



Terapêutica neo-adjuvante no cancro gástrico

Ano Lectivo: 2011/2012

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
(ICBAS)

Artigo de revisão realizado por: Mariana da
Cunha Pereira Ribeiro (061001104)

Tutora: Professora Doutora Estrela Rocha

Introduction:

The gastric cancer is the fourth most common malignant tumor in the world, with 603 003 new cases in the men and 330 290 in women, witch year. It's responsible for the second cause of cancer death with approximately 738 000 deaths/year.

Objective:

In this bibliografic revision is reviewed the epidemiology, gastric cancer anatomy and histologic division, risk factors, as well as diagnostic and treatment, in particular the approach neoadjuvant of gastric cancer. It's also described some of the alternatives standard to chemotherapy regimen present in the MAGIC trial.

Finally, are displayed future directions, namely, the latest guidelines for the treatment of patients with resectable gastric adenocarcinoma.

Methods:

In preparing this review, it was searched the following publications: Annals of Oncology, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology e Lancet between 2005 and 2012.

Conclusions:

There is no universal standard regimen for the treatment of gastroesophageal cancer. Thus, regarding different combinations, these can lead to small positive changes in survival / response rate of patients, but it remains doubtful whether it is justifiable economically and in the life quality of the patients.

Finally, in relation to future directions, it is been studied the addition of radiotherapy to neoadjuvant chemotherapy and there is a significant benefit compared to surgery alone, however further studies are needed because the data are limited.

In conclusion, the future will be adjusting the treatment regimen for each patient so as to achieve the optimal result.

Introdução:

O cancro gástrico é o quarto tumor maligno mais prevalente em todo o mundo, com 603,003 novos casos no sexo masculino e 330,290 no sexo feminino¹ em cada ano. É responsável pela segunda causa de morte por cancro, com aproximadamente 738000 mortes/ano.²

A prevalência representa a carga da doença numa determinada população num determinado espaço de tempo e está relacionada com a sobrevivência, com os cancros mais curáveis ou controlados clinicamente compreendendo aqueles com maior prevalência.¹

A incidência, definida como o número de novos casos ocorrendo numa determinada população durante um período de tempo específico¹, é determinada pela exposição aos factores etiológicos e susceptibilidade individual e podem ainda ser influenciados pelas técnicas de diagnóstico, acesso a cuidados médicos e qualidade dos cuidados de saúde¹. Entre os 5 continentes, as taxas de incidência de cancro gástrico variam desde 3,4 por 100 000 (person-years) (PY)/ano em mulheres nos Estados Unidos da América até 26,9 por 100 000 PY em homens na Ásia¹. Segundo os dados da Globocan, a maior taxa de mortalidade é na Ásia Oriental (28,1 por 100 000 nos homens e 13,0 por 100 000 nas mulheres), a mais baixa na América do Norte (2,8 e 1,5 por 100 000 em homens e mulheres).³ Altas taxas de mortalidade também estão presentes em ambos os sexos na Europa Central e Oriental, e na América do Sul e Central. No caso de Portugal, a mortalidade é de 15,0 por 100 000 habitantes (das maiores na Europa Ocidental), com cerca

de 1499 mortes/ano.³ Assim, as estratégias major para diminuir cancro gástrico são a prevenção (implementação de melhores cuidados de higiene, do aumento do consumo de frutas e vegetais, a optimização de métodos de preservação dos alimentos que não sejam através de sal ou fumo, a abstenção de produtos que contenham tabaco e a manutenção de um peso normal).¹

Os adenocarcinomas gástricos dividem-se anatomicamente em “não cárdia” que incluem a maior parte dos casos e “da junção gastro-esofágica” (JGE), também denominados de carcinomas gástricos proximais ou adenocarcinomas do cárdia. Estes dois tipos de cancro diferenciam-se na localização mas também na distribuição anatómica, etiologia, apresentação clínica e estratégias de tratamento.⁴

Os cancros gástricos não cárdia constituem a maioria destes tumores e como tal, as estatísticas referem-se predominantemente a este tipo. Os fatores de risco conhecidos são a infeção por *H.pylori*, baixo estrato socioeconómico, tabagismo, ingestão excessiva de sal, e baixo consumo de fruta e verduras.¹ A sua incidência diminuiu no último século nas regiões mais desenvolvidas do mundo. Um estudo recente da SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) nos EUA revelou que este declínio se verificou entre todas as raças e todos os grupos etários, exceto para os caucasianos entre os 25-39 anos, onde se verificou um aumento na incidência, mas ainda não há explicações para este fenómeno.⁴ A diminuição deste tipo de cancro deve-se a uma menor prevalência da infeção por *H.pylori* decorrente da implementação de melhores

cuidados de saúde primários, maior consumo de frutas e vegetais e mudança dos métodos de preservação dos alimentos.¹

O cancro do cárdia ou tumores da junção gastro-esofágica ainda é prevalente em algumas regiões do mundo como na China, Japão, Europa oriental e América do sul e central.¹ As taxas de incidência nestes casos mantiveram-se ou aumentaram nos países ocidentais. Assim, os fatores de risco para este tipo de patologia são sexo masculino, raça caucasiana, tabagismo, obesidade, e refluxo gastro-esofágico.¹ A associação com *H.pylori* ainda é incerta.¹

Em relação à classificação histológica segundo a O.M.S. (Organização Mundial de Saúde) os cancros gástricos podem ser divididos em adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma pouco coeso (inclui carcinoma de células em anel de sinete e outras variantes) e adenocarcinoma misto, carcinoma adenoescamoso, carcinoma com estroma linfoide (carcinoma medular), carcinoma espinocelular, adenocarcinoma hepatóide, e carcinoma indiferenciado.⁵ Os adenocarcinomas papilares e tubulares ainda se podem dividir em bem-diferenciados (mais de 95% de estruturas glandulares), moderadamente diferenciados (entre 50% e 95% de estruturas glandulares) e pouco diferenciados (menos de 50% de estruturas glandulares).⁵ Existem outras classificações histológicas como a classificação Lauren que divide o cancro gástrico em adenocarcinoma de tipo intestinal, adenocarcinoma de tipo difuso, adenocarcinoma de tipo misto e tipo indeterminado; ou a classificação de Ming que classifica os carcinomas

gástricos de acordo com padrão de invasão, divide-os em expansivo e infiltrativo.⁵

Os tumores gástricos são estadiados utilizando o sistema TNM (extensão tumoral, invasão ganglionar regional e ausência ou existência de metástases à distância) em que o T quantifica a profundidade da invasão tumoral. Podem ser divididos em T1s: carcinoma in situ, isto é, tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria, T1a: tumor com invasão da lâmina própria ou muscular da mucosa – adenocarcinoma intramucoso, T1b: invasão da submucosa, T2: invasão da camada muscular própria, T3: invasão da serosa, T4a: perfuração da serosa (peritoneu visceral) sem invasão de estruturas adjacentes e T4b: invasão das estruturas adjacentes.⁵ Em relação ao N, classifica-se do seguinte modo: os gânglios linfáticos perigástricos ao longo da curva menor do estômago (1, 3 e 5) e ao longo da curva maior do estômago (2,4 e 6), são incluídos na classificação N1. Os gânglios ao longo da artéria gástrica esquerda (7), da artéria hepática comum (8), da artéria celíaca (9) e da artéria esplénica (10,11) são agrupados na classificação N2. Os gânglios linfáticos mais distantes incluindo nódulos para-aórticos (N3 e N4) são designados como metástases à distância.⁵ Em relação ao M, o cancro gástrico classifica-se como M0 quando não existem metástases à distância ou M1 quando existem metástases à distância.⁵

É importante dividir o cancro gástrico em 3 grupos:

Cancro localizado (Tis e estágio IA),

Cancro locorregional (estádios I-III) . O cancro localmente avançado define-se como T2 ou superior e qualquer N.

Cancro irressecável – envolvimento peritoneal, metástases a distância ou doença localmente avançada com “encasement” de grandes vasos.

Nesta revisão bibliográfica reviu-se a generalidade do tratamento do cancro gástrico tendo como objectivo principal o papel da terapêutica neo-adjuvante. Assim foi feita uma pesquisa centralizada no adenocarcinoma gástrico localmente avançado, ressecável, assim como a importância do ensaio MAGIC na abordagem do cancro gástrico. Para justificar o uso da quimioterapia neo-adjuvante, reviu-se as suas vantagens e desvantagens assim como quais os parâmetros a ter em consideração na escolha do esquema de quimioterapia.

