

## Artigo de revisão

### Autores:

Marta Vaz Batista  
Ricardo Rocha  
Gonçalo Atalaia  
Carla Carneiro  
Vitor Nunes  
Teresa Fiuza

### Afiliação:

Marta Vaz Batista  
Interna de Oncologia Medica, Hospital Prof.  
Doutor Fernando Fonseca

Ricardo Rocha  
Interno de Cirurgia Geral, Hospital Prof. Doutor  
Fernando Fonseca

Gonçalo Atalaia  
Interno de Oncologia Medica, Hospital Prof.  
Doutor Fernando Fonseca

Carla Carneiro  
Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral,  
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Vitor Nunes  
Diretor de Serviço de Cirurgia Geral, Hospital  
Prof. Doutor Fernando Fonseca

Teresa Fiuza  
Diretora de Serviço de Oncologia Medica,  
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

### Financiamento:

Sem necessidade de financiamento.

### Conflitos de interesse:

Nenhum dos autores apresenta conflitos de interesse.

### Autor para correspondência:

Marta Vaz Batista  
Morada: Hospital Prof. Doutor Fernando  
Fonseca IC19 – Venteira,  
2720-276 Amadora  
Email: martaflipavaz@gmail.com

## Carcinoma gástrico: tratar antes de operar? Revisão da evidência atual

*Gastric Carcinoma: To treat before surgery?  
Literature revision*

### Resumo

O carcinoma gástrico é uma das neoplasias mais comuns no mundo. Para tumores ressecáveis, a abordagem cirúrgica é a única opção terapêutica potencialmente curativa. No entanto, muitos doentes irão apresentar recidiva da doença, localmente e/ou com metastização à distância. No sentido de melhorar o prognóstico dos doentes, tem havido crescente interesse na realização de terapêutica antineoplásica pré-cirúrgica. Será feita uma revisão da evidência que suporta a utilização de quimioterapia, radioterapia e quimioradioterapia, em contexto neoadjuvante.

**Palavras-chave:** carcinoma gástrico, neoadjuvância, quimioterapia, radioterapia

### Abstract

*Gastric carcinoma is one of the most common cancers worldwide. If the tumor is resectable, surgical approach is the only treatment which might have a curative intent. Even though, the majority of patients suitable for surgery will have recurrent disease, either as local recurrence or as distant metastasis. In order to improve the prognosis of these patients, there has been a crescent interest in the use of antineoplastic treatment before surgery. This article intends to review the evidence towards the use of chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy in the neoadjuvant setting.*

**Keywords:** gastric carcinoma, neoadjuvant, chemotherapy, radiotherapy

### Introdução

O cancro gástrico é a sexta neoplasia mais incidente na Europa<sup>1</sup> e a quarta causa mais frequente de morte por cancro no mundo. A distribuição geográfica é assimétrica, sendo que os países com maior incidência se localizam na Ásia, América do Sul e Europa de Leste. Os Estados Unidos e restantes países da Europa apresentam uma taxa de incidência mais baixa<sup>2</sup>. Em Portugal, de acordo com dados da Direção Geral de Saúde, foi o quinto tumor mais incidente no ano de 2010<sup>3</sup>, sendo responsável por mais de 2000 óbitos por cada 100 000 habitantes.

O diagnóstico é feito por biópsia gástrica, obtida por endoscopia digestiva alta ou, mais raramente, biópsia cirúrgica. Após o diagnóstico, deve ser feito o Estadiamento do tumor, utilizando a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer*<sup>4</sup>. A tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal possibilita a deteção de metastização à distância (M). No entanto, apresenta

menor acuidade para o estadiamento local. A ecografia endoscópica é mais sensível para a caracterização da profundidade e extensão parietal do tumor (T) e para a avaliação do envolvimento linfático regional (N). A TC pode, também, não detetar envolvimento peritoneal, pelo que poderá ainda ser considerada a realização de laparoscopia com lavado peritoneal, para a exclusão de carcinomatose peritoneal ou envolvimento do diafragma.

Em doentes com bom estado geral e doença localizada, a única terapêutica potencialmente curativa é a ressecção cirúrgica do tumor: gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia, idealmente D2. Na gastrectomia subtotal deve ser garantida uma distância mínima de 5 cm entre a margem proximal do tumor e a junção gastro-esofágica. Esta distância deve ser superior (8 cm) em tumores difusos. Se não se conseguir garantir esta margem cirúrgica, está indicada a gastrectomia total. A linfadenectomia D2 implica a remoção dos gânglios linfáticos perigástricos e ao longo do trajeto das artérias regionais<sup>5</sup>.

Apesar de o único tratamento potencialmente curativo para o cancro gástrico ser a cirurgia, sabe-se que a recorrência pós-cirúrgica é comum e contribui para a elevada taxa de mortalidade<sup>6</sup> desta patologia. Daí surge a hipótese de realização de terapêutica complementar, quer antes, quer após a cirurgia. É denominada terapêutica neoadjuvante a quimioterapia e/ou radioterapia (ou outro tratamento dirigido ao tumor) administradas antes da terapêutica cirúrgica.

Importa perceber que doentes beneficiam deste “tratar antes de operar” e quais as abordagens que maior benefício poderão trazer. Este artigo pretende rever a evidência que suporta a utilização de neoadjuvância no carcinoma gástrico.

