETM.

4.3.1.5 Ensaio Clínico STELLAR - Radioterapia de curta duração mais quimioterapia versus quimiorradioterapia de longa duração no cancro retal localmente avançado: ensaio multicentro, randomizado, de fase III (2022, Jing Jin e al.)⁸⁰

O STELLAR tem como objetivo analisar a SLD em 3 anos, entre a TNT de consolidação, com RT de curta duração e a QRT de longa duração. Para tal, os autores selecionaram doentes com CRLA no terço distal e médio do reto, em estadiamento T3 e T4, não metastizado à distância (M0).

O ramo da TNTc recebeu RT de curta duração (5 Gy x 5), seguida de 4 ciclos de CAPOX e após 6 a 8 semanas teria lugar a ETM, e posteriormente realizavam mais 2 ciclos de CAPOX. Já o grupo da QRT de longa duração fez RT ao longo de 5 semanas (50 Gy em 25 frações), simultaneamente com capecitabina (825 mg/m², duas vezes ao dia) e tal como o outro grupo, ao fim de 6 a 8 semanas seriam submetidos a ETM, seguida de QTa, com 6 ciclos de CAPOX. A Figura 8 resume a metodologia utilizada.

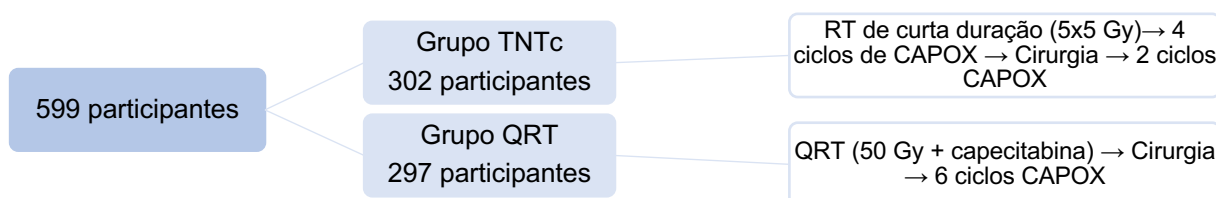


Figura 8. Metodologia terapêutica do ensaio clínico STELLAR

TNTc – Terapêutica neoadjuvante total de consolidação; QRT – Quimiorradioterapia; RT – Radioterapia.

Quanto aos resultados, a SLD aos 3 anos foi de 64,5% no grupo da TNTc e de 62,3% no grupo da QRT, não se verificando diferenças significativas na SLR. Adicionalmente, o grupo da TNTc teve melhores resultados, aos 3 anos, na SG com 86,5% versus 75,1% no grupo da QRT e na SLM com valores de 77,1% versus de 75,3% no grupo da QRT. Contudo, o grupo da QRT apresentou melhor taxa de conclusão de tratamento sistémico, com uma percentagem de 92,25%, enquanto apenas 82,6% dos participantes do grupo TNTc concluíram o tratamento planeado. Apesar disto, a taxa de TA foi superior no grupo TNTc com 26,5% versus 12,6% no grupo QRT.

Já relativamente à RPC, foi alcançada em 21,8% dos participantes do grupo TNTc e em apenas 12,3% dos doentes do grupo QRT. Uniformemente, no fim do tratamento neoadjuvante, o grupo da TNTc teve uma taxa de RCC de 11,1%, enquanto o grupo da QRT apresentou uma taxa de 4,4%, salientando a eficácia desta nova estratégia terapêutica.

Em suma, este estudo demonstrou que a TNT é eficaz no CRLA, revelando resultados promissores na SLD e na RCC. Apresentando uma aceitável adesão e tolerabilidade terapêutica, podendo assim, ser considerada uma estratégia terapêutica neoadjuvante no CR.

4.3.2 Conclusão dos Ensaio Clínicos Analisados

Todos os estudos diferem em aspetos importantes como o risco e estadiamento do doente, a duração, o esquema e o momento em que realiza a RT, a QTneo e a QTa, e o tempo em que

ocorre a cirurgia. De forma a sistematizar os resultados dos ensaios clínicos anteriormente analisados foi elaborada a Tabela 4 (em Anexos). Nela é também possível comparar as diferentes populações de estudo, dado que os EC não utilizaram todos os mesmos critérios de seleção e inclusão dos participantes.