Metodologia:

Para elaboração deste artigo de revisão, pesquisou-se nas seguintes publicações: Annals of Oncology, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology, American Society of Clinical Oncology e Lancet entre o período compreendido entre 2005 e 2012.

O filtro eletrónico utilizado foram as palavras “gastric cancer”, “locally advanced cancer”, neo-adjuvant chemotherapy”, “fase III trial”.

Corpo do texto:

Cerca de 80-90% dos doentes com cancro gástrico apresentam doença localmente avançada na altura do diagnóstico, o que provoca baixos índices de ressecabilidade⁶. A taxa de sobrevivência global aos 5 anos é de aproximadamente 20%, exceto no Japão, onde devido à implementação de programas de rastreio populacional, as taxas de sobrevivência aos 5 anos podem atingir os 60%.¹

1) Diagnóstico:

O diagnóstico é feito através da história clínica completa, exame físico, hemograma, bioquímica e estudo de coagulação, endoscopia digestiva alta e biópsia. Os valores de CEA têm importância prognóstica e vários ensaios demonstraram uma grande relação com a sobrevivência.

Para definir qual o tratamento mais adequado e o prognóstico, é importante estadiar o cancro. Assim, o método de determinação prognóstica mais utilizado é o estadiamento TNM do “International Union Against Cancer (UICC)”. A TAC continua a ser o exame de eleição na avaliação da extensão local da doença e de metástases à distância.⁴ Ainda não existe consenso sobre a utilidade da eco-endoscopia (EUS), no entanto parece ser fundamental pré-operatoriamente nos doentes com linite plástica e doença superficial.⁵ Além disso, está indicada para avaliar a profundidade da invasão tumoral. A precisão da EUS para o estadiamento T vai desde os 65% aos 92% e 50% aos 95% para o estadiamento N, sendo dependente do operador. A avaliação dos

gânglios linfáticos distantes é sub-ótima dada a profundidade e visualização limitadas do transdutor.⁷ A laparoscopia parece ser importante para o estadiamento⁵, pois pode detectar metástases ocultas, no entanto apresenta problemas de utilização que incluem a avaliação em duas dimensões e o uso limitado na identificação de metástases hepáticas e gânglios linfáticos perigástricos.⁷ As indicações diferem entre as instituições mas em geral a laparoscopia está reservada para os doentes clinicamente aptos nos quais será necessário avaliar a ressecabilidade, excluir carcinomatose peritoneal ou metastização a distancia, seja ela hepática ou ganglionar com todas as limitações já referidas. Este procedimento é decisivo na planificação do tratamento inicial (quimiorradioterapia ou cirurgia).⁷

Consideram-se tumores ressecáveis os tumores localmente avançados não complicados, isto é, com invasão da serosa (T4a), com invasão de estruturas adjacentes (T4b) e tumores com metastização ganglionar clínica (N+) (com pelo menos um gânglio >3cm ou >3 gânglios com mais de 1,5cm, na TAC, ecoendoscopia ou laparoscopia de estadiamento), sem metastização à distância (M0).⁵ Para estes doentes com doença localizada ressecável, os resultados dependem do estágio patológico da doença. Cerca de 70 a 80% destes cancros apresenta envolvimento dos gânglios linfáticos regionais.⁴ O número de gânglios linfático positivos tem grande impacto na sobrevivência destes doentes.⁴

2) Tratamento

2.1 - Cirurgia

Ao contrário de outras neoplasias como mama ou reto, no cancro gástrico ressecável a antecipação da QT na fase pré-cirúrgica, tem como objetivo final aumentar o controlo sobre as metástases hepáticas e diminuir as recorrências locorregionais. Estas recorrências locorregionais depois da ressecção R0 continuam a ser de 40 a 51%.⁸

Até 2001, a cirurgia era considerada a única terapêutica curativa para o cancro gástrico potencialmente ressecável.⁸ O aumento da sensibilidade do estadiamento com o uso da eco-endoscopia, TAC e laparoscopia - com ou sem lavagem peritoneal, reduziu a proporção de pacientes submetidos a cirurgia radical não curativa mas não afetou o curso natural da doença. A doença localizada está limitada à mucosa e submucosa. Quando as células tumorais ultrapassam a submucosa, o risco de metástases nos gânglios linfáticos aumenta e o tempo de sobrevivência livre de doença diminui.⁹

As recomendações *standard* para o tratamento do adenocarcinoma gástrico ressecável é a cirurgia com margens livres, pelo menos ressecção D1 (envolve a remoção da parte proximal ou distal do estômago ou remoção do estômago completo-ressecção distal ou total, incluindo os gânglios linfáticos do grande e o pequeno epiplon)⁵ e remoção de pelo menos 15 gânglios linfáticos.¹⁰ Mesmo os doentes com tumor operável têm sobrevivência média média de apenas 24 meses e sobrevivência aos 5 anos inferior a 30%.⁵

Naqueles que se submetem a ressecção aparentemente curativa, mais de metade (cerca de 60%)⁵ vão ter recorrência locorregional.¹⁰ Dos que recidivam, 87% ocorrem loco regionalmente, salientando a importância da necessidade de melhorar a técnica cirúrgica assim como o bom controlo loco regional quando se planeia a terapêutica para o cancro gástrico.¹⁰

Em relação à cirurgia, é importante primeiro distinguir as ressecções R0, R1 e R2. A ressecção R0 inclui a ressecção completa com margens livres, a ressecção R1 indica a doença residual microscópica (com margens positivas) e a R2 indica a doença residual macroscópica na ausência de metástases à distância.⁵ Assim, a gastrectomia subtotal é preferida em relação à gastrectomia total, se for possível obter-se margens livres e ressecção R0, se a sobrevida não for comprometida e a morbilidade for substancialmente baixa.¹⁰ No entanto, verifica-se que doentes com boa condição geral e com cancro do tipo difuso podem beneficiar mais com gastrectomia total.¹⁰ A cirurgia pode estimular proliferação neoplásica, encurtando o tempo de duplicação do tumor e aumentando a probabilidade de desenvolvimento do clone celular resistente à QT.¹¹

As recomendações standard para adenocarcinoma gástrico ressecável são a cirurgia R0 com margens livres e com pelo menos dissecação D1 (com a remoção de pelo menos 15 gânglios linfáticos).¹⁰ A dissecação D1 implica a remoção da parte envolvida do estômago (distal ou total), incluindo remoção do grande e pequeno epíplon. O baço e pâncreas também são ressecados se existir invasão. Na dissecação D2 a bolsa omental é removida com a parte

frontal do mesocólon transversal e os gânglios em redor da artéria gástrica esquerda, artéria hepática comum, artéria esplénica e os eixos celíacos são apagados completamente. No Japão, a dissecação D2 é a preferida, e pode contribuir para os melhores resultados encontrados na população asiática. Nos países Ocidentais onde os doentes são submetidos a dissecação D2, os doentes geralmente têm taxas de mortalidade superiores à dos Japoneses – o que coloca a hipótese de haver uma alteração a nível genético que torna esses tumores menos agressivos.¹⁰

2.2 - Radioterapia:

A radioterapia tem sido avaliada em vários ensaios tanto pré-cirurgicamente como pós-cirurgicamente em doentes com cancro gástrico ressecável.⁷ A radioterapia standard implementada no tratamento adjuvante do cancro gástrico baseou-se no esquema usado no ensaio INT0116 (SWOG 9008).⁴ Apesar do uso de 5-FU em bólus, este estudo recomenda o uso de regime de infusão contínua, uma vez que é mais tolerável e a eficácia mantém-se. Ao escolher o regime de radioterapia é necessário dispor de equipamento que garanta qualidade e uma equipa experiente.. Assim, as técnicas como radioterapia conformacional em 3dimensões (3D-CRT) ou terapêutica radioterápica com intensidade modulada (IMRT) reduzem a toxicidade. A delimitação dos volumes deve estar de acordo com as guidelines do Grupo Oncológico de Terapêutica Radioterápica (RTOG) e Organização Europeia para a investigação e tratamento do cancro (EORTC) (incluindo leito tumoral, gânglios linfáticos celíacos e para-aórticos superiores).⁴