## O papel da quimioterapia neoadjuvante

O substrato conceptual para realização de quimioterapia neoadjuvante consiste na redução do volume tumoral, aumento do número de ressecções cirúrgicas completas e no pressuposto de que poderá atuar a nível de micrometástases. Adicionalmente, permite avaliar a quimiossensibilidade do tumor<sup>7</sup>. No entanto, é frequentemente apontado que, quando a terapêutica neoadjuvante não é eficaz, poderá conduzir a um atraso na ressecção cirúrgica, possibilitando a progressão tumoral e eventualmente comprometendo a realização de uma cirurgia com intuito curativo. Outra das desvantagens será a possibilidade de agravar o estado geral do doente, dificultando as condições cirúrgicas<sup>5</sup> e/ou a recuperação pós-operatória.

Os primeiros estudos de quimioterapia neoadjuvante em cancro gástrico remontam ao início dos anos 90<sup>8-9</sup>. Dois estudos de pequena dimensão, cada um com 25 doentes, mostraram a eficácia e segurança da utilização de quimioterapia em regime pré e pós-operatório<sup>8</sup> e que a sua eficácia poderia ser avaliada com base em critérios histológicos<sup>9</sup>.

Em 1992 foi publicada uma comparação entre 2 esquemas de quimioterapia para cancro gástrico avançado: alta dose de metotrexato, alta dose fluorouracilo (FU) com doxorrubicina e ácido folínico (FAMTX) vs. etoposido associado a doxorrubi-

cina e cisplatina (EAP), concluindo-se que FAMTX era pelo menos tão ativo como EAP, sendo significativamente menos tóxico, principalmente a nível medular<sup>10</sup>. Tendo por base estas conclusões, o *Dutch Gastric Cancer Group* realizou, em 1999, um estudo de neoadjuvância randomizado que comparou 4 ciclos de quimioterapia com o esquema FAMTX seguido de cirurgia vs. apenas intervenção cirúrgica. Foram incluídos 27 doentes no braço de neoadjuvância e 29 doentes no de cirurgia sem terapêutica prévia<sup>11</sup>. Contrariamente ao esperado, verificou-se maior taxa de ressecção cirúrgica R0 nos doentes que não realizaram quimioterapia pré-operatória. Este facto poderá indicar que este esquema não seria o mais ativo para utilizar em neoadjuvância. Deve, no entanto, fazer-se a ressalva que a maioria dos doentes incluídos no estudo realizou linfadenectomia D1, sendo que o *gold standard* atual consiste numa excisão mais extensa: a linfadenectomia D2. A avaliação a 5 anos deste mesmo grupo de doentes também não demonstrou benefício na utilização de FAMTX em regime de neoadjuvância, com mediana de sobrevivência de 18 meses neste grupo vs. 30 meses no grupo de cirurgia isolada<sup>12</sup>.

O primeiro ensaio clínico randomizado a conferir vantagem na utilização de quimioterapia neoadjuvante foi publicado em 2006, “Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer” (MAGIC)<sup>13</sup>. Este estudo recrutou mais de 500 doentes, randomizados em dois braços: 1) 3 ciclos pré-operatórios e 3 ciclos pós-operatórios – ciclos de 3 semanas consistindo na combinação de epirrubina (50 mg/m<sup>2</sup>) bolus endovenoso a dia 1, cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup>) intravenoso com hidratação a dia 1 e fluorouracilo (200 mg/m<sup>2</sup>) diariamente, em perfusão contínua durante 21 dias, seguidos de cirurgia ou 2) realização de cirurgia isolada. Não foi definida uma abordagem cirúrgica padronizada, sendo o tipo de cirurgia e a extensão da linfadenectomia decididas pela equipa cirúrgica, e tendo havido variabilidade considerável a este nível. Foi comprovado que, nos doentes submetidos ao programa de quimioterapia, os tumores ressecados eram de menores dimensões e de estágio menos avançado, sendo também demonstrada vantagem em termos de sobrevivência global (HR = 0,75 com intervalo de confiança (IC) de 95% [0,60-0,93];  $p = 0,009$ ) e sobrevivência livre de doença (HR = 0,66 com IC de 95% [0,58-0,81];  $p < 0,001$ ). A sobrevivência a 5 anos foi de 36% para o grupo que recebeu quimioterapia perioperatória e de 23% para o grupo apenas cirúrgico. Importa realçar que menos de metade dos doentes no braço de quimioadjuvância conseguiu cumprir os três ciclos pós-cirurgia, pelo que se poderá conjecturar que a magnitude de efeito desta abordagem se deva à terapêutica realizada antes da cirurgia. Ao analisar os resultados, deve ter-se em consideração que este estudo incluiu também doentes com neoplasia do esófago e da junção gastro-esofágica: em cada um dos grupos cerca de 74% dos doentes apresentam tumor gástrico, cerca de 14% tumor da porção inferior do esófago e aproximadamente 12% tumor da junção gastro-esofágica.

A publicação destes resultados positivos resultou numa alteração das normas de orientação clínica europeias e americanas, que passaram a contemplar a utilização deste esquema em

doentes com cancro gástrico localmente avançado ( $\geq T2N0$  ou  $TxN+$ )<sup>14,15</sup>.

