

Avanços da Oncologia Clínica nos Tumores do Aparelho Digestivo: Uma Década de Mudanças de Paradigma

Da quimioterapia perioperatória ao bloqueio de checkpoint imunológico — como os grandes ensaios dos últimos dez anos redefiniram o tratamento multimodal dos tumores gastrointestinais, topografia por topografia, histologia por histologia.

PUBLICAÇÃO: The Surgeon — Oncologia Digestiva
CATEGORIA: Revisão Narrativa
PERÍODO COBERTO: 2015 - 2025

RESUMO

Os últimos dez anos representaram uma ruptura no tratamento sistêmico dos tumores gastrointestinais. O estabelecimento da quimioterapia tripla perioperatória (FLOT), o papel da imunoterapia adjuvante pós-ressecção trimodal no esôfago (CheckMate-577), a total neoadjuvância no reto (RAPIDO, PRODIGE 23), a introdução do mFOLFIRINOX adjuvante no pâncreas (PRODIGE 24) e o bloqueio de PD-L1 nas vias biliares (TOPAZ-1, KEYNOTE-966) transformaram fundamentalmente o cenário perioperatório. Esta revisão organiza esses marcos por topografia e tipo histológico, com destaque para os estudos que modificaram diretriz.

neoadjuvância | adjuvância | imunoterapia | radioterapia | tumores digestivos | ensaios clínicos

01

Introdução

PANORAMA DA ÚLTIMA DÉCADA

A oncologia dos tumores do aparelho digestivo entrou nos anos 2010 fortemente ancorada em esquemas de platina e fluoropirimidinas, com radiação como ferramenta de controle locorregional, e saiu com um portfólio radicalmente expandido — marcadores preditivos, imunoterapia, agentes direcionados a alvos moleculares e estratégias de desescalonamento cirúrgico. A compreensão de que o contexto molecular (MSI-H/dMMR, HER2, FGFR2, IDH1, PD-L1) não é uniforme entre topografias e histologias tornou obrigatória a análise particularizada de cada sítio.

Esta revisão estrutura a evidência por topografia — esôfago, estômago/junção esofagogástrica (JEG), pâncreas, fígado, vias biliares, cólon, reto e canal anal — e, dentro de cada uma, diferencia por tipo histológico sempre que relevante, com foco nas fases de tratamento multimodal: neoadjuvância, adjuvância e radioterapia locorregional.

02

Esôfago e Junção Esofagogástrica

ADENOCARCINOMA (ACE) · CARCINOMA EPIDERMÓIDE (CEC)

Carcinoma Epidermóide e Adenocarcinoma — Neoadjuvância com Quimiorradiação

NEOAJUVÂNCIA

Quimiorradiação Concomitante

O ensaio CROSS, publicado no *NEJM* em 2012 por van Hagen et al., permanece o trabalho referencial que legitimou a quimiorradiação neoadjuvante (CRT) como padrão de cuidado no esôfago ressecável. Carboplatina/paclitaxel semanal por 5 semanas com 41,4 Gy simultâneos proporcionou sobrevida mediana de 49,4 meses versus 24 meses com cirurgia isolada (HR 0,68). A taxa de resposta patológica completa (pCR) foi de 49% nos CEC e 23% nos ACE, evidenciando maior radiosensibilidade do carcinoma epidermóide — dado crucial para decisões de escalonamento.

CROSS Trial

Carboplatina AUC 2 + Paclitaxel 50 mg/m² (5 semanas) + RT 41,4 Gy → cirurgia. SG mediana: 49,4 vs 24 meses (HR 0,68). pCR: 49% (CEC) e 23% (ACE). Diferença de sobrevida em favor do CRT mantida a 10 anos.

VAN HAGEN P ET AL. · NEJM 2012 · N=368 · FASE III RANDOMIZADO

A atualização de 10 anos (Eyck et al., *JCO* 2021) confirmou benefício sustentado: sobrevida a 10 anos de 38% vs 25% com cirurgia isolada, consolidando o CROSS como piso sobre o qual estratégias subsequentes foram construídas.