2.3) Quimioterapia - As indicações para o uso da QT adjuvante ou neo-adjuvante variam as mas a selecção é feita principalmente pelo estadio tumoral T3/T4 e/ou tumores N-positivos,⁴ sendo que a quimioterapia pós-operatória é implementada nos doentes com tumor T3, T4 ou TxN-positivos recuperados de uma gastrectomia (não submetidos a quimioterapia pré-operatória).

a) Adjuvante- A QT adjuvante é o tratamento standard nos países Asiáticos.⁴ O regime implementado é o S-1, com melhorias de 70 a 80% na sobrevivência global, quando comparado com a cirurgia sozinha.⁴ Uma análise posterior demonstrou benefício em todos os tipos de cancro excepto para o tipo histológico difuso.⁴ Ainda não existe evidência de que adicionar outros agentes citotóxicos ao 5-Fluorouracilo resulte em melhores resultados na sobrevivência para o doente com cancro gástrico.⁴

b) Neo- adjuvante – A QT neo-adjuvante foi implementada na maioria dos países europeus depois dos resultados apresentados pelo ensaio MAGIC. O esquema quimioterápico utilizado neste ensaio foi: Epirubicina, Cisplatino e 5-Fluorouracilo (ECF). Recentemente, os resultados do estudo REAL-2 no cancro gástrico metastático, demonstraram que oxaliplatino (comparativamente ao cisplatino) e capecitabina (comparativamente ao 5-Fluorouracilo), são alternativas viáveis e possíveis no tratamento neo-adjuvante.⁴

Segundo as guidelines americanas existem outros esquemas possíveis e viáveis de QT como o Epirubicina, Oxaliplatino e 5-Fluorouracilo (EOF) ou Epirubicina, Cisplatino e Capecitabina (ECE).⁷

Vantagens e desvantagens da QT neo-adjuvante

A quimioterapia neo-adjuvante, isto é administração de terapêutica sistémica antes da terapia loco-regional definitiva, foi implementada na maioria dos países Europeus depois da publicação do **ensaio MAGIC**.

A QT neo-adjuvante tem vantagens teóricas tais como uma boa tolerância, permite a avaliação in-vivo da resposta à QT, ajuda a identificar os doentes que irão potencialmente beneficiar da QT adjuvante, permite um tratamento precoce da doença micrometastática, provoca uma redução na resistência farmacológica por exposição precoce ao tratamento, menor indução da cinética farmacológica favorável ao crescimento da doença micrometastática e maior possibilidade de ressecabilidade tumoral, como observado na Tabela 1.

Os potenciais riscos de atrasar a cirurgia em detrimento do tratamento pré-cirúrgico em casos de cancro gástrico localmente avançado e a ideia de adiar o tempo da cirurgia gástrica, frequentemente encontram fortes resistências.¹¹ Além disso, as potenciais desvantagens da QT podem dever-se a um atraso da terapêutica local devido à necessidade do indivíduo em recuperar da toxicidade da QT, risco de progressão tumoral nos doentes quimiorresistentes e aumento do risco de complicações peri-operatórias devido

a alterações vasculares e de necrose tumoral decorrentes do tratamento primário com citotóxicos.¹⁰

VANTAGENS	DESvantagens
Melhor tolerância	Potenciais riscos de atrasar cirurgia
Avaliação in-vivo da resposta à QT	Atraso da terapêutica local (recuperação da toxicidade)
Identificação dos doentes beneficiados	Riscos de progressão tumoral nos doentes quimiorresistentes
Tratamento precoce da doença micrometastática	Aumento das complicações peri-operatórias
Diminuição na resistência farmacológica	
Diminuição da indução da cinética farmacológica	
Aumento da possibilidade de ressecabilidade tumoral	
Identificação dos doentes com sub-clínica de doença metastática	

Tabela 1- Vantagens e desvantagens da Quimioterapia neo-adjuvante

2.4 - Químio- radioterapia:

a) Químio-radiação pré-cirúrgica: Num ensaio piloto, Lowy et al.⁷ avaliaram a viabilidade da químio-radiação pré-cirúrgica com radioterapia (45Gy) e infusão contínua de 5-FU, seguido da cirurgia e radioterapia intra-cirúrgica (IORT) (10Gy) em doentes com adenocarcinoma gástrico ressecável. Foi verificada resposta patológica significativa em 63% dos doentes e resposta completa em 11%.⁷

Estudos recentes também demonstraram que a QT pré-cirúrgica seguida de quimio-radioterapia resulta num aumento do tempo de sobrevivência.⁷

Num ensaio recente de fase III, Stahlet al.⁷ compararam a QT pré-cirúrgica (cisplatino, fluorouracilo e leucovorin) com quimio-radiação usando o mesmo esquema em 119 doentes com adenocarcinoma da junção gastro-esofágica. Foram divididos em dois grupos: um em que a QT era seguida de cirurgia (A) e outro em que a QT era seguida de quimio-radiação que por sua vez era seguida pela cirurgia (B). Verificou-se que no grupo B existiu uma maior percentagem de doentes com resposta patológica completa (15,6% vs 2,0%) e também se verificou uma maior percentagem de gânglios linfáticos livres de tumor, na ressecção tumoral (64% vs 38%).⁷ Outro resultado observado foi que a taxa de sobrevivência ao fim de 3 anos aumentou no grupo que recebeu quimio-radiação pré-cirúrgica (28% a 47%).⁷ Este estudo terminou prematuramente e portanto são necessários novos ensaios mais alargados para testar a eficácia da quimio-radiação pré-cirúrgica.

b) Quimio-radiação pós-cirúrgica: O ensaio INT-0116 (SWOG 9008), já referido anteriormente, investigou o efeito da cirurgia mais quimio-radiação pós-cirúrgica nos doentes com adenocarcinoma ressecável do estômago ou da junção gastro-esofágica (estádio IB-IV, M0, de acordo com os critérios de estadiamento de AJCC de 1988).⁷ Estes doentes foram divididos em dois grupos: ou foram submetidos apenas a cirurgia (n=275) e no outro foram submetidos a cirurgia seguida de quimio-radiação pós-cirúrgica (n=281). A ressecção de toda a doença detectável era necessária para participar neste

ensaio. Os doentes tinham alto risco de recidiva e mais de 2/3 tinham tumores T3 ou T4, além de que 85% espaço tinham doença com gânglios linfáticos positivos.⁷ A quimio-radiação pós-cirúrgica ocorreu em 5 ciclos mensais de QT em bólus (5-fluorouracilo e leucovorino) com RT (45Gy) concomitante nos ciclos 2 e 3 da QT. Verificou-se uma diminuição significativa na falha local comparativamente aos doentes apenas submetidos a cirurgia (19% vs 29%), assim como aumento na sobrevivência média (36 vs 27 meses), sobrevivência ao fim de 3 anos (48% vs 31%) assim como na sobrevivência global (50% vs 41%, $p=0,005$).⁷ Após mais de 10 anos de seguimento, a sobrevivência manteve-se elevada em pacientes no estadio IB-IV (M0) tratados com quimio-radiação pós-cirúrgica.⁷ Não se observaram efeitos tóxicos tardios. Deve ser referido que a cirurgia não fez parte deste protocolo e, como tal, os pacientes só foram observados depois de recuperados da cirurgia.⁷ No entanto, os resultados deste estudo vieram demonstrar que a quimio-radiação pós-cirúrgica é viável como tratamento standard nos doentes com cancro gástrico que não receberam tratamento pré-cirúrgico.⁷ Ensaios sobre os regimes alternativos de quimio-radiação estão em curso.

2.5 – Os esquemas de tratamento neo- adjuvante:

No cancro gástrico, os agentes quimioterápicos com eficácia comprovada incluem as fluoropirimidinas, platinos, taxanos, antraciclinas e inibidores da topoisomerase I.¹⁶ Apesar de existirem muitas referências acerca da QT com 2 ou 3 agentes, ainda não existe consenso sobre quais os mais eficazes. Assim, ao decidir qual a terapêutica a administrar, deve-se considerar

o custo, toxicidade e complexidade de administração da terapêutica, qualidade de vida (QOL) e tolerância nos doentes.

