



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

DÉBORA OLIVEIRA HÜTTEN

**ANÁLISE DAS RESPOSTAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DE PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE RETO SUBMETIDOS À NEOADJUVÂNCIA COM
RADIOTERAPIA DE CURSO CURTO E QUIMIOTERAPIA NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE ENTRE FEVEREIRO DE 2020 E MARÇO DE 2023**

Porto Alegre

2024

DÉBORA OLIVEIRA HÜTTEN

**ANÁLISE DAS RESPOSTAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DE PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE RETO SUBMETIDOS À NEOADJUVÂNCIA COM
RADIOTERAPIA DE CURSO CURTO E QUIMIOTERAPIA NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE ENTRE FEVEREIRO DE 2020 E MARÇO DE 2023**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Coloproctologia.

Orientador: Cláudio Tarta

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Hüten, Débora Oliveira

ANÁLISE DAS RESPOSTAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DE
PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE RETO SUBMETIDOS À
NEOAJUVÂNCIA COM RADIOTERAPIA DE CURSO CURTO E
QUIMIOTERAPIA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
ENTRE FEVEREIRO DE 2020 E MARÇO DE 2023 / Débora
Oliveira Hüten. -- 2024.

22 f.

Orientador: Cláudio Tarta.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em
Coloproctologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Neoplasia de reto. 2. Tratamento neoadjuvante do
câncer de reto. 3. Resposta clínica após neoadjuvância
. I. Tarta, Cláudio, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Grata à minha família por me dar oportunidade de concluir uma importante etapa da minha carreira. Grata aos meus professores e contratados por ensinarem a beleza e o conhecimento da nossa especialidade e me tornarem uma profissional capacitada.

RESUMO

Introdução: A abordagem multimodal para o tratamento do câncer de reto localmente avançado é a estratégia adotada atualmente para melhora de desfechos oncológicos. Nesse contexto, está indicada a neoadjuvância com quimioterapia e radioterapia seguida de cirurgia radical. A neoadjuvância realizada com quimioterapia e radioterapia antes da cirurgia, conhecida como TNT (Total Neoadjuvant Therapy) vem sendo estudada e aceita devido a melhor tolerabilidade e possibilidade de resposta clínica completa. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre 2020 e 2023, adotou-se a neoadjuvância TNT com radioterapia de curso curto, seguindo o protocolo RAPIDO, a fim de reduzir a circulação de pacientes no ambiente hospitalar devido à pandemia COVID-19. **Objetivos:** Analisar as respostas clínicas e patológicas dos pacientes submetidos à neoadjuvância TNT, com radioterapia de curso curto, no HCPA, entre fevereiro de 2020 e março de 2023. **Métodos:** Realizada análise observacional, coorte retrospectiva, dos pacientes submetidos ao tratamento neoadjuvante TNT, protocolo RAPIDO, no HCPA. Utilizado o software SPSS para obtenção dos dados descritivos da amostra. **Resultados:** Foram submetidos ao tratamento neoadjuvante TNT com radioterapia de curso curto 88 pacientes, 54% do sexo masculino, com idade média de 63 anos. 32,9% dos pacientes apresentaram resposta clínica parcial ao tratamento e 21,6% apresentaram resposta clínica completa. Os pacientes com resposta clínica completa foram seguidos em estratégia watch and wait (ww); desses, 5 apresentaram recrescimento tumoral (26%) e os restantes, 14, até o momento, permanecem com resposta clínica sustentada. Dos 42 pacientes submetidos à cirurgia oncológica, 8 (20%) apresentaram resposta patológica completa. **Conclusão:** Os dados apresentados apresentam taxa de resposta clínica e recrescimento comparável a outros estudos e protocolos internacionais. Há necessidade de maior seguimento desses pacientes a fim de concluir a segurança do tratamento.

Palavras-chave: neoplasia de reto; tratamento neoadjuvante do câncer de reto; resposta clínica após neoadjuvância.