Assim, podemos verificar que a TNT aumenta de 17 a 27,8% a RPC (excluindo os resultados do OPRA), enquanto com QRT apenas 12 a 14% alcança a RPC. A SG varia de 49 a 91% com a aplicação da TNT, salientando que apenas o PRODIGE-23 e o STELLAR mostraram um aumento significativo em relação ao tratamento standard. Quanto à SLD, esta varia de 65 a 78%, sendo maior nos estudos PRODIGE-23 e OPRA, versus 62 a 92% observados com a QRT. Além disso, os EC demonstraram que há uma maior adesão à QTneo comparativamente à QTa, com taxas de toxicidade aguda inferiores na QTneo quando comparadas às da QTa, pelo que é possível concluir que existe uma boa tolerabilidade à TNT.

4.3.2.1 Que doentes beneficiam de terapêutica neoadjuvante total?

Apenas há estudos com participantes com estadiamento T3-4 N0-2 M0-1, ou seja, em estadio II a IV, dado que são estes doentes que beneficiam de terapêutica neoadjuvante, além da cirurgia. Assim, os doentes com CRLA são o principal alvo desta nova terapêutica, com o potencial de alcançar a RCC e não necessitar de cirurgia.

4.3.2.2 Qual é o melhor esquema de terapêutica neoadjuvante total?

O CAO/ARO/AIO-12 e o OPRA são os estudos mais adequados para responder a esta questão, dado que ambos comparam a TNT de indução com a de consolidação. Assim, apesar de a TNTc apresentar melhores resultados, é possível concluir que o esquema de indução pode ser preferencialmente aplicado em doentes com doença metastática, nomeadamente com invasão da fáscia mesorretal, de gânglios linfáticos, arterial ou de órgão, dado que permite o início da QT mais precocemente, antecipando o tratamento dos focos de doença à distância. Por sua vez, o esquema de consolidação é essencialmente para o CRLA, uma vez que atua primeiro a nível local com a RT ou a QRTneo, promovendo o alívio sintomático e o downstaging do tumor primário, conduzindo conseqüentemente à recessão R0 ou à preservação de órgão.

4.3.2.3 Qual é o melhor esquema citostático de quimioterapia neoadjuvante?

Os estudos analisados utilizaram o CAPOX ou uma das variações do FOLFOX, com a exceção do PRODIGE-23 que aplicou o FOLFIRINOX. Devido aos resultados elevados de sobrevivência (SLD – 76%; SG – 91%), adesão à QTneo (92%) e perfil elevado de toxicidade aguda com FOLFIRINOX (46%), este esquema terapêutico deve ficar reservado para os doentes com doença metastática avançada. Assim, o CAPOX e as variações de FOLFOX devem ficar reservados para quando não há metastização à distância. Quanto à escolha entre os dois, não é possível chegar a uma conclusão, dado que ambos apresentam resultados semelhantes, pelo que, a meu ver, esta escolha deve ficar ao critério do oncologista.

4.3.2.4 Qual é o melhor esquema de radioterapia?

Os resultados de RT de longa duração não mostram benefícios em relação à RT de curta duração, tal como comprovado pelo estudo STOCKHOLM III, pelo que é preferível adotar esquemas de curta duração, uma vez que implica menos custos terapêuticos e deslocações ao hospital por parte do doente, para cumprir terapêutica, como também implica uma menor taxa de complicações que dificultam a cirurgia, tal como a fibrose pélvica pós-radioterapia. Além de a RT precoce auxiliar no alívio de sintomas locais, como o tenesmo e as retrorragias.

4.3.2.5 Qual é o tempo ideal para a cirurgia?

Não existe consenso entre as guidelines de quando deve ocorrer a cirurgia, variando entre 4 a 12 semanas. Tendo em conta, os resultados do STOCKHOLM III não há benefício num intervalo muito curto (1 semana), uma vez que aumenta a complexidade cirúrgica e segundo o GRECCAR-6 também não há vantagens num intervalo mais longo (11 semanas), dado que não aumenta a RCC, mas aumenta a morbilidade cirúrgica. Assim, deve-se optar preferencialmente por um intervalo intermédio de 4 a 7 semanas.