3) Diferenças no tratamento do cancro gástrico entre Ocidente e Oriente:

Em relação ao tratamento no Oriente, Sakuramoto et al.¹² publicaram os resultados de um ensaio randomizado no Japão envolvendo agente citotóxico S-1 (falado mais à frente nesta revisão), dado durante um período de 12 meses após a cirurgia. Existiu um aumento da sobrevida global (de 70% para 80%) comparativamente à cirurgia sozinha ao fim de 3 anos, com baixa incidência de efeitos secundários severos.¹² A duração deste estudo foi duas vezes mais longa do que o ensaio MAGIC. De referir que os doentes no ensaio Japonês tiveram cerca do dobro de tumores T2 em relação aos doentes do ensaio MAGIC (54%vs 29%), assim como tumores T4 (2% vs 8%).¹²

No ensaio Japonês, 89% dos doentes tinham doença com gânglios linfáticos positivos, mas estes resultados devem no entanto ser interpretados com precaução devido às implicações na prática clínica numa população não japonesa pois a extensão da cirurgia é diferente entre Oriente e Ocidente.¹²

4) Europa e Estados Unidos:

Para o adenocarcinoma gástrico do cárdia localizado, o que está padronizado, segundo as guidelines Americanas da NCCN é a quimiorradiação pré-cirúrgica. No cancro gástrico localizado, é a QT perioperatória ou QT pós-cirúrgica mais quimiorradiação– que não é utilizada na Europa.⁷ Na Europa o

padronizado na doença ressecável é a QT perioperatória e quimiorradiação pós-cirúrgica.⁴

5) Ensaio MAGIC:

Neste ensaio, foram avaliados doentes de qualquer idade, com estado de performance de 0 a 1 (segundo a escala da WHO), com adenocarcinoma histologicamente comprovado do estômago, ou terço inferior do esófago, em estágio II ou III, sem evidência de metástases à distância, sem doença inoperável localmente avançada inoperável, avaliada pela TAC, RX tórax, US ou laparoscopia.

Os doentes excluídos foram aqueles que tinham recebido QT citotóxica previamente ou radioterapia, doentes com doença cardíaca incontrolável ou clearance da creatinina < ou igual a 60ml/minuto.

Em relação aos resultados, foi verificado que o diâmetro médio do tumor ressecado foi menor no grupo da QT pré-operatória do que no grupo da cirurgia sozinha (3 cm vs 5 cm, $p < 0,001$). Além disso, existia uma proporção maior de tumores T1 e T2 no grupo da QT perioperatória do que no grupo da cirurgia (51,7% vs 36,8%, $p = 0,002$)⁹, assim como uma tendência para doença menos avançada no grupo dos doentes submetidos a QT perioperatória (N0 ou N1) do que no grupo dos doentes apenas submetidos a cirurgia (84,4% vs 70,5%, $p = 0,01$).⁹

Verificou-se que os doentes que tinham recebido QT peri operatória com regime ECF (Epirubicina, Cisplatina e infusão contínua de 5-fluorouracilo,

5-FU), tiveram uma sobrevivência aos 5 anos de 36,3% enquanto aqueles submetidos apenas a cirurgia tiveram uma sobrevivência de 23%,⁹ com diminuição de 25% no risco de morte para pacientes que receberam QT perioperatória. Também se verificou um aumento na sobrevida livre de progressão no grupo submetido a QT pré-operatória. A progressão de doença precoce reflecte a biologia agressiva do cancro gástrico. A taxa de resposta com ECF é de 49% a 56%, nos pacientes com cancro gástrico localmente avançado.⁹ Comparativamente com o regime de Fluorouracilo, Doxorubicina e Metotrexato (FAMTX), o regime de ECF aumenta as taxas de sobrevivência e de resposta entre os pacientes com cancro gástrico avançado, com toxicidade aceitável.⁹

O follow-up foi de 49 meses no grupo da QT perioperatória e 47 meses no grupo da cirurgia.

Assim, estes resultados suportam o uso desta estratégia de tratamento nos pacientes com cancro gástrico como alternativa à quimiorradioterapia pós-cirúrgica, observada num ensaio prévio (US Intergroup 0116, INT 0116).

É importante também referir que a ressecção foi curativa para os Oncologistas numa maior percentagem de doentes submetidos a QT pré-cirúrgica, do que naqueles que só foram submetidos a cirurgia, com taxa curativa de 69,3% (169 dos 244 doentes) no grupo da QT peri operatória e 66,4% (166 dos 250) no grupo submetido apenas a cirurgia.⁹ De referir ainda, que entre os doentes submetidos a cirurgia radical, a ressecção foi considerada

curativa pelo cirurgião em 79,3% dos doentes no grupo submetido a QT perioperatória e em 70,3% dos doentes submetidos apenas a cirurgia ($p=0,03$).⁹

Apesar da sua relevância clínica, o estudo MAGIC e os seus resultados foram muito criticados, muitas das críticas referem dificuldades inerentes ao grupo de pacientes seleccionados no ensaio ou mesmo o período de tempo durante o qual foi aberto o recrutamento de doentes (1994-2002). Criticam a falta de dados sobre o estadió detalhado pré-cirúrgico, o tipo de cirurgia (extensão linfática-D1 ou D2 ou cirurgia mais extensa) a que os doentes foram submetidos, respostas pobres à QT e capacidade limitada de avaliação dos subgrupos e seus resultados.¹¹ Importante referir que ensaios que avaliaram gastrectomias com dois tipos de disseções conduzidos no Ocidente, não demonstraram vantagem na sobrevida de nenhuma das cirurgias.¹¹

Outra limitação referida é que apenas 42% dos doentes no grupo da QT perioperatória completaram todo o protocolo de tratamento.⁹

É importante referir que este estudo também foi muito importante na medida em que permitiu que novos agentes de QT se tornassem disponíveis. Tanto a fluoropirimidina oral, capecitabina e um composto de platino não nefrotóxico, a oxaliplatina, começaram a ser avaliados como possíveis substitutos de fluorouracilo e cisplatino infusional, respectivamente, em doentes com cancro esofagogástrico avançado não previamente tratado.⁹

Este regime foi provado ser tanto eficaz como bem tolerado. A maior desvantagem deste esquema de QT é a infusão contínua de 5-FU, o qual

necessita de acesso intravenoso de longa duração ou cateter, os quais estão relacionados com maior risco de complicações e inconvenientes para os doentes.

Outra limitação é o facto do ensaio MAGIC ter resultados tão positivos no que diz respeito às taxas de sobrevivência, mas como existiu uma grande percentagem de desistências, fica a dúvida se os resultados positivos se devem realmente à QT perioperatória ou à restrição do estudo ao calcular-se a sobrevivência de apenas aqueles doentes que completaram os 6 ciclos de QT, selecionando à partida, os doentes que vão ter melhores resultados.¹¹

Por fim, é fundamental referir que a capacidade de desenvolver tratamentos adaptados a cada paciente é limitada, mas é sem dúvida uma área de grande importância e que assume um papel fundamental no tratamento dos doentes com cancro gástrico.