ABSTRACT

Introduction: The multimodal approach to the treatment of locally advanced rectal cancer is the strategy currently adopted to improve oncological outcomes. In this context, neoadjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy followed by radical surgery is indicated. Neoadjuvant therapy performed with chemotherapy and radiotherapy before surgery, known as TNT (Total Neoadjuvant Therapy) has been studied and accepted due to better tolerability and the possibility of a complete clinical response. At the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), between 2020 and 2023, neoadjuvant TNT with short-course radiotherapy was adopted, following the RAPIDO protocol, with the intention of reduce the circulation of patients in the hospital environment due to the COVID-19 pandemic. **Objectives:** To analyze the clinical and pathological responses of patients undergoing neoadjuvant TNT, with short-course radiotherapy, at HCPA, between February 2020 and March 2023. **Methods:** Observational analysis, retrospective cohort, of patients undergoing neoadjuvant TNT treatment, RAPIDO protocol, at HCPA. SPSS software was used to obtain descriptive data from the sample. **Results:** 88 patients underwent neoadjuvant TNT treatment with short-course radiotherapy, 54% male, with a mean age of 63 years. 32.9% of patients showed a partial clinical response to treatment and 21.6% showed a complete clinical response. Patients with complete clinical response were followed using a watch and wait (ww) strategy; of these, 5 showed tumor regrowth (26%) and the remaining 14, to date, remain in sustained clinical response. Of the 42 patients who underwent oncological surgery, 8 (20%) presented a complete pathological response. **Conclusion:** The data presented present a clinical response and regrowth rate comparable to other international studies and protocols. There is a need for further follow-up of these patients to conclude the safety of the treatment.

Keywords: rectal cancer; neoadjuvant treatment of rectal cancer; clinical response after neoadjuvant treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – dados demográficos -----	17
Tabela 2 – taxas de resposta clínica -----	17
Tabela 3 – dados anatomopatológicos -----	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
WW	Watch and wait
RAPIDO	Estudo - The rectal cancer and preoperative induction therapy
cCR	Resposta clínica completa (complete clinical response)
pCR	Resposta patológica completa (complete pathological response)
TNT	Total neoadjuvant therapy
PRODIGE	Estudo - Preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer
CAPOX	Capecitabina e oxaliplatina
FOLFOX	Fluoracil, oxaliplatina e leucovorina
ECOG	Escala de performance status (Eastern Cooperative Oncology Group)
cT	Estadiamento clínico T (no que se refere ao grau de invasão tumoral da parede retal)
cN	Estadiamento clínico N (no que se refere ao número de linfonodos clinicamente comprometidos pela neoplasia)
ypT	Estadiamento patológico T após neoadjuvância (no que se refere ao grau de invasão tumoral da parede retal no anatomopatológico)
ypN	Estadiamento patológico N após neoadjuvância (no que se refere ao

número de linfonodos comprometidos pela neoplasia no
anatomopatológico)

EMVI Invasão venosa extramural (extramural venous invasion)

LARs Síndrome da ressecção anterior do reto (low anterior resection
syndrome)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 JUSTIFICATIVA	11
1.2 OBJETIVOS	12
2 MÉTODOS.....	13
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a abordagem multimodal é a estratégia indicada no tratamento dos pacientes com câncer do reto, incluindo cirurgia radical, radioterapia e quimioterapia. Uma significativa proporção de pacientes submetida à cirurgia oncológica radical, com excisão total do mesorreto, beneficia-se de quimiorradioterapia pré-operatória, apresentando maiores índices de procedimentos com preservação esfinteriana, redução da recorrência locorregional, menor toxicidade e maior tolerabilidade ao tratamento e até resposta clínica (cCR) ou patológica completas (pCR), definidas, respectivamente, como a ausência de tumor residual clinicamente detectável (por exame endoscópico ou de imagem) ou de células tumorais viáveis após o exame anatomopatológico da peça ressecada cirurgicamente.