Em 2010 foi publicado pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) o estudo 40954, em que foi avaliado o papel da quimioterapia pré-operatória no cancro gástrico. Este ensaio incluiu doentes com doença localmente avançada (apenas foram recrutados doentes com T3 ou T4). Os critérios de inclusão implicavam também realização de laparoscopia de estadiamento prévia, para despiste de carcinomatose peritoneal. Era preconizada a realização de linfadenectomia D2. Dos 144 doentes incluídos, metade recebeu 2 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, cisplatina e fluorouracilo (PF), e os restantes apenas tratamento cirúrgico. Importa realçar que 52,8% dos doentes ( $n = 76$ ) tinham tumor do terço superior do estômago (cárdia e junção esófago-gástrica, Siewert II e III). 26,4% ( $n = 38$ ) dos doentes tinham tumores do terço médio do estômago e 20,8% ( $n = 30$ ) tumor do terço inferior do estômago. Este estudo fechou prematuramente, por problemas de recrutamento. No entanto, concluiu haver vantagem em termos de ressecção cirúrgica com margens livres de doença no grupo que realizou quimioterapia prévia (81,9% com neoadjuvância vs. 66,7% apenas com cirurgia,  $p = 0,036$ ). Não demonstrou vantagem em termos de sobrevivência global ou progressão livre de doença<sup>16</sup>.

Também em 2010, um outro estudo europeu com cerca de 70 doentes comprovou a segurança da utilização de um esquema com docetaxel (cisplatina, fluorouracilo e docetaxel) em neoadjuvância para cancro gástrico<sup>17</sup>.

Em 2011 foram publicados os resultados do estudo francófono ACCORD 07, que incluiu 224 doentes com tumor ressecável do terço do inferior esófago, junção gastro-esofágica e estômago, alocados para um de dois braços: 113 doentes para quimioterapia perioperatória, com 2 ou 3 ciclos de PF seguidos de cirurgia e posteriormente mais 3 ou 4 ciclos (recomendados em caso de resposta a FP pre-operatório ou doença estável com N+) e os restantes (111) submetidos a cirurgia isolada. Era aconselhada a realização de linfadenectomia D2. Para além de vantagem em termos de taxa de ressecção curativa (84% vs. 73%;  $p = 0,04$ ), foi demonstrado benefício em termos de sobrevivência global (taxa de sobrevivência a 5 anos de 38% vs. 24%; HR para morte = 0,69 com IC de 95% [0,50-0,95];  $p = 0,02$ ) e de sobrevivência livre de doença (34% vs. 19% também aos 5 anos; HR = 0,65 com IC de 95% [0,48-0,89];  $p = 0,003$ ). Foi reportada toxicidade grau 3 ou 4 em 38% dos doentes do grupo de quimioterapia perioperatória (maioritariamente neutropénia). De referir, também, que apenas 54 dos doentes propostos para quimioterapia perioperatória receberam a terapêutica pós-operatória<sup>18</sup>. Mais uma vez, e à semelhança do que se verificou no ensaio MAGIC o maior benefício parece ser obtido com a terapêutica prévia à cirurgia.

### Meta-análises que avaliam quimioterapia neoadjuvante

Em 2010 foi publicada uma meta-análise de 14 ensaios clínicos, resultante da pesquisa nas bases de dados *Cochrane Library*

*of Clinical Comparative Trials*, MEDLINE, Embase, e *American Society of Clinical Oncology*, no período entre 1978 e 2010, referentes a doentes com cancro gástrico<sup>19</sup>. De salientar que o estudo MAGIC não foi incluído, uma vez que recrutou também doentes com tumores do terço inferior do esófago e junção esófago-gástrica. Foi concluído que a terapêutica neoadjuvante (independentemente dos agentes utilizados) pode melhorar significativamente a taxa de ressecção cirúrgica com margens livres (75,2 % vs. 66,9%, OR = 1,51 com IC de 95% [1,19-1,91]). Também se verificou uma maior percentagem de T0-T2 pós-neoadjuvância (49,9% vs. 37,5%), comprovando-se vantagem na redução do volume tumoral (OR = 1,71 com IC de 95% [1,26-2,33]). Na sobrevivência a 3 anos, parece ter havido um ligeiro benefício na utilização de terapêutica prévia à cirurgia (48,1% vs. 46,9%, OR = 1,27 com IC de 95% [1,04-1,55]). No mesmo período, a sobrevivência livre de progressão (apenas analisada em 3 dos estudos da meta-análise) foi maior no grupo de neoadjuvância (41,1% vs. 27,5%, OR = 1,85 com IC de 95% [1,39-2,46]).