ADJUVÂNCIA

Imunoterapia Pós-Trimodalidade — CheckMate-577

A maior mudança de paradigma na última década no esôfago ressecável foi a introdução do nivolumabe como terapia adjuvante em pacientes que completaram a trimodalidade (CRT + cirurgia) sem pCR. O CheckMate-577 (Kelly et al., *NEJM* 2021) randomizou 794 pacientes para nivolumabe 240 mg Q2S por 16 semanas, seguido de 480 mg Q4S, versus placebo. A sobrevida livre de doença mediana (DFS) foi de 22,4 vs 11,0 meses (HR 0,69). O benefício foi consistente em CEC e ACE, e independente da expressão de PD-L1, embora pacientes com CPS ≥ 10 tenham obtido ganho numericamente maior.

CheckMate-577

Nivolumabe adjuvante por 1 ano em pacientes pós-CRT + esofagectomia sem pCR. DFS mediana: 22,4 vs 11,0 meses (HR 0,69; p<0,001). Benefício em ACE e CEC. Aprovação FDA/ANVISA: 2021.

KELLY RJ ET AL. · NEJM 2021 · N=794 · FASE III

Este resultado alterou definitivamente as diretrizes NCCN, ESMO e ASCO: nivolumabe adjuvante por 1 ano tornou-se recomendação de categoria 1 para pacientes com doença residual pós-CROSS. A cirurgia sem trimodalidade deixou de ser opção nos estádios II-III ressecáveis.

Preservação de Órgão no Carcinoma Epidermóide

RT LOCORREGIONAL

Quimiorradiação Definitiva

No CEC esofágico em estágio inicial (cT1b-T2N0) ou em pacientes não candidatos à cirurgia, a quimiorradiação definitiva com doses ≥ 50,4 Gy (esquema RTOG) permanece padrão consagrado. O INT 0123 demonstrou não-superioridade de doses mais altas (64,8 Gy) sem melhora de controle local, consolidando 50,4 Gy como dose adequada. Estratégias de boost com tomoterapia e IMRT ganharam espaço para redução de toxicidade cardiopulmonar sem comprometer controle tumoral.

03

Estômago e JEG

ADENOCARCINOMA (HER2+, HER2-, DMMR/PMMR)

Adenocarcinoma Gástrico Ressecável — Quimioterapia Perioperatória

PERIOPERATÓRIO

FLOT4 — A Virada do Esquema Triplo

O estudo FLOT4 (Al-Batran et al., *Lancet* 2019) encerrou a era do ECF/ECX perioperatório. Comparando 4 ciclos de FLOT (5-FU, leucovorina, oxaliplatina, docetaxel) pré e 4 pós-operatórios versus 3 ciclos de ECF/ECX (epirubicina, cisplatina, 5-FU ou capecitabina), o FLOT demonstrou sobrevida global mediana de 50 vs 35 meses (HR 0,77; p=0,012) com pCR de 16 vs 6%. A mielotoxicidade foi maior, porém manejável. Hoje, FLOT é o esquema perioperatório padrão de primeira linha no adenocarcinoma gástrico e da JEG ressecável nos centros com adequado suporte oncológico.

FLOT4

FLOT × 4 (pré-op) → gastrectomia → FLOT × 4 (pós-op) vs ECF/ECX perioperatório. SG mediana: 50 vs 35 meses (HR 0,77). pCR: 16% vs 6%. Benchmark atual em cT2+/N+.

AL-BATRAN SE ET AL. · LANCET 2019 · N=716 · FASE II/III

ADJUVÂNCIA

Pós-Gastrectomia D2 — S-1 e Capecitabina/Oxaliplatina

Em países com linfadenectomia D2 padronizada (Japão, Coreia), o ACTS-GC estabeleceu S-1 oral por 1 ano como adjuvância padrão. Na prática ocidental, o CLASSIC (capecitabina + oxaliplatina × 8 ciclos pós D2) demonstrou DFS superior (74 vs 59% em 3 anos, HR 0,56), tornando-se alternativa aceitável onde D2 é realizada sistematicamente. O estudo ARTIST-2 (*JCO* 2021) confirmou benefício adicional de S-1 + oxaliplatina (SOX) em pacientes N+ com D2, sem necessidade de RT adjuvante neste subgrupo de dissecação completa.