A estratégia de incluir as modalidades de quimioterapia e radioterapia antes da cirurgia conhecida como TNT (Total Neoadjuvant Therapy), tem como fundamentos o tratamento sistêmico precoce, direcionado à doença micrometastática, e a melhor tolerabilidade, possibilitando que um maior número de pacientes complete o tratamento. Além disso, a resposta patológica completa tem sido observada em até 25% dos pacientes submetidos ao protocolo TNT em comparação aos 12% dos pacientes com o tratamento convencional (ciclo longo de radioterapia com quimioterapia concomitante, seguido de cirurgia após 8 semanas, e quimioterapia adjuvante). Maiores índices de resposta completa ao tratamento neoadjuvante possibilitam a aplicação de estratégias de preservação de órgão, ou seja, de tratamento não cirúrgico, em pacientes selecionados.

O período de pandemia de COVID19 (11 março de 2020 a 5 de março de 2023, OMS) determinou grandes desafios ao atendimento médico e o acesso aos serviços de saúde, comprometendo, pela superlotação dos hospitais e, muitas vezes, por restrição de insumos e baixas nas equipes de saúde, o tratamento de todo o espectro de patologias, dentre elas as neoplasias. Como forma de tratamento adaptado ao momento, com restrição da circulação de pacientes, bloqueio de salas cirúrgicas e de leitos em centros de tratamento intensivo, entre outras medidas extraordinárias, foi aplicado o protocolo RAPIDO, estratégia adotada também por outras instituições hospitalares em diferentes partes do mundo.

1.1 JUSTIFICATIVA

A neoplasia de colorretal é um dos cânceres mais prevalentes em todo o mundo, portanto entender o seu tratamento é ponto crucial para a melhora da expectativa de vida da população e combate a um câncer que afeta milhares de pessoas mundialmente. Dessa forma, o estudo do tratamento neoadjuvante empregado durante o período da pandemia no nosso centro traz dados importantes para averiguar se estamos de fato aplicando tratamentos eficazes nos nossos pacientes. Saber as respostas clínicas e patológicas decorrentes das terapias aplicadas traz também a possibilidade de comparação a demais centros que usaram a mesma estratégia, tendo em vista a importância do tratamento para os desfechos oncológicos dos pacientes submetidos a este tipo de neoadjuvância.

1.2 OBJETIVOS

Os objetivos do estudo consistem em analisar as respostas clínicas e patológicas dos pacientes submetidos ao protocolo de neoadjuvância com radioterapia de curso curto seguida de quimioterapia, entre fevereiro de 2020 e março de 2023, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e comparar tais resultados com o protocolo RAPIDO.

2 MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional, uma coorte retrospectiva, dos pacientes com câncer de reto submetidos ao protocolo de tratamento RAPIDO, entre fevereiro de 2020 e março de 2023, no HCPA. Os dados foram analisados em janeiro e fevereiro de 2024. Nesse período, analisamos as respostas clínicas e patológicas dos pacientes submetidos ao tratamento. Foi utilizado o software SPSS para análise descritiva das respostas ao tratamento, bem como dados demográficos, estágio clínico, tempo de radioterapia, quimioterapia e cirurgia realizada. A resposta clínica ao tratamento foi analisada através do toque retal e de retossigmoidoscopia flexível, com documentação de imagem. Em pacientes com nítida resposta clínica ao tratamento neoadjuvante (cCR) – e candidatos à estratégia watch and wait (ww) –, foi realizada ressonância magnética da pelve. A resposta patológica foi avaliada através do estudo anatomopatológico da peça cirúrgica realizado por médico patologista.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Dois recentes estudos, multicêntricos, randomizados, de fase III, abordaram a implementação de protocolos TNT, revolucionando o tratamento dos pacientes com neoplasia de reto: (a) o RAPIDO trial (2020), que comparou radioterapia hipofracionada, de curso curto, seguida de quimioterapia pré-operatória e cirurgia radical versus quimiorradioterapia convencional, de curso longo, e cirurgia radical; e (b) o PRODIGE (2021), comparando quimioterapia com três agentes (Folfinirox) versus quimiorradioterapia pré-operatória. Ambos demonstraram diferenças significativamente favoráveis em relação à resposta patológica completa, um fator prognóstico estabelecido de sobrevida global. Em recente publicação, resultados de 7 anos do estudo PRODIGE-23 (2023) demonstraram, de maneira inédita, benefícios duradouros da estratégia TNT, com maior sobrevida global nesses pacientes.