Em 2012, foi estudada a eficácia dos regimes de neoadjuvância tendo por base 5-fluorouracilo como agente quimioterápico. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados de doentes com cancro gástrico e da junção gastro-esofágica, nas bases de dados MEDLINE e PubMed e identificados 7 estudos, englobando um total de 1249 doentes. Os autores concluíram que a neoadjuvância, na população estudada, confere um aumento da sobrevivência global de 7,96% (OR = 1,40 com IC de 95% [1,11-1,76],  $p = 0,005$ ), de sobrevivência livre de progressão de doença aos 3 anos (37,7% em doentes que realizaram neoadjuvância vs. 27,3% no grupo de controlo, OR = 1,62 com IC de 95% [1,21-2,15];  $p = 0,001$ ), diminuição do estágio tumoral (55,76% com neoadjuvância vs. 41,38% no grupo de controlo, OR = 1,77 com IC de 95% [1,27-2,49],  $p = 0,0009$ ) e aumento da percentagem de ressecções R0 (75,11% vs. 68,56%, OR = 1,38 com IC de 95% [1,03-1,85],  $p = 0,03$ ). O estudo concluiu, também, não haver diferenças significativas na mortalidade perioperatória (5,08% com neoadjuvância vs. 4,86% sem terapêutica citotóxica prévia, OR = 1,05 com IC de 95% [0,57-1,94],  $p = 0,87$ ) e na taxa de complicações cirúrgicas (13,25% no grupo com terapêutica neoadjuvante vs. 9,66% no grupo controlo, OR = 1,40, com IC de 95% [0,91-2,14],  $p = 0,12$ )<sup>7</sup>.

Em 2013 foi publicada uma meta-análise de 6 artigos, obtidos por pesquisa de todos os ensaios clínicos randomizados desde 1975, nas bases de dados PubMed, EMBASE, *China Biological Medicine* e *China National Knowledge Infrastructure Whole Article*. Foram excluídas as publicações que incluíam tumores do esófago e/ou junção esófago-gástrica. Os resultados obtidos não demonstraram vantagem na utilização de quimioterapia neoadjuvante, em termos de sobrevivência global (OR = 1,16 com IC de 95% [0,85-1,58],  $p = 0,36$ ), de ressecção R0 (OR = 1,25 com IC de 95% [0,75-2,09],  $p = 0,39$ ), mas também não demonstraram diferença em termos de mortalidade perioperatória (OR = 3,6 com IC de 95% [0,59-22,45],  $p = 0,17$ ) nem de complicações pós-operatórias (OR = 1,25 com IC de 95% [0,75-2,09],  $p = 0,39$ )<sup>20</sup>.

Em 2014, uma outra meta-análise de 9 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a terapêutica neoadjuvante em adenocarcinoma gástrico, publicados entre 1995 e 2010, e encontrados nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* e *Springer*, verificou tendência para aumento da taxa de mortalidade global no grupo que realizou apenas cirurgia vs. grupo que realizou quimioterapia neoadjuvante (46,03% vs. 40,61%, RR = 0,83 com IC de 95% [0,65-1,06],  $p = 0,14$ ) e maior incidência de metastização linfática regional nos doentes submetidos a cirurgia sem neoadjuvância (25,68% vs. 16,95%, RR = 1,92 com IC de 95% [1,20-3,06],  $p = 0,006$ ), sem contudo haver diferença significativa na sobrevivência a 3 anos (65,58% vs. 60,37%, RR = 1,18, IC de 95% [0,86-1,61],  $p = 0,30$ ) e a 5 anos (58,61% vs. 55,41%, RR = 1,20, IC de 95% [0,93-1,56],  $p = 0,17$ )<sup>21</sup>.

### O papel da radioterapia neoadjuvante

A irradiação prévia à cirurgia tem como principais vantagens teóricas uma maior tolerância do doente e maior facilidade na delimitação da área a irradiar. Poderá melhorar a taxa de ressecção com margens livres e contribuir para o *down staging* tumoral<sup>22</sup>.

A utilização de radioterapia neoadjuvante, em cancro gástrico foi avaliada num estudo realizado na China. Neste ensaio randomizado, que englobou 370 doentes, recrutados entre 1978 e 1989, 171 receberam radioterapia por acelerador linear, na dose total de 40 Gy, em frações de 2 Gy, durante 4 semanas, antes da cirurgia. 199 doentes realizaram apenas cirurgia. A taxa de sobrevivência a 5 anos foi de 30,10% nos pacientes que realizaram radioterapia vs. 19,75% no grupo que apenas fez cirurgia, sendo que, a 10 anos, a sobrevivência foi de 20,26% vs. 13,3%, respetivamente ( $\chi^2 = 6,74$ ,  $p = 0,0094$ ). A irradiação antes da cirurgia também contribuiu para aumento da taxa de ressecção R0 (89,5% vs. 79,4%,  $p < 0,01$ ), para um menor estádio tumoral aquando da cirurgia (T2: 12,9% vs. 4,5%,  $p < 0,01$  e T4: 40,3% vs. 51,3%,  $p < 0,05$ ) e para uma menor taxa de envolvimento de gânglios linfáticos (64,3% vs. 84,9%,  $p < 0,001$ ), pelo que se concluiu que a irradiação prévia poderá melhorar os resultados da cirurgia de cancro gástrico<sup>23</sup>.

### O papel da quimioradioterapia neoadjuvante

A combinação de quimioterapia com radioterapia tem tido resultados favoráveis em tumores sólidos. Esta estratégia também foi adoptada em neoadjuvância no cancro gástrico, com resultados favoráveis. A quimioterapia administrada poderá funcionar como radiosensibilizante, favorecendo o efeito da radiação por vários mecanismos: inibição da reparação de DNA (hidroxiureia, 5-fluorouracilo, cisplatina, irinotecano); bloqueio do ciclo celular em G2/M, fase de maior radiosensibilidade (taxanos); diminuição do limiar das células ao dano causado pela radiação (5-fluorouracilo, doxorubicina, paclitaxel) e indução da apoptose, melhorando o efeito da radiação (paclitaxel, gemcitabina)<sup>24</sup>.