Adenocarcinoma Gástrico HER2-positivo

IMUNOTERAPIA

KEYNOTE-811 — Pembrolizumabe + Trastuzumabe

O KEYNOTE-811 (*NEJM* 2023) adicionou pembrolizumabe ao doublet trastuzumabe/quimioterapia, atingindo ORR de 73% versus 58% (p<0,001) e, na análise de SG com seguimento maduro, benefício significativo em PD-L1 CPS ≥ 1. Este dado começa a impactar o design de ensaios perioperatórios em HER2+: o MATTERHORN (durvalumabe + FLOT perioperatório) e o DANTE (atezolizumabe + FLOT) estão respondendo se a imunoterapia perioperatória acrescenta ao FLOT em HER2- com PD-L1 positivo.

KEYNOTE-811

Pembrolizumabe + trastuzumabe + quimioterapia (FP ou XP) vs trastuzumabe + quimioterapia em HER2+ avançado. ORR: 73% vs 58%. Benefício de SG em CPS ≥ 1 na análise final (2023). Mudança de SOC na 1ª linha HER2+.

JANJIGIAN YY ET AL. · NEJM 2023 · N=698 · FASE III

Adenocarcinoma HER2-negativo — Imunoterapia de Primeira Linha

IMUNOTERAPIA

CheckMate-649 — Nivolumabe + FOLFOX/XELOX

O CheckMate-649 (Janjigian et al., *Lancet* 2021) randomizou 1.581 pacientes com adenocarcinoma gástrico/JEG HER2- para nivolumabe + quimioterapia versus quimioterapia isolada. No grupo CPS ≥ 5 (52% da população), a SG mediana foi 14,4 vs 11,1 meses (HR 0,71). PD-L1 CPS ≥ 5 emergiu como corte preditivo clinicamente relevante e passou a ser recomendado como biomarcador de seleção nas diretrizes ESMO 2022.

CheckMate-649

Nivolumabe + quimioterapia vs quimioterapia em gástrico/JEG HER2-. SG mediana (CPS ≥ 5): 14,4 vs 11,1 meses (HR 0,71). Aprovação 2021. PD-L1 CPS ≥ 5 como biomarcador preditivo.

JANJIGIAN YY ET AL. · LANCET 2021 · N=1.581 · FASE III

RT LOCORREGIONAL

Papel da Radioterapia Adjuvante Após D2

O ARTIST-2 confirmou que, após gastrectomia D2 adequada com ressecção R0 em pacientes N+, a adição de RT ao regime SOX não trouxe benefício adicional em DFS (3 anos: 73,7% SOX vs 74,3%

SOX+RT, $p=0,90$). Assim, RT adjuvante pós-D2 deve ser reservada a situações de ressecção R1 ou linfadenectomia subótima (D0/D1). Este dado desmontou o paradigma INT-0116 (MacDonald), que havia estabelecido RT adjuvante com base em populações predominantemente D0/D1.

04

Pâncreas

ADENOCARCINOMA DUCTAL (PDAC)

Doença Ressecável — Adjuvância

ADJUVÂNCIA

PRODIGE 24 — mFOLFIRINOX como Novo Padrão

O PRODIGE 24 (Conroy et al., *NEJM* 2018) foi o estudo que mais impactou o manejo perioperatório do câncer pancreático na última década. Pacientes com PDAC ressecado randomizados para mFOLFIRINOX adjuvante (12 ciclos) versus gemcitabina apresentaram DFS mediana de 21,6 vs 12,8 meses (HR 0,58) e SG mediana de 54,4 vs 35,0 meses (HR 0,64). Pela primeira vez, a mediana de SG do PDAC ressecado cruzou os 4 anos. Elegibilidade requer PS 0-1 e bilirrubina normalizada no pós-operatório.