A sequência das modalidades empregadas (cirurgia upfront ou neoadjuvância), a dose e o fracionamento da radioterapia e a administração da quimioterapia variam entre as instituições dedicadas ao tratamento do câncer de reto e são determinadas através de comitês multidisciplinares envolvendo diferentes equipes (radiologia, cirurgia, oncologia e radioterapia). O objetivo do tratamento neoadjuvante na neoplasia retal é o downsizing tumoral, permitindo a ressecção com margens livres e linfadenectomia locorregional, o que aumenta as chances de um resultado oncológico favorável. Essa abordagem, além de permitir um melhor controle local da doença, possibilita, em determinadas situações, duas estratégias adicionais de tratamento: a cirurgia com preservação esfínteriana (evitando a amputação abdominoperineal do reto) e a intenção de preservação de órgão, ou seja, tratamento não cirúrgico.

O protocolo RAPIDO (The Rectal cancer And Preoperative Induction therapy), publicado em 2020, é um estudo multicêntrico, randomizado, de fase III, envolvendo 54 centros, incluindo Europa, Escandinávia e EUA, de tratamento dedicado ao câncer de reto, que comparou radioterapia de curso curto, seguido de quimioterapia e cirurgia, com o tratamento convencional - quimiorradioterapia, cirurgia e quimioterapia adjuvante. Detalhadamente, o protocolo consiste em radioterapia, hipofracionada, de curso curto (5x5 Gy durante um máximo de 5 dias), seguido de seis ciclos de quimioterapia CAPOX (Capecitabina 1.000 mg/m² por via oral, duas vezes ao dia, nos dias 1-14, Oxaliplatina 130 mg/m² por via intravenosa no dia 1, e um intervalo sem quimioterapia entre os dias 15-21) ou nove ciclos de FOLFOX (Oxaliplatina 85 mg/m² por via intravenosa em dia 1, Leucovorina [Ácido Folínico] 200 mg/m² por via intravenosa nos dias 1 e 2, seguido de bolus de Fluorouracila 400 mg/m², por via intravenosa, e Fluorouracila 600 mg/m², por via intravenosa, em 22 horas, nos dias 1 e 2, e um intervalo

sem quimioterapia entre os dias 3-14), seguido de cirurgia radical entre 2 e 4 semanas após o término do tratamento neoadjuvante. Em um período de três anos de seguimento, o grupo experimental apresentou menor incidência de metástases hepáticas, atribuindo-se este achado ao número maior de pacientes que completaram a quimioterapia neoadjuvante.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre abril de 2020 e março de 2023, foram submetidos ao protocolo de radioterapia de curso curto seguido de quimioterapia no HCPA de 88 pacientes, sendo 54,5% do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 63 anos (30-93). A maioria dos pacientes foi classificada como ECOG 1 ao diagnóstico (53,4%). Dentre os 88 pacientes, 28 apresentavam doença metastática, estágio IV, ao diagnóstico (31,8%), e 53 pacientes (63,6%) foram classificados como estágio III. A maioria dos tumores era moderadamente diferenciado (grau 2 - 77,3%). Devido a restrições institucionais, o estadiamento por ressonância magnética da pelve, foi realizado em cerca de metade dos pacientes (tabela 1).

A distância média da neoplasia em relação à margem anal foi de 6 cm (1-18), com desvio padrão de 2,76. Dos 88 pacientes, 44 (50%) completaram o tratamento quimioterápico neoadjuvante, 22 pacientes não conseguiram tolerar todos os ciclos devido à toxicidade e efeitos adversos e os outros 22 pacientes realizaram em caráter paliativo ou os dados não são avaliáveis (óbito durante o tratamento ou perda de seguimento).