6) Outros ensaios de tratamento neo-adjuvante:

6.1) Docetaxel, Cisplatino e Fluorouracilo:

Os agentes únicos levam a respostas em 10% a 20% dos doentes,¹³ com sobrevida média de 6 a 7 meses e a combinação de cisplatino com infusão contínua de fluorouracilo (CF) aumenta as taxas de resposta de 20% a 30%¹³ e sobrevida média de 7 a 8 meses. Os ensaios de fase III têm inserido um 3º agente ao CF (DCF), docetaxel, reportando um aumento de 10% a 35-40% na taxa de resposta e aumento de um mês na sobrevida para 9 meses, mas com aumento da toxicidade.¹³

O ensaio V-325 comparou o esquema de QT com Docetaxel, Fluorouracilo e Cisplatino, com Cisplatino e Fluorouracilo.¹⁴ Avaliou-se os benefícios clínicos através da deterioração do índice de Karnofsky (KPS) (sendo 0 a morte e 100 sem evidência de sintomas provocados pela doença), aumento da dor e progressiva perda de peso.¹⁴ Neste ensaio, foram seleccionados doentes maiores de 18 anos com adenocarcinoma gástrico localmente avançado ou metastático KPS>70 e funções hematológica, renais e hepáticas adequadas.¹⁴ O objetivo primário era definir o tempo de deterioração dos doentes, utilizando o KPS, só sendo considerada deterioração quando KPS era maior ou igual a 1 quando comparado com a classificação de base (último KPS há menos de 15 dias).¹⁴ Os objectivos secundários do estudo eram avaliar a perda de peso, deterioração da perda de apetite, sobrevida sem dor e tempo passado até o doente referir dor relacionada com cancro e toma de opiáceos. A perda de peso foi considerada quando era superior ou igual a 5%, a perda de apetite foi avaliada pela escala de Osoba (EX: durante a semana passada o meu apetite foi: 1) muito pobre, 2) pobre, 3) suficiente, 4) bom e 5) excelente). Os doentes com grau 1 de apetite foram excluídos da análise, pois não podem piorar. A dor foi estudada pela escala NCIC-CTC (grau 0= sem dor; grau1= dor mas sem necessidade de tratamento, grau2=dor controlada sem opióides; grau3=dor controlada com opióides; grau 4= dor incontrolável).¹⁴

Em relação ao primeiro parâmetro, o esquema DCF demonstrou maiores benefícios, com intervalo de tempo superior até atingir a deterioração do KPS em relação ao esquema CF (6,1 vs 4,8 meses) (p=0,009).¹⁴ Em

relação ao segundo parâmetro, o esquema DCF também demonstrou vantagens (mas não significativas) com tempo médio de perda de peso de 5,8 meses para DCF e 4,4 meses para CF ($p=0,078$).¹⁴

O tempo médio até piora do apetite foi de 7,5 meses para DCF e 6,2 meses para CF ($p=0,114$).¹⁴ A sobrevida sem doença foi semelhante entre os dois grupos (10,3 meses para DCF e 9,5 meses para CF) ($p=0,610$) assim como a percepção da dor relacionada com cancro com toma de opióides ($p=0,926$). Assim, conclui-se que apesar da QT prolongar a sobrevida e aumentar a qualidade de vida (QOL) em doentes com cancro gástrico, a magnitude destes benefícios é difícil de estimar.¹⁴

Noutro ensaio avaliou-se outros parâmetros do ensaio V-325. Os doentes foram seguidos durante 13,6 meses e 341 de 457 (77%) tiveram doença progressiva.¹⁵ O primeiro parâmetro a ser avaliado foi o tempo para a progressão da doença (TTP), sendo superior para os doentes que receberam DCF comparativamente aqueles que receberam CF (5,6 vs 3,7 meses) ($p < 0,01$).¹⁵

Quanto ao segundo parâmetro, em que se avaliou a segurança, todos os doentes que receberam DCF experimentaram pelo menos um evento adverso (assim como em todos doentes-excepto 3 do grupo que recebeu CF). No entanto, eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 69% dos doentes com DCF e em 59% dos doentes que receberam CF.¹⁵ Assim, apesar de Docetaxel adicionado ao CF aumentar o tempo para a progressão de

doença, a sobrevida e taxa de resposta global, aumentou no entanto a toxicidade.¹⁵

A dose de cisplatino e fluorouracilo foi a mesma para DCF e CF. O tratamento com DCF reduziu o risco de morte em 23% comparativamente ao CF.¹⁵ Como o tratamento com DCF resultou num aumento da frequência de complicações/neutropenia do que com CF, enfatizando a necessidade de vigilância, educação, monitorização dos doentes. É interessante notar que este aumento de toxicidade não afectou a qualidade de vida e os benefícios clínicos, talvez devido à alta actividade anti-tumoral do DCF.¹⁵

Em relação à qualidade de vida, os mesmos doentes submetidos ao V-325 foram seleccionados noutra ensaio clínico, para responderem a 2 questionários: o EORTC QLQ-C30 version 3.0 e depois Euro QOL EQ-5d a cada 8 semanas. O primeiro engloba 5 parâmetros funcionais: físico, cognitivo, emocional, social e funcional e 3 escalas de sintomas: fadiga, dor e náuseas/vómitos, estado global de saúde /escala QOL e 6 itens com sintomas adicionais comumente reportados por pacientes com cancro: dispneia, insónia, perda de apetite, obstipação, diarreia e dificuldades financeiras. O questionário EQ-5D é simples, com 5 questões e uma escala analógica visual.¹⁶

Na escala Euro QOL EQ-5d, o tempo para a deterioração definitiva de 5% do estado global de saúde/QOL favoreceu significativamente o DCF sobre o CF, com vantagem de mais de 2 meses para a deterioração definitiva com DCF (6,5 meses) vs CF (4,2 meses) ($p=0,01$).¹⁶ Para todos os outros limiares

(10%, 20%, 30%), o tempo para a deterioração definitiva do estado global de saúde/QOL favoreceu DCF comparativamente ao CF ($p=0,017$).¹⁶ Para o parâmetro físico, o tempo de deterioração não foi muito diferente nos dois grupos. Quanto ao parâmetro social, todas as análises demonstram vantagem do DCF sobre o CF, assim como para parâmetro sobre as náuseas/vómitos e escala da dor.

Na escala QLQ-C30, o estado global de saúde/QOL para 5%,10% e 20% demonstraram deterioração mais atrasada (cerca de 3,2 meses) para DCF ($p= 0,008, 0,01$ e $0,012$, respectivamente). Em relação ao limiar de 30%, as diferenças não são significativas ($p=0,09$).¹⁶

6.2) Regimes combinados e comparações entre regimes:

6.2.1) Regime combinado de quimioterapia vs agente único

Um dos aspectos que mais se tem avaliado é a eficácia dos regimes com apenas 1 agente de QT ou esquemas de combinação. Comparou-se assim 11 estudos, num total de 1472 doentes.¹⁷ A maioria dos estudos usou 5-FU no grupo de agente único, apenas um usou doxorrubicina.

Em relação aos regimes combinados, 7 dos 11 regimes estudados continham 5-FU e uma antraciclina. Em dois desses estudos, os regimes não continham FU mas etoposídeo, uma antraciclina e cisplatina.

Em relação à sobrevivência, esta foi superior e estatisticamente significativa ($p=0,27$) (um mês) para o grupo da QT combinada em relação ao

agente único. No entanto as toxicidades associadas com tratamento foram maiores nos grupos da QT combinados, não sendo estatisticamente significativo nos ensaios individuais. As mortes relacionadas com o tratamento foram verificadas em 7 dos 11 estudos, sendo de 1,6% para a terapêutica combinada vs 0,8% para a QT de agente único com FU, também não sendo estatisticamente significativa ($p=0,285$).¹⁷ Em relação à qualidade de vida, só foi avaliada num dos estudos e todos os doentes, incluídos no grupo da poliquimioterapia como no grupo da quimioterapia de agente único, tiveram uma melhoria da qualidade de vida, comparativamente com resultados pré-tratamento.¹⁷

6.2.2) Irinotecano+5-FU/Ácido folínico vs Cisplatino+5-FU

Quanto à comparação das diferentes combinações, num ensaio em que se combinou irinotecano (CPT-11) (potente inibidor da enzima topoisomerase I) mais 5-FU/ácido folínico (FA) comparativamente o cisplatino mais 5-FU, avaliou-se o tempo para a progressão da doença (TTP), tempo até ocorrer a falha de tratamento (TTF), sobrevida global (OS) e segurança.¹⁸

Foram seleccionados 333 doentes, entre os 28 e 77 anos, verificando-se superioridade de TTP para o grupo que recebeu irinotecano+5-FU/FA (IF) comparativamente ao grupo que recebeu Cisplatino+5-FU (CF), sendo de 5,0 meses e 4,2 meses, ($p=0,05$) respectivamente. Em relação à TTF foi de 4,0 e 3,4 meses, respectivamente ($p=0,018$).¹⁸ No entanto a IF não demonstrou superioridade para a sobrevida global e além disso no esquema IF verificam-se

eventos adversos de grau 3/4 em cerca de 40% enquanto no grupo que recebe CF esses eventos verificam-se em 44% ($p=0,004$).¹⁸ Existiram também mais mortes com esquema CF do que com IF, sendo de 5 vs 1 morte, respectivamente.¹⁸

6.2.3) Comparações entre regimes: epirubicina e cisplatino+fluorouracilo (ECF); epirubicina e cisplatino + capecitabina (ECX); epirubicina e oxaliplatina + fluorouracilo (EOF) e epirubicina e oxaliplatino + capecitabina (EOX)

A Capecitabina é uma fluoropirimidina oral que é activada no tecido tumoral por conversão enzimática através da fosforilase da timidina. É uma alternativa oral bem estabelecida ao fluorouracilo para o tratamento do cancro colorrectal avançado ou primário, e é combinado com segurança com oxaliplatina (um complexo de platinum administrado por via intravenosa) para tratar o cancro colorrectal, sem perder a eficácia.¹⁹

Este ensaio clínico incluiu 80 doentes, maiores de 18 anos, com adenocarcinoma do esófago, junção GE ou estômago localmente avançado.