PRODIGE 24 / CCTG PA.6

mFOLFIRINOX × 12 ciclos vs gemcitabina adjuvante em PDAC ressecado. SG mediana: 54,4 vs 35,0 meses (HR 0,64). DFS: 21,6 vs 12,8 meses. Mudança imediata de diretriz ESMO, ASCO e NCCN.

CONROY T ET AL. · NEJM 2018 · N=493 · FASE III

O APACT (nab-paclitaxel + gemcitabina adjuvante) não demonstrou superioridade sobre gemcitabina isolada em DFS por avaliação independente (HR 0,88; $p=0,82$ por BICR), encerrando a extrapolação da eficácia metastática do MPACT para o cenário adjuvante.

Doença Borderline Ressecável — Neoadjuvância

NEOAJUVÂNCIA

PREOPANC — CRT com Gemcitabina

O PREOPANC (Versteijne et al., *JCO* 2022) randomizou 246 pacientes com PDAC ressecável ou borderline para CRT neoadjuvante (gemcitabina 400 mg/m² + RT 36 Gy) versus cirurgia imediata. Na análise de intenção de tratar, o grupo neoadjuvante apresentou SG superior a 5 anos (20,5% vs 6,5%; $p=0,025$), além de maior taxa de margem R0 e menor incidência de metástase linfonodal. O estudo validou a neoadjuvância no borderline ressecável, com benefício proporcionalmente maior neste subgrupo.

PREOPANC

CRT neoadjuvante (gem + 36 Gy) vs cirurgia imediata em PDAC ressecável/borderline. SG a 5 anos: 20,5% vs 6,5%. R0 rate superior no braço neoadjuvante. Base para adoção da neoadjuvância no borderline ressecável.

VERSTEIJNE E ET AL. · JCO 2022 · N=246 · FASE III

RT LOCORREGIONAL

Papel Controverso da RT na Doença Localmente Avançada — LAP07

O LAP07 (Hammel et al., *JAMA* 2016) testou consolidação com CRT versus continuação de quimioterapia em pacientes com PDAC localmente avançado sem progressão após 4 meses de indução. Não houve benefício em SG (15,2 vs 16,5 meses), mas houve redução de progressão locorregional. Este estudo limitou o entusiasmo pela RT consolidativa rotineira, embora centros especializados sigam utilizando SBRT e IMRT em contextos selecionados (tumor de perfil favorável, controle sistêmico documentado).

Fígado — Carcinoma Hepatocelular (CHC)

HEPATOCARCINOMA · CIRROSE · BCLC

CHC Ressecado — Adjuvância com Imunoterapia

ADJUVÂNCIA

IMbrave050 — Atezolizumabe + Bevacizumabe

O IMbrave050 (He MK et al., *Lancet* 2023) foi o primeiro estudo de fase III a demonstrar benefício de terapia adjuvante pós-ressecção ou ablação com intenção curativa em CHC de alto risco. Atezolizumabe + bevacizumabe por 12 meses versus vigilância ativa melhorou a RFS na análise interina (HR 0,72; $p=0,012$), levando à aprovação acelerada pela FDA. Os dados de SG ainda não maturaram e devem ser aguardados para confirmação do impacto clínico definitivo.

IMbrave050

Atezo + bev adjuvante por 12 meses vs vigilância em CHC alto risco (pós-ressecção/ablação). RFS: HR 0,72 ($p=0,012$). Aprovação FDA acelerada 2023. Primeiro adjuvante com benefício comprovado em CHC ressecado.

HE MK ET AL. · LANCET 2023 · N=668 · FASE III

O CheckMate-9DX (nivolumabe adjuvante) não atingiu endpoint primário (RFS, HR 0,96; $p=0,56$). Portanto, a combinação atezo + bev é até o momento a única estratégia adjuvante com sinal de benefício em CHC, e sua adoção deve ser seletiva e compartilhada com o paciente dada a imaturidade dos dados de SG.