4.4 Protocolo de Tratamento com a Terapêutica Total Neoadjuvante

Com presente revisão narrativa é possível elaborar uma diretriz clínica sobre a TNT, pelo que a seguir proponho um protocolo de tratamento, com o objetivo de ajudar na seleção de doentes e na orientação da aplicação da TNT.

Os dois protocolos (Figura 9 e 10) diferem no estadiamento da neoplasia, no número de ciclos e no esquema terapêutico da QTneo. Sendo semelhantes no caso de se atingir RCC, os doentes podem integrar um protocolo de vigilância, à semelhança do OPRA, e caso na cirurgia seja possível uma resseção R0 não necessitarão de QTa, podendo apenas ser vigiados durante 3 anos, com o objetivo de se detetar precocemente recidivas. O estadiamento IV não será incluído nos protocolos, devido à necessidade de personalização do tratamento das metástases.

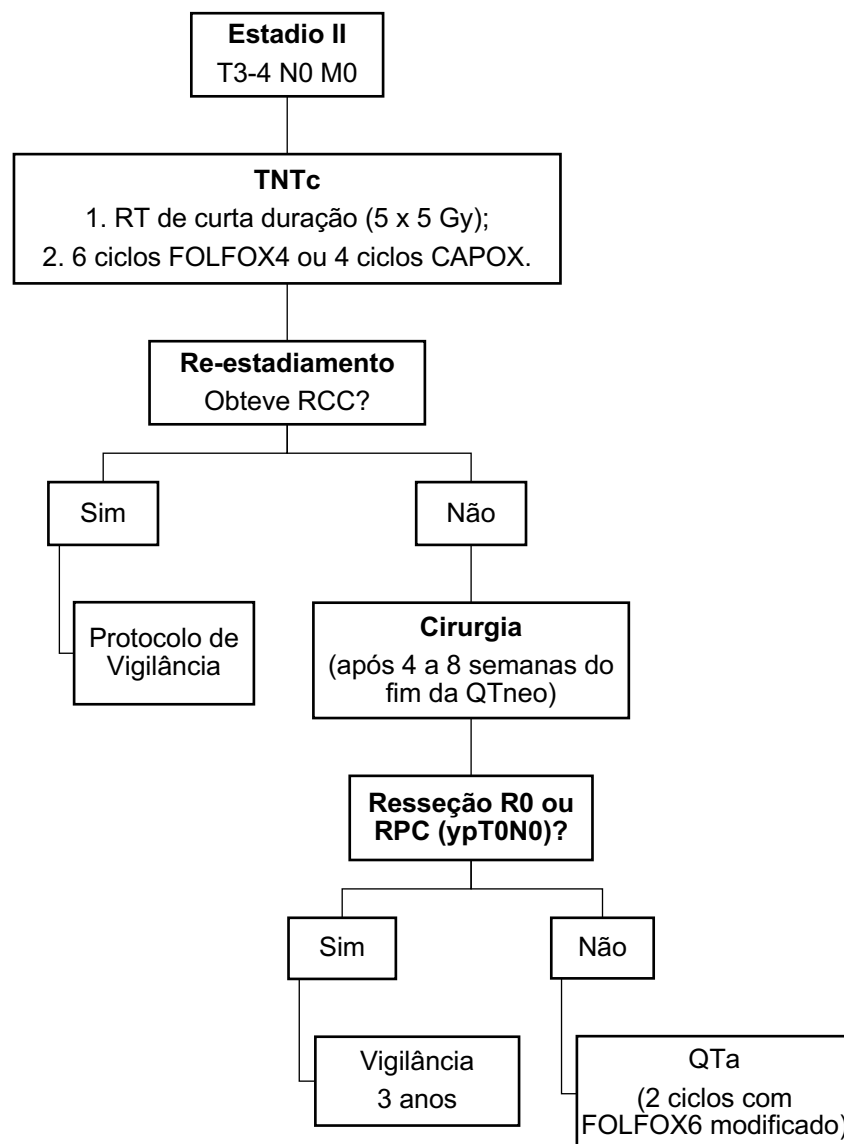


Figura 9. Protocolo de Tratamento para o Estadio II do Cancro Retal

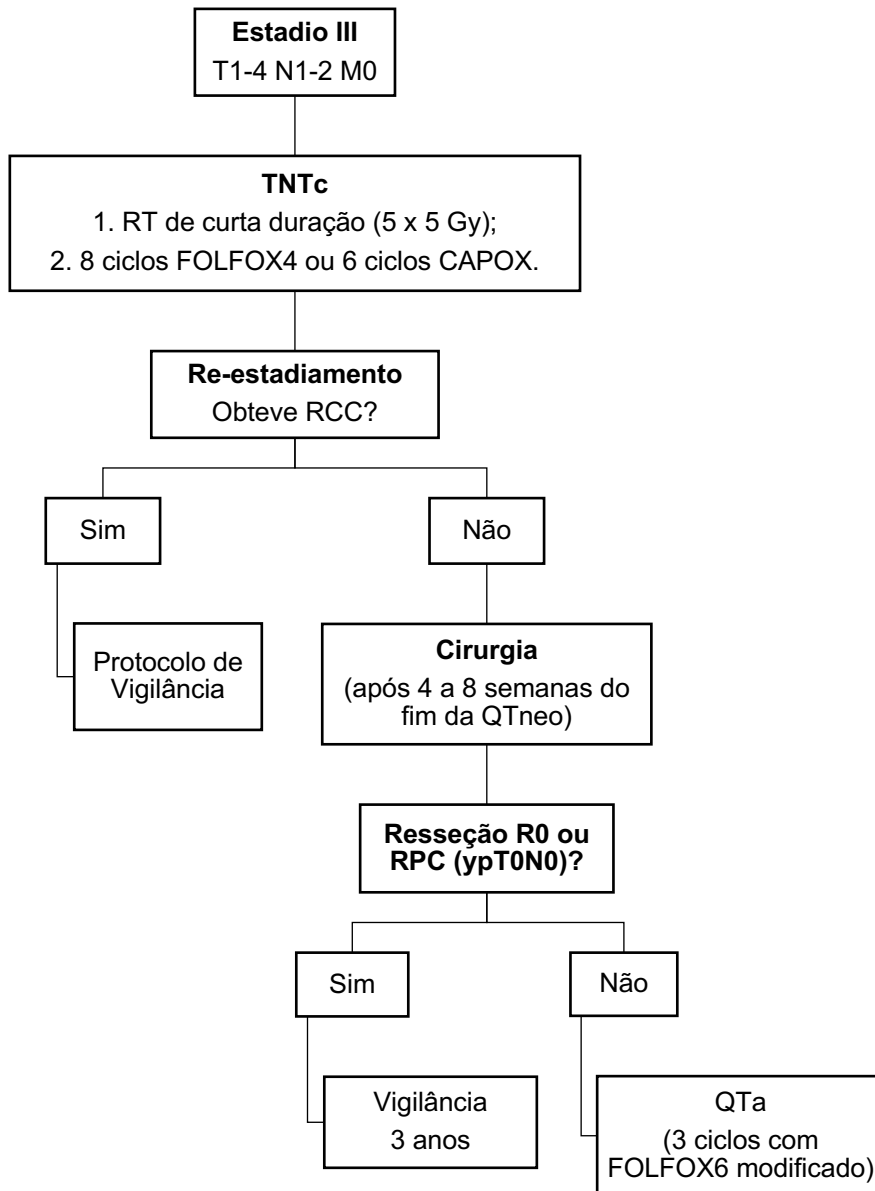


Figura 10. Protocolo de Tratamento para o Estadio III do Cancro Retal

5. Conclusão

A validação de um novo tratamento é um processo inerentemente longo, que demora anos, exigindo a realização de vários EC que demonstrem resultados promissores que permitam a substituição de um tratamento considerado dogmático por um tratamento desconhecido.

A TNT apesar de ser um conceito relativamente recente, tem mostrado resultados encorajadores, destacando-se no tratamento do CR, principalmente por conseguir colmatar a falha do atual tratamento standard, o controlo da doença metastática numa fase inicial, sem prejudicar o controlo locorregional.

As vantagens desta terapêutica estendem-se à sobrevivida e à preservação de órgão, o que pode levar a um aumento da qualidade de vida dos doentes. Os dados também evidenciam taxas elevadas de adesão e tolerabilidade à QT, possibilitando o controlo da doença avançada, quer localmente, quer à distância.

Além disso, considerando já existirem estudos que revelam que a TNT é a ponte para a cura de doentes com CR através de tratamento não cirúrgico, é plausível concluir que a TNT é uma perspetiva encorajadora para a preservação de órgão e para a redução significativa da necessidade de colectomias.