Os doentes foram submetidos a 1 ou 4 tripletos de terapêutica: epirubicina+ cisplatino+fluorouracilo (ECF) ou epirubicina +cisplatino + capecitabina (ECX) ou epirubicina +oxaliplatino + fluorouracilo (EOF) ou epirubicina + oxaliplatino + capecitabina (EOX).¹⁹ Os ciclos de tratamento foram repetidos cada 3 semanas num máximo de 8 ciclos a não ser que

houvesse evidência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável, recusa do doente ou morte.

O primeiro objetivo foi verificar a não inferioridade na sobrevida global da combinação tripla contendo capecitabina quando comparada com aqueles contendo fluorouracilo (ECX ou EOX vs ECF ou EOF) e comparação das combinações contendo oxaliplatino com as combinações que continham cisplatino (EOF ou EOX vs ECF ou ECX).

O objetivo secundário foi determinar a sobrevida global nas comparações das populações 2 a 2 e entre os 4 grupos de tratamento. Aqui também se avaliou a sobrevida livre de progressão tumoral, as taxas de resposta, os efeitos secundários e a qualidade de vida.

Quanto à sobrevida global, o follow up foi de 17,5 meses para o grupo ECF, 17,6 meses para o grupo ECX, 19,3 meses para o grupo EOF e 18,9 meses para o grupo EOX.¹⁸ Não existiram interações entre os grupos contendo fluoropirimidinas e platinum nas comparações de 2 fármacos vs 2 fármacos. A sobrevivência nos grupos de capecitabina não diferiu significativamente dos grupos com fluorouracilo, nem a sobrevida global nos grupos com oxaliplatina diferiu dos grupos com cisplatino. A sobrevivência ao fim de um ano para o grupo ECF foi de 37,7% e a sobrevida média foi de 9,9 meses. A sobrevida foi superior para o grupo EOX comparativamente ao grupo ECF, com taxa de sobrevida ao fim de um ano de 46,8% e sobrevida média de

11,2 meses ($p=0.02$). Dos 964 pacientes, 135 (14%) receberam terapêutica de 2^a linha.¹⁹

A sobrevida livre de progressão de doença não diferiu significativamente nas comparações 2 a 2 na população com intenção de tratamento ou nas comparações entre cada um dos grupos e o grupo ECF. A taxa de resposta global que foi de 40,7% no grupo ECF não diferiu entre os outros grupos.¹⁹

Relativamente à segurança e qualidade de vida, o cisplatino, a oxaliplatina foram associadas a um menor grau de neutropenia e alopecia mas um grau maior de diarreia e neuropatia periférica. Aos 60 dias, as taxas de morte não diferiram entre os 4 grupos em estudo.¹⁹

As taxas de resposta aos questionários no início e às 12 semanas foram de 96% e 70%, respectivamente.¹⁹

Concluiu-se assim que a capecitabina oral é pelo menos tão eficaz como o cisplatino (que requer hidratação), em relação à sobrevida global. O local do tumor (esófago, junção gastro-esofágica, ou estômago) e os resultados da análise histológica (carcinoma das células escamosas ou adenocarcinoma) não afetaram significativamente a sobrevida.¹⁹

A sobrevida livre de progressão tumoral foi semelhante nos grupos fluoropirimidinas e platinum. A sobrevida global aumentou no grupo EOX (11,2 meses), comparativamente ao grupo ECF. As taxas de resposta foram mais altas no grupo EOX (47,9%) ($p=0,11$), seguido do grupo ECX (46,4%) ($p=0,20$),

mas não diferiram significativamente do grupo ECF (40,7%) ($p=0,02$).¹⁹ Assim este estudo demonstrou que o capecitabina não é inferior ao fluorouracilo quando substituído no regimes cisplatin-fluorouracil.¹⁹

6.2.4) Irinotecano/Cisplatino e S-1 vs 5-FU:

Quanto ao S-1, é uma fluoropirimidina de 4ª geração, sendo constituído por uma preparação de fluoropirimidina que combina um pró-fármaco de 5-FU, com 5-cloro-2,4-diidroxipiridine, que inibe a diidropirimidina desidrogenase, e oxonato de potássio, que protege contra toxicidade induzida pelo tegafur.²⁰

Neste estudo demonstrou-se que irinotecano/cisplatino e S-1 tiveram uma sobrevida livre de progressão da doença mais longa e uma taxa de resposta superior em relação ao 5-FU.²⁰ Em termos de sobrevida global, o S-1 não foi inferior à monoterapia do 5-FU. Assim, baseado nos estudos Japoneses, S-1+ cisplatino é o regime standard para o adenocarcinoma gástrico no Japão. No entanto, nos países ocidentais, outro estudo que comparou o S-1 mais cisplatino em comparação com 5-FU e cisplatino, não demonstrou superioridade na sobrevida global (8,6 vs 7,9, respectivamente).²⁰ O S-1 leva a diferenças nos efeitos metabólicos levando a tolerância diferencial da dose e toxicidade. A dose tolerável nos países Ocidentais do S-1 é substancialmente inferior do que na Ásia, o que pode explicar a pobre aceitação no Ocidente.²⁰

6.2.5) Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF); Docetaxel e Cisplatin (DC); Epirubicin, Cisplatin, e Fluorouracil (ECF):

Dos 119 doentes incluídos no estudo (follow up de 27,6 meses), a taxa global de resposta foi de 25%, 18,4% e 36,6% com ECF, DC e DCF, respectivamente.²¹ A progressão antecipada da doença foi verificada em 15%, 15% e 12% dos doentes com ECF, DC e DCF, respectivamente. A sobrevida global foi de 8,3; 11,0; e 10,4 meses para doentes que receberam ECF, DC e DCF, respectivamente.²¹ Assim, DCF também pode ser uma opção efetiva de tratamento na terapêutica neoadjuvante.

Quanto à toxicidade, nomeadamente a neutropenia de grau 3 a 4 ECF ocorreu em 34% dos doentes submetidos a ECF e aproximadamente metade dos regimes que continham docetaxel.

O regime DCF foi associado com alta incidência de neutropenia febril, ocorrendo em 41% dos doentes comparativamente a apenas 18% e 21% dos doentes do grupo ECF e DC, respectivamente.¹⁷ No entanto não se traduziu num aumento de mortalidade, com apenas uma morte no grupo que recebeu DC.

Em relação à qualidade de vida, os 3 esquemas são bem tolerados.

Em conclusão, DCF é mais promissor do que o DC e parece ser preferido em relação ao esquema ECF. Os regimes baseados em docetaxel foram associados com maior taxa de toxicidade do que ECF, mas a toxicidade é maneável. No entanto, com o estudo de agentes-alvo, as avaliações de DCF não parecem viáveis.²¹

Na tabela 2 estão presentes todos os esquemas quimioterápicos descritos nesta revisão.