RT LOCORREGIONAL

SBRT no CHC — NRG/RTOG 1112

O NRG/RTOG 1112 (2023) randomizou pacientes com CHC localmente avançado para sorafenibe versus SBRT → sorafenibe, demonstrando SG superior com a adição de SBRT (12,3 vs 15,8 meses; HR 0,77; $p=0,042$) — o único dado fase III de RT + sistêmico em CHC. No BCLC-B, SBRT consolida-se como alternativa ao TACE convencional em pacientes não candidatos, com taxas de controle local de 70-90% em séries prospectivas.

Vias Biliares

COLANGIOPCARCINOMA INTRA/EXTRA-HEPÁTICO · CARCINOMA DE VESÍCULA

Colangiocarcinoma Avançado — Imunoterapia de Primeira Linha

IMUNOTERAPIA

TOPAZ-1 e KEYNOTE-966

O TOPAZ-1 (Oh DY et al., *NEJM Evidence* 2022) e o KEYNOTE-966 (Kelley et al., *Lancet* 2023) são os dois estudos fase III que estabeleceram o bloqueio de PD-L1 como componente da primeira linha nos tumores do trato biliar avançados. O TOPAZ-1 demonstrou benefício de SG com durvalumabe + gem/cis (SG 24 meses: 24,9% vs 10,4%; HR 0,76). O KEYNOTE-966 confirmou com pembrolizumabe + gem/cis (SG mediana: 12,7 vs 10,9 meses; HR 0,83; $p=0,0008$). Ambos tornaram gem/cis + bloqueio de PD-L1 o padrão de primeira linha — TOPAZ-1 com aprovação FDA em 2022.

TOPAZ-1 + KEYNOTE-966

TOPAZ-1: durvalumabe + gem/cis → HR 0,76 em SG (FDA aprovação 2022). KEYNOTE-966: pembrolizumabe + gem/cis → HR 0,83 ($p=0,0008$). Ambos estabeleceram imunoterapia + quimioterapia como 1ª linha em BTC avançado.

OH DY ET AL. · NEJM EVIDENCE 2022 · KELLEY RK ET AL. · LANCET 2023

Biomarcadores Moleculares no Colangiocarcinoma Intra-hepático

ALVOS MOLECULARES

Pemigatinibe (FGFR2) e Ivosidenibe (IDH1)

O colangiocarcinoma intra-hepático tornou-se o tumor gastrointestinal mais "druggable" sob o ponto de vista molecular. Fusões de FGFR2 (10-16% dos CCA intra-hepáticos) são tratadas com pemigatinibe (FIGHT-202, ORR 36%, *Lancet Oncol* 2020) e infigratinibe em segunda linha. Mutações IDH1 (~20%) são alvo do ivosidenibe (ClarIDHy, *Lancet Oncol* 2021; PFS mediana 2,7 vs 1,4 meses, HR 0,37) — o primeiro inibidor IDH1 aprovado em oncologia gastrointestinal. O painel molecular completo no diagnóstico é agora mandatário nos tumores biliares.

Adjuvância Pós-Ressecção — BILCAP

ADJUVÂNCIA

O BILCAP (Primrose et al., *Lancet Oncol* 2019) demonstrou benefício de capecitabina oral por 8 ciclos em análise por protocolo após ressecção de colangiocarcinoma e carcinoma de vesícula biliar (SG mediana: 51 vs 36 meses; HR 0,71). A análise por intenção de tratar não atingiu significância convencional, mas o padrão adotado pela ESMO é capecitabina adjuvante × 24 semanas — especialmente em margens comprometidas.

07

Cólon

ADENOCARCINOMA · MSI-H/DMMR · ESTÁDIOS II-III

Adjuvância no Estádio III — Duração do Tratamento

ADJUVÂNCIA

IDEA Collaboration — 3 vs 6 Meses de FOLFOX/CAPOX

A IDEA Collaboration (Grothey et al., *NEJM* 2018) reuniu 6 ensaios clínicos internacionais (12.834 pacientes) para avaliar se 3 meses de quimioterapia adjuvante eram não-inferiores a 6 meses. O resultado foi: CAPOX × 3 meses foi não-inferior em baixo risco (T1-3/N1). FOLFOX × 6 meses permaneceu superior no alto risco (T4 ou N2). A individualização passou a ser norma, com a toxicidade (neuropatia periférica) orientando a escolha do esquema tanto quanto a eficácia.