A resposta clínica foi avaliada através do exame proctológico com toque retal e/ou retossigmoidoscopia flexível. Dos 88 pacientes, 29 (32,9%) pacientes obtiveram resposta clínica parcial ao tratamento e 19 (21,6%), resposta clínica completa (tabela 2). Dos 19 pacientes incluídos em watch and wait, cinco apresentaram recrescimento tumoral (26% dos casos com resposta clínica completa); quatro desses realizaram cirurgia e um optou por não operar devido à idade avançada. Os outros 14 pacientes, até o momento da análise, mantiveram resposta clínica completa sustentada.

Dos 88 pacientes, 42 foram submetidos à cirurgia oncológica após a neoadjuvância, com tempo médio entre a última sessão de radioterapia e a cirurgia de 259 dias (17 semanas). Dos 42 pacientes, a ressecção cirúrgica foi considerada R2 (ressecção oncológica macroscópica incompleta) em apenas 1 paciente. Outros 2 pacientes tiveram margens microscópicas comprometidas (R1). Os demais tiveram margens livres (R0). 40 pacientes foram operados no nosso serviço e outros 2 em outros hospitais.

A análise dos exames anatomopatológicos permite observar que 8 pacientes apresentaram resposta patológica completa (pCR), o que corresponde a 20% dos pacientes submetidos à cirurgia. 19 pacientes tiveram resposta patológica parcial e em 8 pacientes não houve regressão patológica; em 4 não consta o dado anatomopatológico. A maioria dos pacientes foi classificada como T3 (23 pacientes - 57,5%) e 6 pacientes, T2 (15%). 65% dos pacientes não apresentavam metástases linfonodais (tabela 3).

Os motivos pelos quais 46 pacientes não foram submetidos a cirurgia foram: doença metastática (21 pacientes - 23,9%), doença local irrissecável (3 pacientes - 3,4%), óbito antes da cirurgia (2 pacientes - 2,3%) e resposta clínica completa (15 pacientes - 17%). Um paciente encontrava-se em avaliação pré-operatória quando realizada esta análise, um optou por não operar – e apresentou recrescimento após seguimento watch and wait – e três não foram avaliáveis por perda de seguimento (sem dados no prontuário).

TABELA 1

Sexo	Feminino (%)	Masculino (%)			
	48 (45,5)	40 (54,5)			
Idade ao diagnóstico	Média	Intervalo			
	63	30-93			
ECOG	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
	28 (31,8)	47 (53,4)	10 (11,4)	1 (1,1)	1 (1,1)
Metástase ao diagnóstico	M0 (%)	M1 (%)			
	60 (68,2)	28 (31,8)			
cT	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)		
	2 (2,3)	59 (67)	27 (30,7)		
cN	N0 (%)	N+ (%)			
	5 (5,7)	83 (94,3)			
Estágio clínico	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	
	1 (1,1)	3 (3,4)	56 (63,6)	28 (31,8)	
Grau histológico	1 (%)	2 (%)	3 (%)	Não avaliável (%)	
	7 (8)	68 (77,3)	4 (4,5)	9 (10,2)	
Ressonância magnética	Sim (%)	Não (%)			
	43 (48,9)	45 (51,1)			

Tabela 1 - dados demográficos da amostra

TABELA 2

Resposta clínica	Sem resposta (%)	Parcial (%)	Completa (%)	Progressão (%)	Não avaliável (%)
	15 (17)	29 (32,9)	19 (21,6)	1 (1,1)	24 (27,3)

Tabela 2 - taxa de resposta clínica

TABELA 3

ypT	0 (%)	in situ (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
	8 (20)	2 (5)	0 (0)	6 (15)	23 (57,5)	1 (2,5)
ypN	0 (%)	1 (%)	2 (%)			
	26 (65)	11 (27,5)	3 (7,5)			
Linfovascular	Presente (%)	Ausente (%)	Sem o dado (%)			