Num estudo publicado em 2004, 33 doentes com tumores gástricos (25 proximais e 8 distais) receberam dois ciclos de quimioterapia com 5-fluorouracilo e cisplatina (PF) seguidos de 45 Gy de radiação com 5-fluorouracilo concomitante. Após este esquema, realizaram terapêutica cirúrgica. Foi identificada uma taxa de ressecção R0 de 70%, resposta patológica completa em 30% dos doentes e resposta patológica parcial em 24%. Os doentes foram, ainda re-estadiados antes da cirurgia, tendo-se verificado diminuição do estádio, quer em termos de volume em massa tumoral, quer do número de gânglios potencialmente envolvidos ( $p < 0,01$ ). Também ficou estabelecido que os doentes que atingiam resposta patológica, completa ou parcial, apresentavam uma sobrevivência maior (63,9 meses vs. 12,6 meses;  $p = 0,03$ )<sup>25</sup>.

Em 2005 foi publicado um estudo que utilizou quimioradioterapia com um taxano: 2 ciclos de indução com 5-fluorouracilo, paclitaxel e cisplatina seguidos de 45 Gy de radiação em concomitância com 5-fluorouracilo e paclitaxel. Foram recrutados 41 doentes, com tumores gástricos ou da junção gastro-esofágica. Em 78% dos doentes, foi realizada ressecção cirúrgica com margens negativas. Observou-se resposta patológica completa em 20% e resposta patológica parcial em 15%. Foi ainda verificado um melhor prognóstico em termos de sobrevivência sem doença e de sobrevivência global para os doentes com resposta patológica, completa ou parcial ( $p = 0,006$ ) e para aqueles em que se obtém R0 ( $p < 0,001$ )<sup>26</sup>.

O *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) também avaliou a resposta a quimioradioterapia, com 2 ciclos de PF seguidos de 45 Gy de radiação concomitante com 5-fluorouracilo e paclitaxel. Os 43 doentes incluídos tinham diagnóstico de cancro gástrico. Foi obtida uma ressecção cirúrgica R0 em 77% e resposta patológica completa em 26%. Foi também comprovado que, em um ano de seguimento, 82% dos doentes com resposta patológica completa estavam vivos vs. 69% dos doentes que não obtiveram resposta anatomo-patológica tão favorável<sup>27</sup>. Foram também estudados outros agentes antineoplásicos – como o irinotecano – em concomitância com radioterapia, que acabaram por não revelar benefício<sup>28</sup>.

Em 2015, um estudo asiático recrutou para quimioradioterapia doentes com cancro gástrico avançado (T3, T4 e/ou metastização ganglionar extensa) inicialmente não ressecável. O regime de quimioterapia para cada doente foi decidido pelo oncologista (a maioria dos esquemas à base de cisplatina), sendo que todos os doentes foram irradiados numa dose de 45 Gy. Dos 29 doentes, 6 tinham realizado quimioterapia de indução prévia. A taxa de resposta clínica, um mês após quimioradioterapia, foi de 44,8%. 69% ( $n = 20$ ) dos doentes passaram a ter um tumor ressecável, sendo que 62,1% ( $n = 18$ ) foram submetidos a gastrectomia com linfadenectomia D2. Em 94,4% dos doentes operados foram obtidas margens negativas. A sobrevivência global a um ano foi de 72,4% e a sobrevivência livre de progressão de 48,9%<sup>29</sup>.

O estudo holandês CROSS, publicado em 2012, avaliou a utilização de quimioradioterapia em tumores ressecáveis do esófago e junção gastro-esofágica. Apesar de não ter incluído doentes com neoplasia gástrica, importa analisar os dados

relativos a tumores da junção gastro-esofágica. Dos 366 doentes avaliados, 88 (24%) apresentavam tumor da junção gastro-esofágica. Não é feita a subanálise desta população mas, ainda assim, é um ensaio prospetivo que engloba um número importante de doentes com tumor desta localização. Este estudo apresenta dois braços terapêuticos: cirurgia isolada ou com administração prévia de radioterapia (41,4 Gy em 23 frações, utilizando radioterapia tridimensional) concomitante com quimioterapia (carboplatina, AUC 2 mg/mL-min e paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, administração semanal) Os doentes tratados com quimioradioterapia apresentaram maior taxa de ressecções R0 (92% vs. 69%,  $p < 0,001$ ) e ganho em termos de sobrevivência global (49,4 meses vs. 24 meses,  $p = 0,003$ )<sup>30</sup>. Na análise a 5 anos verificou-se uma mediana de sobrevivência global de 48,6 meses nos doentes que realizaram quimioradioterapia vs. 24 meses nos doentes que apenas realizaram cirurgia ( $p = 0,003$ ). Esta vantagem foi maior para doentes com subtipo histológico escamoso (81,6 meses vs. 21,2 meses,  $p = 0,008$ ), embora também tenha sido verificada nos doentes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma (43,2 meses vs. 27,1 meses,  $p = 0,038$ )<sup>31</sup>.