IDEA Collaboration

3 vs 6 meses de FOLFOX/CAPOX adjuvante em cólon estágio III. CAPOX × 3M não-inferior em baixo risco (T1-3N1). FOLFOX × 6M mantido no alto risco (T4/N2). Impacto direto na redução de neuropatia periférica.

GROTHEY A ET AL. · NEJM 2018 · N=12.834 · META-ANÁLISE DE 6 ENSAIOS FASE III

Estádio II — Adjuvância Guiada por ctDNA

ADJUVÂNCIA GUIADA POR CTDNA

DYNAMIC Trial

O DYNAMIC (Tie J et al., *NEJM* 2022) foi o primeiro ensaio randomizado a demonstrar que uma estratégia de adjuvância guiada por ctDNA é viável no cólon estágio II. Pacientes com ctDNA detectável pós-operatório receberam quimioterapia; ctDNA negativo, vigilância. O grupo ctDNA-guiado apresentou uso de quimioterapia 50% menor que o grupo padrão, sem diferença em RFS a 2 anos (93,5 vs 92,4%). Este ensaio deu suporte clínico para incorporação do ctDNA como ferramenta de desescalamento no estágio II.

DYNAMIC

Adjuvância guiada por ctDNA vs padrão em cólon II. Redução de 50% no uso de quimioterapia sem diferença em RFS a 2 anos. Primeira evidência randomizada fase II de deescalamento adjuvante por biomarcador circulante.

TIE J ET AL. · NEJM 2022 · N=455 · FASE II RANDOMIZADO

Cólon dMMR/MSI-H — Imunoterapia Neoadjuvante

NEOADJUVÂNCIA

Dostarlimabe em Cólon dMMR Localmente Avançado

O estudo de Cercek et al. (*NEJM* 2022), embora pequeno (n=12), demonstrou resposta clínica completa em 100% dos pacientes com adenocarcinoma retal dMMR tratados com dostarlimabe neoadjuvante (9 doses, 6 meses), sem necessidade de cirurgia ou RT no seguimento. Ele estabeleceu prova de conceito para preservação de órgão com imunoterapia em dMMR — tanto no reto quanto potencialmente no cólon localmente avançado — e motivou múltiplos ensaios em andamento (NICHE-3, OPRA-checkpoint).

08

Reto

ADENOCARCINOMA · TOTAL NEOFADJUVÂNCIA · PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃO

Total Neoadjuvância (TNT) — Paradigma Dominante

NEOADJUVÂNCIA

RAPIDO — Radioterapia de Curso Curto + Quimioterapia Sistêmica

O RAPIDO (Bahadoer et al., *Lancet Oncol* 2021) randomizou 920 pacientes com câncer retal localmente avançado (cT4a/b, N2, mrEMVI+, ou CRM+) para SCRT 5×5 Gy seguida de FOLFOX × 18 semanas → cirurgia, versus CRT convencional → cirurgia → adjuvância com CAPOX × 8 ciclos. A taxa de falha relacionada à doença foi 23,7% vs 30,4% (HR 0,75; p=0,019), com melhora especialmente no controle de metástases a distância. O RAPIDO consolidou a TNT com SCRT como estratégia dominante para doença retal de alto risco.

RAPIDO

SCRT (5×5 Gy) → FOLFOX × 18 semanas → cirurgia vs CRT longa + cirurgia + adjuvância. Falha relacionada à doença: 23,7% vs 30,4% (HR 0,75). Redução de metástases a distância. TNT com RT curta como paradigma no reto localmente avançado de alto risco.