Deste modo, a TNT não apenas representa uma evolução promissora no tratamento do CR, mas também define um novo horizonte para abordagens terapêuticas mais eficazes e menos invasivas.

6. Anexos

Tabela 4. Resultados dos Ensaios Clínicos

Ensaio Clínico	Estadiamento TNM	Número de Participantes e Ramos de Tratamento	Sobrevivência	Resposta Patológica Completa	Taxa de Conclusão do Tratamento	Toxicidade Aguda
RAPIDO (2021)	T4; Invasão nodular ou vascular ou da fáscia mesorretal	462 TNTc	FT – 23,7% FTM – 20% SG – 89%	28%	QTneo - 85%	38%
		450 QRT	FT – 30,4% FTM – 26% SG – 89%	14%	QTneo - 90% QTa - 63%	QTneo - 34% QTa - 34%
PRODIGE (2021)	T3 e T4; M0	231 TNTi	SLD – 76% SG – 91% SLM – 79%	27,8%	QTneo - 92% QRT - 95% QTa - 77%	QTneo - 46% QRT - 5% QTa - 42%
		230 QRT	SLD – 69% SG – 88% SLM – 72%	12,1%	QRT- 79% QTa - 79%	QRT- 7% QTa - 65%
CAO/ARO/AIO-12 (2019)	T3 e T4; até 12 cm da borda anal	156 TNTi	-	17%	QTneo - 93% QRT - 76-91%	QTneo - 22% QRT - 37%
		150 TNTc	-	25%	QTneo - 90% QRT - 93-97%	QTneo - 22% QRT - 27%
OPRA (2022)	Estadio III e IV	158 TNTi	SLD – 77% SLM- 81%	75%	FOLFOX - 86% CAPOX - 85% QRT - 98%	41%
		166 TNTc	SLD – 78% SLM- 83%	78%	FOLFOX - 84% CAPOX - 88% QRT - 100%	34%
STELLAR (2022)	T3 e T4; no reto médio e distal; M0	302 TNTc	SLD – 65% SG – 87% SLM- 77,1%	21,8%	82,6%	26,5%
		297 QRT	SLD – 62% SG – 75% SLM- 75,3%	12,3%	92,25%	12,6%

QRT – Quimiorradioterapia; TNTc – Terapêutica neoadjuvante total de consolidação; TNTi – terapêutica neoadjuvante total de indução; FT – Falência ao tratamento; FTM – Falência do tratamento por metástases; SG – sobrevivência global; SLD – Sobrevivência livre de doença; SLM – Sobrevivência livre de metástases; QTneo – Quimioterapia neoadjuvante; Qta – Quimioterapia adjuvante.

7. Agradecimentos

Gostaria de dedicar este espaço para expressar a minha profunda gratidão às pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Jorge Cruz, gostaria de expressar a minha profunda gratidão pela sua orientação, que foi fundamental para o sucesso deste trabalho e pela dedicação e paciência ao longo de todo o processo. Agradeço ainda pela liberdade que me concedeu, para explorar as minhas ideias e pela confiança depositada em mim. Agradeço também à Prof.^a Ana Bela Sarmiento pela sua notável coorientação, marcada pelo feedback constante e rápido. Estou muito grata por ter tido a oportunidade de trabalhar sob a sua supervisão.

À minha família quero agradecer pelo apoio e amor constante. Sem dúvida, que foram o verdadeiro alicerce de todo o meu percurso académico. Aos meus pais, Hernani e Sandra, um agradecimento especial pela paciência, palavras de incentivo, sacrifícios e pela vontade de quererem me acompanhar sempre. São os melhores modelos de perseverança, resiliência e dedicação que poderia ter pedido. Ao meu irmão, André, obrigada por seres um desafio constante e me mostrares o quão flexíveis e adaptáveis temos de ser. À minha avó Rosa, um agradecimento especial por todo o apoio, conselhos e proteção que me deu, espero que continues a rezar por mim durante muitos anos. Ao meu querido bisavô, António Guarino, obrigado por seres a estrela que me guia.