	13 (32,5)	23 (57,5)	3 (7,5)		
Perineural	Presente (%)	Ausente (%)	Sem o dado (%)		
	12 (30)	23 (57,5)	4 (10)		
Resposta patológica	Ausente (%)	Parcial (%)	Completa (%)	Sem o dado (%)	
	9 (22,5)	19 (47,5)	8 (20)	4 (10)	
Técnica cirúrgica	Ressecção anterior -RA (%)	RA com ileostomia (%)	RA com transversotomia (%)	Hartmann (%)	Amputação (%)
	3 (7,5)	4 (10)	23 (57,5)	3 (7,5)	7 (17,5)

Tabela 3 - dados anatomopatológicos

Esta coorte retrospectiva apresenta os resultados das respostas clínica e patológica em um período de três anos de pacientes com neoplasia maligna do reto, tratados conforme o protocolo RAPIDO, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Destaca-se a resposta clínica completa (cCR) em 19 pacientes (21,6%) dos 88 pacientes estudados, superior à encontrada no estudo RAPIDO (14 de 462 pacientes, 3%); porém, 5 pacientes (26%) nesse grupo apresentaram resposta não sustentada, com recrescimento tumoral, durante o período de seguimento. Em estudo conduzido por Romesser et al.(2023), comparando 332 pacientes submetidos à radioterapia de curso curto versus longo em um período de três anos, houve taxa de resposta clínica completa em 46% dos pacientes em ambos os grupos; porém, em um período de seguimento de 2 anos, a taxa de recrescimento foi de 36% e 20%, respectivamente, entre os grupos estudados. Esses achados contrastam aos demonstrados pelo estudo RAPIDO, onde somente 3% dos pacientes, em ambos os grupos, apresentaram resposta clínica completa e foram seguidos conforme a estratégia watch and wait. Possíveis explicações a esse achado podem estar na seleção dos pacientes no estudo RAPIDO, com doença localmente agressiva (EMVI, invasão de fáscia mesorretal, N2 e linfonodos pélvicos laterais). Além disso, o protocolo incluía a realização de cirurgia entre 2 e 4 semanas após o término do tratamento quimiorradioterápico. Em nosso estudo, houve resposta patológica completa (pCR) em 20% dos pacientes submetidos a cirurgia, inferior ao estudo RAPIDO, com 28% de taxa de pCR. O grau de regressão tumoral (TRG) é um importante indicador oncológico tanto na sobrevida global quanto na recorrência locorregional.

Um dos aspectos relevantes é que somente cerca metade dos pacientes completaram o tratamento quimiorradioterápico devido à toxicidade apresentada, especialmente associada à Oxaliplatina, o que pode representar uma importante limitação na avaliação dos resultados da eficácia do tratamento. No estudo RAPIDO, embora tenham ocorrido eventos graves em 38%

dos pacientes, 85% desses completaram o tratamento neoadjuvante. Em nosso meio, trata-se de uma realidade observada em pacientes do sistema público, onde muitos pacientes apresentam importantes comorbidades, frequentemente associadas, descompensadas e não conduzidas adequadamente devido às condições sociais e de acesso aos serviços médicos, o que, frente ao comprometimento sistêmico e de depleção nutricional associado a neoplasia, pode levar a desfechos graves – e até potencialmente letais – durante o tratamento neoadjuvante. Portanto, os principais argumentos favoráveis à indicação da estratégia TNT, como o tratamento sistêmico precoce direcionado à doença micrometastática e a melhor tolerabilidade e menor toxicidade quando comparada à estratégia adjuvante, podem não ser inteiramente aplicáveis na avaliação e comparação de resultados nesses pacientes em períodos maiores de seguimento.