BAHADOER RR ET AL. · LANCET ONCOL 2021 · N=920 · FASE III

NEOADJUVÂNCIA

PRODIGE 23 — TNT com Quimioterapia de Indução

O PRODIGE 23 (Conroy et al., *Lancet Oncol* 2021) testou a abordagem alternativa de TNT: mFOLFIRINOX × 6 ciclos → CRT convencional longa → cirurgia → FOLFOX × 3 meses, versus CRT → cirurgia → FOLFOX × 6 meses. A pCR foi superior no braço experimental (27,5% vs 12,1%; p<0,001) e a DMFS (sobrevida livre de metástase a distância) a 3 anos foi de 78,8% vs 71,7% (HR 0,69; p=0,017). O PRODIGE 23 forneceu a segunda evidência robusta de TNT, desta vez com quimioterapia de indução antes da RT.

PRODIGE 23

mFOLFIRINOX indução × 6 + CRT + cirurgia vs CRT + cirurgia + adj em reto LARC. pCR: 27,5% vs 12,1%. DMFS a 3 anos: 78,8% vs 71,7% (HR 0,69). TNT com indução como estratégia para pacientes com maior risco de recaída sistêmica.

CONROY T ET AL. · LANCET ONCOL 2021 · N=461 · FASE III

Preservação de Órgão — Watch and Wait

PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃO

OPRA — Resposta Clínica Completa e Desescalamento Cirúrgico

O OPRA (Garcia-Aguilar et al., *JCO* 2022) é o primeiro ensaio randomizado de fase II a avaliar organ preservation após TNT. Pacientes com resposta clínica completa (cCR) foram manejados com watch

and wait. A taxa de TME-free survival a 3 anos foi de 41% (consolidação) versus 53% (indução). O OPRA validou clinicamente o protocolo watch and wait estruturado em cCR pós-TNT — paradigma progressivamente adotado em centros de referência com protocolos de vigilância endoscópica rigorosa.

OPRA Trial

Dois esquemas de TNT com avaliação de preservação de órgão em cCR. TME-free survival a 3 anos: 53% (indução) vs 41% (consolidação). Validação prospectiva do watch and wait em reto com cCR pós-TNT.

GARCIA-AGUILAR J ET AL. · JCO 2022 · N=324 · FASE II RANDOMIZADO

O protocolo watch and wait requer vigilância com RM pélvica a cada 3 meses (primeiros 2 anos), retossigmoidoscopia bimensal no 1º ano, CEA seriado e TC de tórax/abdome. Recidiva local intraluminal ocorre em 25-30% dos casos e é tratável com ressecção de salvamento, sem impacto consistente em sobrevida global nas séries do International Watch and Wait Database (IWWD).

09

Canal Anal

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

Quimiorradiação Definitiva — Padrão Consolidado e Atualizações

RT LOCORREGIONAL

Mitomicina C + 5-FU + RT — ACT II e Refinamentos com IMRT

O ACT II (James et al., *Lancet Oncol* 2013) demonstrou não-superioridade de cisplatina sobre mitomicina C na CRT definitiva do carcinoma epidermoide de canal anal, e ausência de benefício com manutenção pós-CRT. MMC 12 mg/m² dia 1 + 5-FU + RT 50,4 Gy permanece o regime padrão. O RTOG 0529 (JCO 2019) demonstrou que IMRT reduz substancialmente toxicidade aguda (hematológica e geniturinária) sem comprometer o controle local — e deve ser utilizada quando disponível.

IMUNOTERAPIA

InterAAct2 — Imunoterapia em Doença Avançada

O ensaio InterAAct2 (Kim S et al., *ESMO* 2023) avaliou nivolumabe + ipilimumabe versus carboplatina/paclitaxel em carcinoma de canal anal metastático/recorrente. A combinação com carboplatina/paclitaxel gerou ORR de 65% no braço exploratório. Múltiplos estudos de imunoterapia neoadjuvante pré-CRT estão em andamento, com hipótese de aumento de pCR — campo em rápida evolução.

Considerações Finais — Uma Década de Rupturas Convergentes

Os últimos dez anos redesenharam o mapa terapêutico dos tumores digestivos em pelo menos três dimensões: (1) a quimioterapia tripla perioperatória tornou-se padrão no esôfago (CROSS), estômago (FLOT4) e pâncreas adjuvante (PRODIGE 24); (2) a imunoterapia migrou do cenário metastático para o perioperatório e adjuvante — CheckMate-577 no esôfago, IMbrave050 no CHC, TOPAZ-1/KEYNOTE-966 nas vias biliares, e em breve provavelmente no estômago perioperatório; (3) a radioterapia evoluiu de instrumento de controle local para ferramenta de desescalamento cirúrgico no reto, com a total neoadjuvância possibilitando taxas crescentes de preservação de órgão.