À família que Coimbra me deu agradeço pelos momentos vividos e partilhados ao longo deste percurso, com muitos altos e alguns baixos. À mais antiga, Carolina, obrigada pelos 6 anos de risos, choros, medos e desesperos partilhados, contigo tudo pareceu mais fácil e possível. Às pessoas que são a personificação da alma da festa, Beatriz, Inês e José, obrigada pelas noites mais aleatórias, pelo circo constante, pelas tardes de estudo e pelos ouvidos que me emprestaram sempre que precisei. Ao João, o açoriano mais extraordinário que conheço, agradeço-te por todos os momentos de trabalho de equipa que tivemos, nos vários projetos que concretizamos e pela disponibilidade e paciência constante, para esclareceres as minhas questões de semântica.

8. Referências

1. Al-Hawary, M. M. et al. NCCN Guidelines Version 5.2023 Rectal Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. <https://www.nccn.org/home/member-> (2023).
2. Lee Suk Hwan. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: evidence and challenge. *Ann Coloproctol* (2023) doi:10.3393/ac.2023.00269.0038.
3. Susan Standring. *Gray's Anatomy 42nd Edition*. (2020).
4. Adam Feather, Waterhouse Mona & David Randall. *Kumar and Clark's Clinical Medicine 10th Edition*. (2020).
5. Frank H. Netter. *NETTER 7th Edition - Atlas de Anatomia Humana*.
6. Loscalzo et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine - 21st Edition*. vol. 1.
7. Dana K. Anderson et al. *Schwartz's Principles of Surgery - 11st Edition*. vol. 1.
8. Benson, A. B. et al. Rectal Cancer, Version 2.2022. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20, 1139–1167 (2022).
9. Saran Lotfollahzadeh, Sarang Kashyap, Andrea Tsois, Alejandro Recio-Boiles & Hani M. Babiker. Rectal Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493202/> (2023).
10. Ciardiello, F. et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* (2022) doi:10.3322/caac.21728.
11. Glynne-Jones, R. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2017) doi:10.1093/annonc/mdx224.
12. Pascual, J. et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology* (2022) doi:10.1016/j.annonc.2022.05.520.
13. Constantinou, V. & Constantinou, C. Focusing on colorectal cancer in young adults (Review). *Molecular and Clinical Oncology* Preprint at <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2706> (2024).

14. Mäki-Nevala, S. et al. DNA methylation changes and somatic mutations as tumorigenic events in Lynch syndrome-associated adenomas retaining mismatch repair protein expression. *EBioMedicine* (2019) doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.018.
15. Helderman, N. C. et al. MLH1 Promotor Hypermethylation in Colorectal and Endometrial Carcinomas from Patients with Lynch Syndrome. *The Journal of molecular diagnostics* (2023) doi:10.1016/j.jmoldx.2023.10.005.
16. Bedrikovetski, S., Traeger, L. & Sammour, T. ASO Author Reflections: Impact of RAS Mutations on Total Neoadjuvant Therapy Outcomes in Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* (2023) doi:10.1245/s10434-023-14826-0.
17. Li, J., Ma, X., Chakravarti, D., Shalapur, S. & Depinho, R. A. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. (2021) doi:10.1101/gad.348226.
18. Cancer Today - IARC. Global Cancer Observatory - Graphic absolute numbers, Rectum Incidence, Both sexes in 2022 Portugal. https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&types=0&sexes=0&populations=620&group_crc=0.
19. Cancer Today - IARC. Global Cancer Observatory - Rectum - Absolute numbers, Incidence, Both sexes in 2022. <https://gco.iarc.who.int/today>.
20. Cancer Today - IARC. Global Cancer Observatory - Rectum - Absolute numbers, Mortality, Both sexes in 2022. <https://gco.iarc.who.int/today>.
21. Siegel, R. L., Wagle, N. S., Cercek, A., Smith, R. A. & Jemal, A. Colorectal cancer statistics, 2023. *A Cancer Journal for Clinicians* (2023) doi:10.3322/caac.21772.
22. American Cancer Society. 2023 Cancer Facts and Figures. (2023).
23. Johnson, C. M. et al. Meta-Analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes and Control* (2013) doi:10.1007/s10552-013-0201-5.
24. Schmid, D. & Leitzmann, M. F. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute Preprint at* <https://doi.org/10.1093/jnci/dju098> (2014).
25. World Cancer Research Fund/ & American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. (2017).