1º Estudo: MAGIC (6)	QT pré-cirúrgica (ECF)	Taxa de resposta: 49-56%	Sobrevivência aos 5 anos: 36,3%	Diâmetro do tumor: 3 cm	Proporção de tumores T1 e T2: 51,7%	Taxa Curativa (Oncologistas): 69,3%
			Risco de Morte: <25%		Proporção de N0 ou N1: 84,4%	Ressecção Curativa (Cirurgiões): 66,4%
	Cirurgia sozinha		Sobrevivência aos 5 anos: 23%	Diâmetro do tumor: 5 cm	Proporção de tumores T1 e T2: 36,8%	Taxa Curativa (Oncologistas): 79,3%
					Proporção de N0 ou N1: 70,5%	Ressecção curativa (Cirurgiões): 70,3%
2º Estudo (8.1)	Agente único	Taxa de resposta: 10-20%	Sobrevivência média: 6-7 meses			
	CF	Taxa de resposta: 20-30%	Sobrevivência média: 7-8 meses	TTP: 3,7 meses	Tempo até deterioração do doente (índice KPS): 4,8 meses	
	DCF	Taxa de resposta: 35-40%	Sobrevivência média: 9 meses	TTP: 5,6 meses	Tempo até deterioração do doente (índice KPS): 6,1 meses	
3º Estudo (8.2.1)	Agente único (FU)		Sobrevivência média	Toxicidade: +	Mortalidade: 0,8%	Qualidade de vida: +
	QT combinada		Sobrevivência média: > 1 mês	Toxicidade: ++++	Mortalidade: 1,6%	Qualidade de vida: ++++

Terapêutica neo-adjuvante no cancro gástrico

4º Estudo (8.2.2)	Irinotecan +5-FU		TTF: 4,0 meses	TTP: 5,0 meses		Eventos adversos de grau ¼: 40%
			Mortes: 1			
	Cisplatino + 5-FU		TTF: 3,4 meses	TTP: 5,0 meses	Sobrevivência global: 7,9 meses	Eventos adversos de grau ¼: 44%
			Mortes: 5			
5º Estudo (8.2.3)	ECF	Taxa de resposta: 40,7%	Sobrevivência média: 9,9 meses		Sobrevivência global: 17,5 meses	Sobrevivência ao fim de um ano: 37,7%
	EOX	Taxa de resposta: 40,7%	Sobrevivência média: 11,2 meses		Sobrevivência global: 18,9 meses	Sobrevivência ao fim de 1 ano: 46,8%
	ECX	Taxa de resposta: 40,7%			Sobrevivência global: 17,6 meses	
	EOF	Taxa de resposta: 40,7%			Sobrevivência global: 19,3 meses	
6º Estudo (8.3)	Cisplatino + S-1:				Sobrevivência global: 8,6 meses	
	5-FU+ Cisplatino				Sobrevivência global: 7,9 meses	
7º Estudo (8.4)	ECF		Neutropenia febril: 18%	Neutropenia ¼: 34%	Sobrevivência global: 8,3 meses	
	DC		Neutropenia febril: 21%	Neutropenia ¼: 17%	Sobrevivência global: 11,0 meses	
	DCF		Neutropenia febril: 21%	Neutropenia ¼: 17%	Sobrevivência global: 10,4 meses	

Tabela 2- Dados de todos os estudos avaliados nesta revisão

9) Orientações futuras:

Até agora, os regimes de quimioterapia, nomeadamente o regime com CF e ECF, demonstraram taxas de resposta em 20 a 40% dos doentes, a duração da resposta é curta, com muito poucas respostas globais (cerca de 5%), o tempo médio para progressão da doença (TTP) é de 4-5 meses e a sobrevida média não excede os 7-10 meses.²¹ Deste modo, um dos objectivos no tratamento é aumentar a taxa de resposta da quimioterapia neo-adjuvante avaliando-a através da taxa de pCR (resposta patológica completa), e tentando encontrar novos esquemas, combinações diferentes de fármacos quimioterápicos assim como a adição de radioterapia.²²

Uma recente meta-análise demonstrou benefícios estatisticamente significativos na sobrevivência, ao adicionar radioterapia em pacientes com cancro gástrico ressecável. No entanto este estudo não esclarece o papel de diferentes tipos de radioterapia, quais os procedimentos cirúrgicos, especialmente linfadenectomia, tamanho da amostra e quais os critérios de inclusão (os quais diferem notavelmente entre os diferentes ensaios). Assim, apesar da inclusão da radioterapia na quimioterapia neoadjuvante ser justificável, permanece inconclusiva.²²

A medição da resposta clínica é altamente variável e subjetiva. Dois elementos críticos de resposta ao tratamento neo-adjuvante incluem a resposta metabólica (detectada por imagiologia) e resposta patológica. Devido ao facto de que a medição e quantificação de sintomas ser altamente variável, estão a ser estudados outros métodos mais específicos para avaliar a resposta à

terapêutica.²³ Sucessivamente, têm sido iniciados um número crescente de ensaios clínicos com terapêuticas-alvo.

Conclusões:

Em primeiro lugar é importante referir que antes de se centrar o foco no tratamento do cancro gástrico é necessário preveni-lo. Assim, é importante evitar e/ou erradicar a infecção *por H.pylori* por uma implementação de melhores cuidados de saúde primários, promover um maior consumo de frutas e vegetais e mudança dos métodos de preservação dos alimentos, promover abandono do tabagismo, tratar a obesidade e o refluxo gastro-esofágico.

Em segundo lugar, é imprescindível diagnosticar correctamente através da recolha de uma história clínica completa (incluindo história familiar), exame físico, hemograma, bioquímica e estudo de coagulação, endoscopia e biópsia para determinação prognóstica assim como estadiamento TNM “International Union Against Cancer” (UICC).

Quanto ao tratamento do cancro gástrico, não existe regime standard universal para tratamento do cancro gastroesofágico. O quadro 3 apresenta um algoritmo do tratamento nos doentes assintomáticos com cancro gástrico. No entanto, a terapêutica neo-adjuvante mostrou benefício como se comprova pelos ensaios clínicos avaliados neste trabalho de revisão.

No ensaio MAGIC, revolucionário para o tratamento do cancro gástrico e definitivo para a implementação da quimioterapia neo-adjuvante, verificou-se um aumento da taxa de sobrevida ao fim de 5anos, de 13,3% do regime de QT (Epirubicina, Cisplatino e infusão contínua de 5-fluorouracilo),relativamente aos

doentes apenas submetidos a cirurgia. Além disso verificou-se diminuição de 25% no risco de morte e aumento na sobrevida livre de progressão de doença.

Em relação à quimioterapia de agente único comparativamente à quimioterapia combinada, o ensaio de Wagner Anna D.¹⁴ as respostas com agente único são em 10%-20% dos pacientes com sobrevida média de 6 a 7 meses. Este ensaio revelou que em relação à sobrevida, esta foi superior e significativamente estatística (um mês) para o grupo da QT combinada em relação ao agente único de QT assim como a qualidade de vida. No entanto as toxicidades e o número de mortes associadas com tratamento foram maiores nos grupos da QT combinada, não sendo estatisticamente significativo e portanto continua controversia.

Sobre a questão de qual o melhor regime de combinação de quimioterapia, o ensaio V-325^{11,12,13} aumentou o tempo para a progressão de doença para o regime DCF em relação ao CF (5,6 vs 3,7 meses, respectivamente), diminuição do risco de morte em 23% (no regime DCF). No entanto como aumentou a toxicidade, é importante verificar se o benefício justifica os efeitos secundários. É interessante verificar no entanto, que apesar deste aumento dos efeitos secundários (comparações/neutropenia), não afectou a qualidade de vida dos doentes.

A capecitabina foi um dos novos fármacos introduzidos, não demonstrando inferioridade na sobrevida global comparativamente ao fluorouracilo.

O Irinotecan/Cisplatin e S-1 tiveram sobrevida livre de progressão da doença e taxa de resposta mais longas do que o fluorouracil.

O docetaxel adicionado ao cisplatin também aumentou a sobrevida e a taxa de resposta, em relação ao regime ECF.

Conclui-se em todos estes ensaios que as diferentes combinações podem levar a pequenas alterações positivas na sobrevida/taxa de resposta dos doentes. No entanto permanece a dúvida: estas novas combinações justificam a mudança da quimioterapia padronizada? E qual a justificação para introduzir fármacos que levam a um aumento de sobrevivência de alguns meses (poucos) mas vai consumir um gasto exorbitante por cada doente tratado?

Por fim, como uma boa resposta patológica pode geralmente ser traduzida numa sobrevivência a longo prazo, tem-se estudado a adição da radioterapia à quimioterapia neo-adjuvante. Verificou-se um benefício significativo na taxa de sobrevivência comparativamente à cirurgia sozinha assim como um melhor controle local, menor número de metástases nos gânglios linfáticos e menor número de metástases à distância.²² Conclui-se assim que a radioterapia adicionada à quimioterapia neo-adjuvante parece levar a benefícios sem aumento da morbilidade, no entanto são necessários mais estudos pois os dados sobre a radioterapia neo-adjuvante são limitados.