O tratamento da neoplasia de reto é complexo, multidisciplinar e encontra-se em franca evolução. Nossos dados demonstram os resultados da aplicação do estudo RAPIDO em hospital público de referência no tratamento desses pacientes em um momento de pandemia, com taxas favoráveis de resposta clínica completa (cCR) a qual permite, conforme a evolução e acompanhamento individualizado, a estratégia de preservação de órgão. A taxa de resposta patológica completa em 8 dos 42 pacientes operados (20%), inferior a encontrada no estudo RAPIDO, demonstra a necessidade de refinamento dos critérios de indicação cirúrgica nesses pacientes, baseada, atualmente, na presença de ulceração/nodulação (até um terço das ulcerações são devidas somente à radionecrose) ou estenose (muitas vezes associada à seqüela cicatricial devido à intensa destruição tumoral). Embora a cirurgia seja considerada, na maior parte dos casos, o tratamento definitivo e com potencial finalidade curativa, as sequelas de ordem intestinal e/ou genitourinárias, incluindo a colostomia definitiva, impotência sexual, LARs, incontinência e distúrbios fecais, entre outras, podem comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes e interferir nas relações sociais e afetivas. Atualmente, buscam-se alternativas não cirúrgicas ao tratamento da neoplasia retal, dada a complexidade cirúrgica e as complicações advindas. Nesse contexto, o tratamento neoadjuvante total consolida-se como uma indicação preferencial e crescente nos mais diversos centros de referência mundiais, demonstrando, conforme publicação recente, sobrevida livre de excisão total do mesorreto em 3 anos em até 54% dos pacientes (Guarcia-Aguilar, J. et al., Protocolo OPRA, JCO, 2022).

As principais limitações são a natureza do estudo, uma coorte retrospectiva, e a tolerabilidade limitada dos pacientes ao tratamento neoadjuvante. Além da resposta clínica e patológica, o seguimento desses pacientes permitirá estabelecer com segurança outros indicadores oncológicos, como sobrevida global, sobrevida livre de doença, doença metastática

e o controle local da doença – este último demonstrando inferioridade em relação ao tratamento convencional, apesar de manter a menor taxa de doença metastática hepática e semelhante sobrevida, na publicação dos resultados de 5 anos do protocolo RAPIDO (Annals Surg, 2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário um seguimento de longo prazo dos pacientes submetidos ao protocolo RAPIDO no nosso serviço, a fim de determinar a sobrevida, recorrência local, entre outros dados oncológicos prognósticos, e a segurança do tratamento. Porém, com esta análise inicial, já é possível identificar aspectos do tratamento reprodutíveis e comparáveis aos estudos maiores realizados em outros serviços consagrados.

REFERÊNCIAS

BAHADOER RR, et al. **Short-course radiotherapy 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 Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e42. PMID: 33301740.

DIJKSTRA EA, et al. **Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial.** *Ann Surg.* 2023 Oct 1;278(4):e766-e772. doi: 10.1097/SLA.0000000000005799. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36661037; PMCID: PMC10481913.

JIMENEZ-FONSECA P, et al. **Is short-course radiotherapy and total neoadjuvant therapy the new standard of care in locally advanced rectal cancer? A sensitivity analysis of the RAPIDO clinical trial.** *Ann Oncol.* 2022 Aug;33(8):786-793. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.010. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35462008.

ROMESSER PB, et al. **Management of Locally Advanced Rectal Cancer During The COVID-19 Pandemic: A Necessary Paradigm Change at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.** *Adv Radiat Oncol.* 2020 Apr 22;5(4):687-689. doi: 10.1016/j.adro.2020.04.011. PMID: 32322758; PMCID: PMC7175910.

VAN DER VALK MJM, et al. **Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial.** *Radiother Oncol.* 2020 Jun;147:75-83. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.011. Epub 2020 Mar 30. Erratum in: *Radiother Oncol.* 2020 Jun;147:e1. PMID: 32240909.

CONROY T, 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 Oncol.* 2021 May;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33862000.

GARCIA-AGUILAR J, et al. **Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy.** *Journal of Clinical Oncology.* 2022. Epub april 2022. 2546 Volume 40, Issue 23. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>

ROMESSER PB, et al. **Organ preservation and total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Investigating long course chemoradiation versus short course radiation therapy.** *Gastrointestinal Cancer - colorectal and anal.* American Society of Clinical Oncology.

BASSO J, et al. **Preoperative treatment of adenocarcinoma of the rectum: historical analysis and correlation between tumor regression grade and the outcomes.** *Brazilian Journal of Oncology.* VOL 17: e-20220265. Jan-dec 2021. DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-8732.20220265>