26. Wei, E. K. et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* (2004) doi:10.1002/ijc.11540.
27. Heervä, E. et al. Trends in presentation, treatment and survival of 1777 patients with colorectal cancer over a decade: a Biobank study. *Acta Oncol (Madr)* (2018) doi:10.1080/0284186X.2017.1420230.
28. Direção Geral de Saúde & Serviço Nacional de Saúde. Rastreio de Cancro Colo-Rectal - Nota de Imprensa N° 2 de 10/02/2018. (2018).
29. Direção Geral de Saúde. Norma N° 003/2014 de 31/03/2014 Atualizada a 06/11/2014 - Rastreio Oportunístico Do Cancro Do Cólon e Reto. (2014).
30. Hashiguchi, Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2020) doi:10.1007/s10147-019-01485-z.
31. Amin, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging . *CA Cancer J Clin* (2017) doi:10.3322/caac.21388.
32. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ & et al. Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone A Prospective, Multicenter, European Study. *Ann Surg* (2011) doi:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
33. Benjamin L Schlechter. Management of Rectal Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* (2022) doi:10.1016/j.hoc.2022.03.002.
34. Shilo Yaacobi, D., Bekhor, E. Y., Khalifa, M., Sandler, T. E. & Issa, N. Trans-anal endoscopic microsurgery for non- adenomatous rectal lesions. *World J Gastrointest Surg* (2023) doi:10.4240/wjgs.v15.i11.2406.
35. Kidane, B., Chadi, S. A., Kanters, S., Colquhoun, P. H. & Ott, M. C. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* (2015) doi:10.1097/DCR.0000000000000293.

36. Lu, J. Y. et al. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: A meta-analysis. *PLoS One* (2015) doi:10.1371/journal.pone.0141427.
37. Lezoche, G. et al. Transanal endoscopic microsurgery for 135 patients with small nonadvanced low rectal cancer (iT1-iT2, iN0): Short- and long-term results. *Surg Endosc* (2011) doi:10.1007/s00464-010-1347-9.
38. Garcia-Aguilar, J. et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): Results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2015) doi:10.1016/S1470-2045(15)00215-6.
39. Rubens, M. E., Mayo, T. P., Smith, R. K., Glasgow, S. C. & Politi, M. C. A Qualitative Exploration of Stakeholders' Preferences for Early-Stage Rectal Cancer Treatment. *Annals of Surgery* (2023) doi:10.1097/AS9.0000000000000364.
40. Llen, E. et al. Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision For Resectable Rectal Cancer Background Short-Term Preoperative Radiotherapy. *N Engl J Med* vol. 345 www.nejm.org (2001).
41. Lupattelli, M. et al. Palliative short-course radiotherapy (RAPASH study) in patients with rectal cancer. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* (2023) doi:10.5603/RPOR.a2023.0033.
42. Lynch P et al. Comparing neoadjuvant therapy followed by local excision to total mesorectal excision in the treatment of early stage rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Int J Colorectal Dis* (2023) doi:10.1007/s00384-023-04558-8.
43. Kapiteijn, E., Putter, H. & Van De Velde, C. J. H. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *British Journal of Surgery* (2002) doi:10.1245/s10434-011-1571-0.
44. Yeo SG, Kim DY, Kim TH & et al. Pathologic Complete Response of Primary Tumor Following Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Outcomes and Prognostic Significance of Pathologic Nodal Status. *Ann Surg* (2010) doi:10.1097/SLA.0b013e3181f3f1b1.

45. Bosset JF, Collette L, Calais G & et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* (2006) doi:10.1056/NEJMoa060829.
46. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A & et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2008) doi:10.1200/JCO.2007.15.3858.
47. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF & et al. Pathologic complete response in rectal cancer: Can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* (2016) doi:10.1097/DCR.0000000000000558.
48. Kasi, A. et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* (2020) doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30097.
49. Lefevre, J. H. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: A multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *Journal of Clinical Oncology* (2016) doi:10.1200/JCO.2016.67.6049.
50. Stephens, R. J. et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: Data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology* (2010) doi:10.1200/JCO.2009.26.5264.
51. Sebag-Montefiore, D. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *The Lancet* (2009) doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
52. Radu C, Berglund A, Pahlman L & Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiotherapy Oncology* (2008) doi:10.1016/j.radonc.2007.11.025.
53. Campos-Lobato LF, Geisler DP & et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: The impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* (2011) doi:10.1007/s11605-010-1197-8.