### Meta-análises

*The Cochrane Library* publicou, em 2013, uma meta-análise que compara a utilização de neoadjuvância com quimioterapia e/ou quimioradioterapia com a abordagem cirúrgica em primeiro tempo, para adenocarcinomas ressecáveis do estômago, junção gastro-esofágica e terço inferior do esôfago. Foram avaliados 14 ensaios clínicos controlados e aleatórios, num total de 2422 doentes. A quimioterapia perioperatória foi associada a um aumento da sobrevivência global (HR = 0,81 com IC de 95% [0,73-0,89],  $p < 0,0001$ ), o que corresponde a um aumento da sobrevivência relativa de 19% e da sobrevivência absoluta de 9%, num período de 5 anos. Em análise de subgrupos, houve uma tendência para maior benefício em doentes com tumor da junção esofagogástrica (HR = 0,69, com IC de 95% [0,54-0,87]), comparativamente com tumores esofágicos (HR = 0,87, com IC de 95% [0,73-1,05]) e tumores gástricos (HR = 0,94, com IC de 95% [0,82-1,06]), ( $p = 0,08$ ). Comprovou-se benefício quer na utilização de quimioterapia, quer na combinação com radioterapia, com maior magnitude de efeito com a utilização de quimioradioterapia vs. quimioterapia isolada. No entanto, importa realçar que os estudos de quimioradioterapia apenas englobaram doentes com tumores do esôfago ou junção esofagogástrica. Assim sendo, deve ser-se cauteloso na extrapolação destes resultados para doentes com neoplasia gástrica. Também se comprovou que o estágio de ressecção cirúrgica é um forte preditor de sobrevivência global, tendo os doentes com ressecções incompletas, R1 ou R2, pior prognóstico que aqueles em que foi conseguida a realização de cirurgia com margens livres. Em análise de covariância, verifica-se, relativamente à idade dos doentes, que nos mais novos o efeito é mais pronunciado em termos de sobrevivência, e que parece diminuir ou desaparecer nos mais idosos. No entanto, apenas foram englobados na meta-análise 16 doentes com idade superior a 75 anos<sup>32</sup>.

Uma outra meta-análise, publicada em 2015, avaliou 14 ensaios clínicos controlados e aleatórios comparativos de quimioradioterapia ou quimioterapia neoadjuvantes vs. terapêutica apenas cirúrgica para tumores gástricos e/ou da junção gastro-esofágica. Foi demonstrado benefício em termos de sobrevivência global para quimioradioterapia pré-operatória (HR = 0,75 com IC 95% [0,65-0,86],  $p < 0,001$ ) e para quimioterapia pré-operatória (HR = 0,83 com IC 95% [0,67-1,01],  $p = 0,065$ ), comparativamente à abordagem exclusivamente cirúrgica. A comparação direta entre quimioradioterapia e quimioterapia preoperatórias demonstrou tendência favorável para quimioradioterapia (HR = 0,71 com IC de 95% [0,45-1,12], sem significância estatística ( $p = 0,171$ ))<sup>33</sup>.

### Ensaio recente em neoadjuvância

No sentido de definir qual a estratégia de neoadjuvância mais benéfica no tratamento de doentes com tumor gástrico localmente avançado, importa analisar os dados preliminares de dois estudos recentes:

O estudo holandês CRITICS<sup>34</sup>, em doentes com carcinoma gástrico localmente avançado, comparou a utilização de: 1) 3 ciclos de quimioterapia em pré e 3 ciclos em pós-operatório com epirrubicina, cisplatina e capecitabina (ECC) - braço de QT - com 2) a mesma quimioterapia antes da cirurgia e quimioradioterapia pós-operatória (45 Gy de radiação, em 25 frações de 1,8 Gy, 5 vezes por semana, concomitante com cisplatina e capecitabina) - braço de QRT. Era requerida linfadenectomia D2. Englobou 788 doentes, recrutados entre 2007 e 2015. 84% dos doentes cumpriram a terapêutica neoadjuvante, embora apenas 46% dos doentes alocados a QT e 55% dos recrutados para QRT tenham completado o esquema pós-operatório. Os resultados preliminares não demonstraram diferença em termos de sobrevivência global entre os dois grupos de investigação: sobrevivência a 5 anos de 41,3% no grupo de quimioterapia vs. 40,9% no grupo de quimioradioterapia ( $p = 0,99$ )<sup>35</sup>.

O estudo internacional TOPGEAR é um estudo prospetivo em doentes com adenocarcinoma gástrico ou da junção esôfago-gástrica que iniciou recrutamento em 2012. Compara: 1) quimioterapia pré-operatória, 3 ciclos de ECF - braço de QT - com 2) quimioradioterapia pré-operatória, com 2 ciclos de ECF seguidos de radioterapia externa (45 Gy, em 25 frações) em concomitância com 5-fluorouracilo (200 mg/m<sup>2</sup>/dia, em perfusão contínua) ou capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup>, bid, oral) - braço de QRT. Ambos os grupos recebem, posteriormente, cirurgia com linfadenectomia, idealmente D2, seguida de mais três ciclos de ECF<sup>36</sup>. A análise interina, após recrutamento dos primeiros 120 doentes, revelou que 93% dos doentes alocados ao braço de QT e 98% dos doentes alocados a QRT receberam todos os ciclos pré-operatórios, embora apenas 65% e 53%, respetivamente, tenham completado o tratamento pós-operatório. Não foram encontradas diferenças na percentagem de complicações cirúrgicas Grau 3 ou superior (22% para ambos os grupos). Também não se verificou diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos, G3 ou superiores, gastrointestinais (32% para QT e 30% para QRT) ou hematológicos

(50 vs. 52%, respetivamente). Estes dados preliminares confirmam a segurança da quimioradioterapia pré-operatória na maioria dos doentes, sem aumento significativo da toxicidade do tratamento ou da morbilidade cirúrgica<sup>37</sup>.