A molecularização obrigatória do diagnóstico — MSI/dMMR, HER2, PD-L1, FGFR2, IDH1, KRAS/RAS, ctDNA — transformou esses tumores em entidades biológicas distintas dentro de cada topografia. O cirurgião que opera nesses pacientes precisa dominar essa linguagem para participar ativamente das

discussões multidisciplinares que definem se a cirurgia será realizada, quando e com qual intenção. O próximo capítulo já se anuncia: imunoterapia neoadjuvante em dMMR coloretal, SBRT hepática combinada com sistêmico, e bloqueio de checkpoint como ponte para ressecção em tumores previamente irresssecáveis.

REFERÊNCIAS SEMINAIS SELECIONADAS

1. van Hagen P et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *NEJM* 2012;366:2074-84.
2. Eyck BM et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer (CROSS). *JCO* 2021;39:1995-2004.
3. Kelly RJ et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate-577). *NEJM* 2021;384:1191-1203.
4. Al-Batran SE et al. Perioperative Chemotherapy with FLOT versus ECF/ECX for Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4). *Lancet* 2019;393:1948-57.
5. Janjigian YY et al. First-line Nivolumab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy in Gastric/GEJ Adenocarcinoma (CheckMate-649). *Lancet* 2021;398:27-40.
6. Janjigian YY et al. Pembrolizumab plus Trastuzumab and Chemotherapy for HER2+ Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-811). *NEJM* 2023;389:2296-307.
7. Park SH et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Gastric Cancer (ARTIST-2). *JCO* 2021;39:111-22.
8. Conroy T et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (PRODIGE 24). *NEJM* 2018;379:2395-406.
9. Versteijne E et al. Preoperative Chemoradiotherapy versus Immediate Surgery for Resectable/Borderline Resectable Pancreatic Cancer (PREOPANC). *JCO* 2022;40:1220-30.
10. Hammel P et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled after 4 Months of Gemcitabine (LAP07). *JAMA* 2016;315:1844-53.
11. He MK et al. Atezolizumab plus Bevacizumab versus Active Surveillance in Resected/Ablated High-risk Hepatocellular Carcinoma (IMbrave050). *Lancet* 2023;402:1835-47.
12. Oh DY et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1). *NEJM Evidence* 2022;1:EVIDoa2200015.
13. Kelley RK et al. Pembrolizumab plus Gemcitabine and Cisplatin versus Placebo in Biliary Tract Cancer (KEYNOTE-966). *Lancet* 2023;401:1853-65.
14. Abou-Alfa GK et al. Ivosidenib in IDH1-Mutant, Chemotherapy-Refractory Cholangiocarcinoma (ClarIDHy). *Lancet Oncol* 2021;22:1505-15.
15. Primrose JN et al. Capecitabine Compared with Observation in Resected Biliary Tract Cancer (BILCAP). *Lancet Oncol* 2019;20:663-73.
16. Grothey A et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer (IDEA). *NEJM* 2018;378:1177-88.
17. Tie J et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer (DYNAMIC). *NEJM* 2022;386:2261-72.
18. Cercek A et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *NEJM* 2022;386:2363-76.
19. Bahadoer RR et al. Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy before TME (RAPIDO). *Lancet Oncol* 2021;22:29-42.
20. Conroy T et al. Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFIRINOX and Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer (PRODIGE 23). *Lancet Oncol* 2021;22:702-15.
21. Garcia-Aguilar J et al. Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy (OPRA). *JCO* 2022;40:2546-56.
22. James RD et al. Mitomycin or Cisplatin Chemoradiation with or without Maintenance Chemotherapy for Treatment of Squamous-Cell Carcinoma of the Anus (ACT II). *Lancet Oncol* 2013;14:516-24.