54. Erlandsson, J. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* (2017) doi:10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
55. Deng, Y. et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* (2016) doi:10.1200/JCO.2016.66.6198.
56. Sang Hong, Y. et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* (2019) doi:10.1200/JCO.19.
57. Park, S. H. et al. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) combination chemotherapy as second-line treatment in advanced colorectal Cancer patients with irinotecan failure: A Korean single-center experience. *Jpn J Clin Oncol* (2005) doi:10.1093/jjco/hyi140.
58. Neugut, A. I. et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer* (2019) doi:10.1016/j.clcc.2019.01.005.
59. Bachet, J. B. et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases: Results of the FFCD 1102 phase II trial. *Eur J Cancer* (2018) doi:10.1016/j.ejca.2018.09.006.
60. Wasan, H. S. et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* (2017) doi:10.1016/S1470-2045(17)30457-6.
61. Qi, F. et al. Comparisons of efficacy, safety, and cost of chemotherapy regimens FOLFOX4 and FOLFIRINOX in rectal cancer: A randomized, multicenter study. *Medical Science Monitor* (2018) doi:10.12659/MSM.906934.
62. Ychou, M. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): A phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* (2008) doi:10.1007/s00280-007-0588-3.

63. Jameson, M. B., Stevenson, A. R. L. & Ngan, S. Y. TNT: Raising more questions than answers? *Journal of Clinical Oncology Preprint* at <https://doi.org/10.1111/ajco.13760> (2022).
64. Hayden DM, Pinzon MC, Francescatti AB & et al. Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: Preventable or unpredictable? *Journal of Gastrointestinal Surgery* (2013) doi:10.1007/s11605-012-2073-5.
65. Fokas E, Allgäuer M, Polat B & et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *Journal of Clinical Oncology* (2019) doi:doi.org/10.1200/JCO.19.00308.
66. Glynne-Jones, R. et al. Chronicle: Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Annals of Oncology* (2014) doi:10.1093/annonc/mdu147.
67. Petersen, S. H., Harling, H., Kirkeby, L. T., Wille-Jørgensen, P. & Mocellin, S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) doi:10.1002/14651858.cd004078.pub2.
68. Christopher J Anker, Nataniel H Lester-Coll, Dmitriy Akselrod, Peter A Cataldo & Steven Ades. The Potential for Overtreatment With Total Neoadjuvant Therapy (TNT): Consider One Local Therapy Instead. *Clinical Colorectal Cancer Preprint* at <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.001> (2022).
69. Cercek, A. et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* (2018) doi:10.1001/jamaoncol.2018.0071.
70. Chau, I. et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2006) doi:10.1200/JCO.2005.04.4875.
71. Cercek, A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy First, Followed by Chemoradiation and Then Surgery, in the Management of Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (2014) doi:10.6004/jnccn.2014.0056.

72. Aref, A. & Abdalla, A. Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Induction or Consolidation Chemotherapy? <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00506>. (2022) doi:org/10.1200/JCO.22.00506.
73. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD & et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2015) doi:10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
74. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B & et al. Short-course radio-therapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* (2021) doi:doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
75. Fernández-Martos, C. et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: Long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Annals of Oncology* (2015) doi:10.1093/annonc/mdv223.
76. T Conroy, JF Bosset, PL Etienne & et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER- PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* (2021) doi:doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
77. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK & et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *Journal of Clinical Oncology* (2020) doi:doi.org/10.1200/JCO.22.00032.
78. Goffredo, P., Quezada-Diaz, F. F., Garcia-Aguilar, J. & Smith, J. J. Non-Operative Management of Patients with Rectal Cancer: Lessons Learnt from the OPRA Trial. *Cancers Preprint* at <https://doi.org/10.3390/cancers14133204> (2022).
79. Ana Gerschenfeld. Watch & Wait Protocol. Science Writer of the Champalimaud Foundation <https://fchampalimaud.org/news/watch-wait-protocol> (2020).
80. Jin J, Tang Y, Hu C & et al. Multicenter, randomized, phase III Trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *Journal of Clinical Oncology* (2022) doi:doi.org/10.1200/JCO.21.01667.