Recentemente, foram conhecidos os resultados preliminares do ensaio FLOT4, que recrutou 714 doentes com tumor gástrico ou da junção gastro-esofágica para dois braços de quimioterapia perioperatória: 1) 3 ciclos pré e 3 ciclos pós-operatórios de epirubicina, cisplatina e 5-fluorouracilo (ou capecitabina) (ECF/ECX) ou 2) 4 ciclos pré e 4 ciclos pós-operatórios de docetaxel, 5-fluorouracilo, leucovorina e oxaliplatina (FLOT). Em 157 doentes (amostra de fase II deste estudo), o esquema FLOT conseguiu maior taxa de resposta patológica completa (12,8% vs. 5,1% no esquema ECF/ECX) e de resposta patológica subtotal (16,7% vs. 10,1%)<sup>38</sup>. Já foram também conhecidos os resultados em termos de sobrevivência livre de progressão (30 meses no regime em estudo vs. 18 meses no comparador) e de sobrevivência global (50 meses vs. 35 meses, HC 0,77)<sup>39</sup>. Nesta população de 157 doentes, 43,3% tinham cancro gástrico e 56,1% da junção gastro-esofágica (os restantes 0,6% não avaliáveis).

## Discussão

No cancro gástrico avançado não metastizado a terapêutica cirúrgica continua a ter um papel fulcral. Ao longo do tempo, o estabelecimento de uma técnica cirúrgica mais meticulosa, nomeadamente com a compreensão da importância da linfadenectomia D2, levou a uma melhoria do prognóstico destes doentes. A associação de terapêutica neoadjuvante tem também contribuído para a um aumento da sobrevivência global destes doentes.

Ao analisar os resultados dos estudos apresentados, deve ter-se em consideração que muitos englobam, para além de carcinoma gástrico, tumor da junção gastro-esofágica e/ou do esófago inferior, pelo que se deve ser cauteloso na extrapolação dos dados, principalmente para tumores gástricos mais distais, cujo comportamento biológico poderá diferir. Estudos adicionais poderão vir a responder a esta questão.

Analisando os dados publicados na literatura, também se compreende a importância de um correto estadiamento. Particularizando, por exemplo a omissão de laparoscopia exploradora para diagnóstico de metastização peritoneal e/ou envolvimento diafragmático, pode levar a que sejam selecionados para tratamento neoadjuvante doentes que já apresentem metastização sendo assim o benefício desta abordagem limitado.

Importa também refletir acerca da assimetria mundial que se verifica na incidência de cancro gástrico, pela sua repercussão direta na abordagem terapêutica. No Japão, onde existe uma elevada incidência de neoplasia do estômago, quer o rastreio populacional quer o rastreio oportunístico são recomendados<sup>40</sup>. Como tal, e tendo em conta que a maioria dos tumores são diagnosticados em fases mais precoces, as orientações terapêuticas da *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) privilegiam a abordagem cirúrgica em primeiro tempo, mesmo na presença de tumor localmente avançado. A abordagem neoadjuvante com quimioterapia ou quimioradioterapia é considerada, nestas normas de orientação clínica, investigacional<sup>41</sup>.

Já nos Estados Unidos e na Europa, pela menor incidência deste tumor, não está preconizada a realização de rastreio universal. Assim, os tumores são frequentemente diagnosticados em fases mais avançadas. Nestas regiões, as normas de orientação dão mais ênfase à abordagem multimodal.

Nos Estados Unidos, as orientações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam, para tumores gástricos não metastizados,  $\geq T2N0M0$  ou TxN+M0 (de acordo com a classificação TNM de tumores malignos de 2010<sup>4</sup>), potencialmente resecáveis, em doentes medicamente aptos, a realização de cirurgia, quimioterapia perioperatória (grau de evidência 1) ou quimioradioterapia pré-operatória (grau de evidência 2b). A quimioterapia perioperatória recomendada consiste em três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios de 5-fluorouracilo com cisplatina (grau de evidência 1), fluoropirimidina com oxaliplatina, epirubicina com cisplatina e 5-fluorouracilo (grau de evidência 2b) ou uma modificação destes esquemas (epirubicina com oxaliplatina e 5-fluorouracilo, epirubicina com cisplatina e capecitabina ou epirubicina com oxaliplatina e capecitabina). Para a quimioradioterapia os regimes recomendados consistem em paclitaxel com carboplatina (grau de evidência 1), 5-fluorouracilo com cisplatina (categoria 1), 5-fluorouracilo com oxaliplatina (categoria 1) ou paclitaxel com fluoropirimidina (categoria 2b). Nestes regimes o 5-fluorouracilo pode ser substituído por capecitabina<sup>42</sup>.

De acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), doentes com adenocarcinoma gástrico que se enquadrem num estágio superior a T1NO, não metastizados, com possibilidade de serem submetidos a cirurgia, deverão ser preferencialmente tratados com quimioterapia perioperatória<sup>43</sup>, podendo o *standard of care* ser a utilização de 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel, de acordo com os dados do ensaio FLOT<sup>38</sup>. A quimioradioterapia pré-operatória não é considerada nas normas europeias.

À luz da evidência atual, consideramos que a multidisciplinaridade é essencial. Idealmente, os doentes deverão ser discutidos em reunião multidisciplinar, privilegiando a abordagem multimodal. Salvo existência de contra-indicação, doentes com doença localmente avançada deverão receber terapêutica neoadjuvante. À luz do conhecimento atual, e tendo em conta as normas de orientação clínicas europeias (que melhor plasmam a realidade portuguesa), esta deverá passar por quimioterapia, idealmente tripleto. O tratamento com quimioradioterapia deverá ser equacionado para tumores da junção gastro-esofágica, particularmente de subtipo escamoso, de acordo com o ensaio CROSS. A quimioradioterapia neoadjuvante em doentes com cancro gástrico carece de comprovação de benefício clínico em ensaio clínico controlado e aleatórios, não devendo constituir prática clínica regular atualmente.

Quanto a perspetivas futuras uma forma de melhorar os cuidados que prestamos aos doentes passará pela melhor seleção dos doentes que beneficiam de neoadjuvância. Esta poderá ser feita com base na investigação de biomarcadores preditivos de resposta, que permitam eventualmente identificar respondedores à terapêutica aplicada antes da cirurgia.

## Referências

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-1403.
2. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:633-649.
3. Miranda N, Portugal C, Nogueira PJ, et al. Portugal: Doenças oncológicas em números – 2015, Lisboa: Direção-Geral da Saúde.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York: Springer 2010.
5. Giuliani A, Miccini M, Basso L. Extent of lymphadenectomy and perioperative therapies: two open issues in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3889-3904.
6. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4(8):498-505.
7. Ge L, Wang HJ, Zhanf GQ, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7384-7393.
8. Ajani JA, Ota MD, Jessup M, et al. Resectable gastric carcinoma: an evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer*. 1991;68:1501-1506.
9. Kiyabu M, Leichman L, Chandrasoma P. Effect of preoperative chemotherapy on gastric adenocarcinomas: a morphologic study of 25 cases. *Cancer*. 1992;70:2239-2245.
10. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):541-548.
11. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomized FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer*. 1999;35(4):558-562.
12. Hartgrink H, van de Velder CJH, Putter H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:643-649.
13. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
14. Ajani J, D'Amico T, Almhanna K, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer*, version 3. 2015.
15. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ETRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(6):vi57-vi63.
16. Schumacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European organization for research and treatment of cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210-5218.
17. Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(7):868-874.
18. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1715-1721.
19. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5621-5628.
20. Liao Y, Yang ZL, Peng JS, Xiang J, Wang JP. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):777-782.
21. Xu AM, Huang L, Liu W, Gao S, Han WX, Wei ZJ. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2014;9(1):1-15.
22. Foo M, Crosby T, Rackley T, Leong T. Role of (chemo)-radiotherapy in resectable gastric cancer. *Clinical Oncol*. 2014;26:541-550.
23. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1998;42(5):929-934.
24. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4:498-505.
25. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;14: 2774-2780.
26. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol*. 2005;23:1237-1244.
27. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*. 2006;24:3953-3958.
28. Rivera F, Galán M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009;75(5):1430-1436.
29. Kim MS, Lim JS, Hyung WJ, Lee YC, Rha SY, Keum KC, Koom WS. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy in locally advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2711-2718.

- <sup>30</sup> van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074-2084.
- <sup>31</sup> Shapiro J, Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-1098.
- <sup>32</sup> Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. GE adenocarcinoma meta-analysis group. *The Cochrane Library* 2013; issue 5.
- <sup>33</sup> Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *EJSO*. 2015;41:282-294.
- <sup>34</sup> Dikken J, van Sandick J, Swellengrebel HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer*. 2011;11:329.
- <sup>35</sup> Verheij M, Jansen EP, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 suppl):4000.
- <sup>36</sup> Leong T, Smithers M, Michael M, et al. TOPGEAR: An international randomized phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl; abstr TPS4141).
- <sup>37</sup> Leong T, Smithers M, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann of Surg Oncol*. 2017;24:2252-2258.
- <sup>38</sup> Al-Batran SE, Homann N, Schmalemborg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl; abstr 4004).
- <sup>39</sup> Al-Batran S-E, Pauligk C, Homann N, et al. LBA27\_PR – Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: updated results from the multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *ESMO 2017 Congress; Madrid, Spain: 8–12 September*.
- <sup>40</sup> Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *J Clin Oncol*. 2008;38(4):259-267.
- <sup>41</sup> Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20:1-19.
- <sup>42</sup> Ajani J, D'Amico T, Baggstrom M, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer, version 5.2017*.
- <sup>43</sup> Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):v38-v49.