Também se tem vindo a investigar as terapêuticas-alvo pois em modelos pré-clínicos estes demonstraram efeitos anti-tumorais activos, sendo o futuro da investigação do cancro gástrico.

Em conclusão, tem de se aumentar a qualidade dos estudos futuros, especificamente com a avaliação de risco pré-operatório para permitir aos clínicos seleccionar adequadamente os doentes que serão beneficiados com esta abordagem de tratamento. Deste modo, o futuro passa por adaptar o regime de tratamento a cada doente de modo a obter o resultado ideal.²³

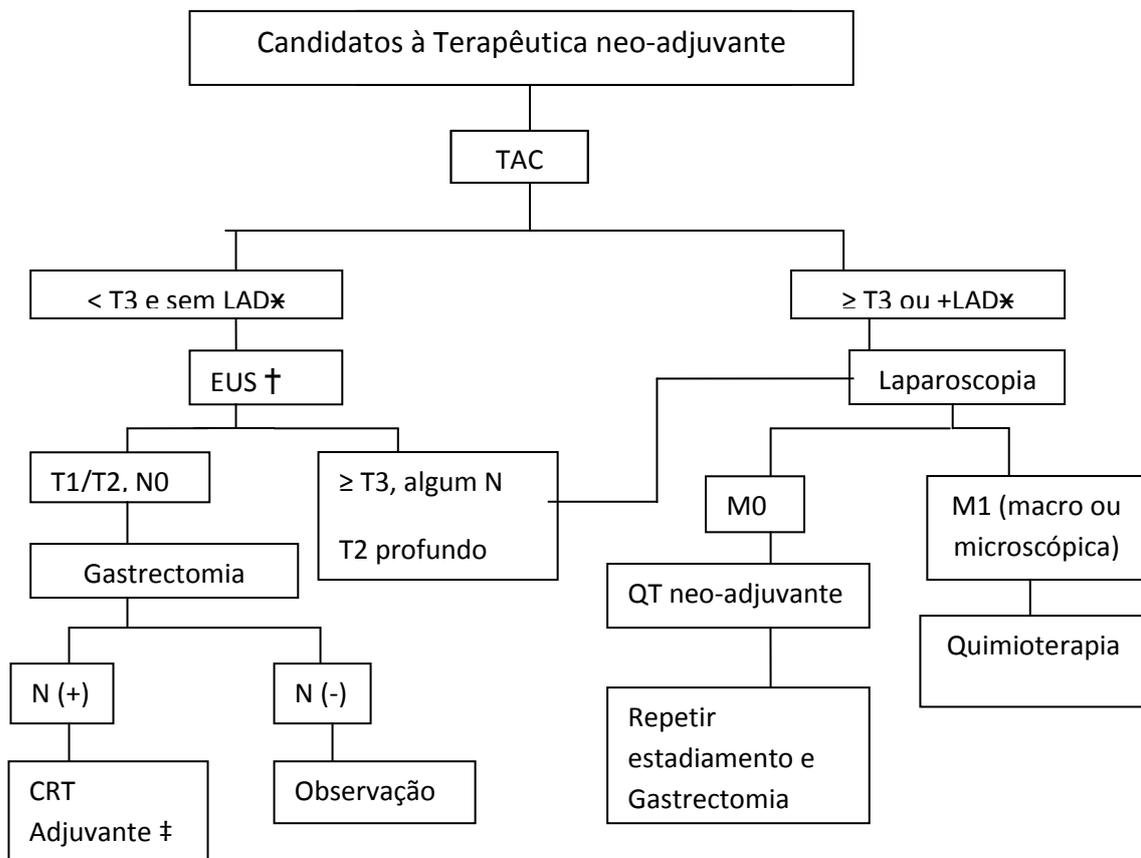


Tabela 3 – Algoritmo para selecção e tratamento de pacientes com cancro gástrico (assintomáticos, bom estado geral, sem necessidade de ressecção paliativa e sem evidência de doença metastática.)

✘:Linfadenopatia; †: Ultrasonografia endoscópica; ‡: Quimiorradioterapia

Referências Bibliográficas:

- 1- Kamangar Farin, Dores Graça, Anderson William. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 2137-2147.
- 2- W.Wang, D.Z.Xu, Y.F.Li, et al. Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection – results of a single-institution study of 1343 Chinese patients. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2049-2056.
- 3- Stomach cancer Incidence, mortality and prevalence, worldwide in 2008. Disponível em URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- 4- Van Cutsem E., Dicato M., Geva R., et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Annals of Oncology* 2011; 22: v1-v9.
- 5- Santos Lara Lúcio, Brito Donzília, Raimundo Ana, et al. Recomendações para o diagnóstico, tratamento e seguimento do cancro gástrico, 2010. Formato ppt.

- 6-** Muínelo M, Vivas S, Sanz O, et al. Análisis de la mortalidad postoperatoria en la cirugía del cáncer gástrico. Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas, 2011; 14:203-207.
- 7-** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Gastric Cancer (including cancer in the proximal 5cm of the stomach). Version 2.2011
- 8-** Fatourou E., Macheras A., Misiakos E.P., et al. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: how should we measure the efficacy? Annals of Surgical of Oncology 2008. 16; 226-227.
- 9-** Cunningham David, M.D., Allum William, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. The New England Journal of Medicine 2006. 355; 11-20.
- 10-** Lakshmi Rajdev, MD, MS. Treatment Options for Surgical Resectable Gastric Cancer. Annals of Oncology 2011. 22; 2049-2056.
- 11-** D'Ugo Domenico, Rausei Stefano, Biondi Alberto, et al. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? Lancet Oncology 2009. 10; 191-95.
- 12-** Cunningham David, M.D., and Yu Jo Chua, M.B., B.S. East Meets West in the treatment of Gastric Cancer. The New England Journal of Medicine 2007. 357; 1863-1865.

- 13-**Ilson David H. Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *Journal of Clinical Oncology* 2007. 25; 3188-3190.
- 14-**Ajani Jaffer A., Moiseyenko Vladimir M., Tjulandin Sergei, et al. Clinical Benefit with Docetaxel plus Fluorouracil and Cisplatin compared with Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2007. 25; 3205-3209.
- 15-**Van Cutsem Eric, Moiseyenko M.Vladimir, Tjulandin Sergei, et al. Phase III study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil compared with Cisplatin and Fluorouracil as first-line therapy for Advanced Gastric Cancer: A report of the V-325 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2006. 24; 4991-4997.
- 16-** Ajani Jaffer A., Moiseyenko Vladimir M., Tjulandin Sergei, et al. Quality of Life with Docetaxel plus Cisplatin and Fluorouracil compared with Cisplatin and Fluorouracil From a Phase III trial for Advanced Gastric or Gastroesophageal : the V-325 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2007.25; 3210-3216.
- 17-**Wagner Anna D., Grothe Wilfried, Haerting Johannes, et al. Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A systematic review and meta-analysis based on Aggregate Data. *Journal of Clinical Oncology* 2006.24; 2903-2909.

- 18-**Dank M., Zaluski J., Barone S., et al. Randomized phase III trial of irinotecan (CPT-11)+5FU/folinic acid (FA) vs CDDP+ 5FU in 1st line advanced gastric cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2005. 23: Abstract 4003.
- 19-**Cunningham David, M.D., F.R.C.P., et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2008. 358; 36-46.
- 20-**Fujii Masashi, Kochi Mitsugu, Takayama Tadatoshi. Recent Advances in chemotherapy for advanced gastric cancer in Japan. *Surgery Today* 2010. 40; 295-300.
- 21-**Roth Arnaud D., Fazio Nicola, Stupp Roger, et al. Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil As systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized Phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of Clinical Oncology* 2007. 25; 3217-3223.
- 22-**Ai-Wen Wu, Jia Fu Ji. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: with or without radiation. *World Journal Gastrointestinal Surgery* 2012. 4 (2); 27-31.
- 23-**Mezhir James J, Tang Laura H, Coit Daniel D. Neoadjuvant therapy of Locally Advanced Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2010. 101; 305-314.