



CAPÍTULO 2

Câncer de estômago

*Flora de Moraes Lino da Silva
Vinícius Lorandi
Virginia Sessa*

1. Introdução

O adenocarcinoma de estômago está entre as principais causas de morte por neoplasias no mundo. De distribuição bastante heterogênea, possui maior prevalência em países do leste asiático, leste europeu e América do Sul¹. No Brasil, estimativas de incidência do Instituto Nacional do Câncer (Inca) classificam o câncer gástrico como a quarta neoplasia mais incidente em homens e a sexta em mulheres, com aproximadamente 21.480 novos casos apenas em 2023².

Inúmeros fatores de risco vêm sendo implicados na patogênese dessa neoplasia. Obesidade, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, dieta rica em sal e alimentos ricos em componentes nitrosos (como embutidos e defumados) e pobre em frutas cítricas (vitaminas C e A), cirurgia gástrica prévia e infecção por Epstein-Barr vírus (EBV) e *H. pylori* (HP) estão entre os principais fatores de risco modificáveis. Considerada como carcinógeno do grupo 1 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção pelo HP está para o câncer gástrico assim como o cigarro está para o câncer de pulmão. Essa infecção de alta prevalência na população mundial, podendo estar presente em 50% a 90% dos indivíduos a depender de sua região geográfica, pode estar relacionada com até 75% dos tumores

distais³. Gênero masculino, anemia perniciosa ou gastrite atrófica, tipo sanguíneo A, pólipos gástricos e histórico de úlcera gástrica também aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de estômago ao longo da vida⁴.

A maior parte dos cânceres de estômago surge de maneira esporádica. Predisposição genética é responsável por uma porção bastante pequena dos casos (1% a 3%). Entretanto, sua ocorrência pode fazer parte de diversas síndromes genéticas, tais como: polipose adenomatosa familiar (PAF), câncer colorretal hereditário não polipoide, síndrome de Peutz-Jeghers, adenocarcinoma gástrico, polipose proximal do estômago (GAPPS) e, sobretudo, câncer gástrico difuso hereditário (CGDH)⁵.

A CGDH é uma síndrome de herança autossômica dominante com alta penetrância, gerando um risco cumulativo de adenocarcinoma de estômago avançado de 40% a 67% em homens e de 60% a 83% em mulheres, com pico de incidência mais precoce que o habitual (38 anos). Uma porção significativa dos pacientes (30% a 50%) possui mutação germinativa no gene CDH1, o que gera perda da expressão da E-caderina, proteína de superfície celular responsável por conexões intracelulares e manutenção da organização tissular do epitélio. Para esses pacientes, a indicação de gastrectomia total profilática deve ser discutida⁶. Assim como na CGDH, pacientes portadores de polimorfismo do gene IL-1B também possuem risco aumentado de câncer de estômago, uma vez que ele atua diretamente na resposta imune à infecção por HP⁷.

2. Patogênese

O adenocarcinoma gástrico é o principal tipo histológico das neoplasias gástricas (cerca de 90%) e se apresenta em dois subtipos histológicos com características distintas, conforme classificação de Laurén:

Difuso

Geralmente descrito pela presença de células em anel de sinete, ocorre em pacientes mais jovens, com distribuição homogênea entre homens e mulheres. Possui comportamento mais agressivo e com maior tendência a metastatização e infiltração da parede gástrica. Não apresenta uma cascata clara de eventos ao longo de seu desenvolvimento, surgindo do epitélio gástrico normal. Sua patogênese está relacionada à perda da expressão de E-caderina por mutação no gene CDH1, tanto nas formas esporádicas quanto familiares. Raramente está associado à infecção pelo HP⁸.

Intestinal

Geralmente bem diferenciado e esporádico, é mais comum em homens, em idosos e em áreas de maior incidência da doença. Sua ocorrência possui forte

relação com fatores ambientais, como álcool, tabaco e dieta, mas sobretudo com infecção por HP. Ao contrário do subtipo difuso, o adenocarcinoma de subtipo intestinal apresenta uma cascata de carcinogênese bem definida (figura 1)⁸.

Figura 1. Cascata de eventos no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico intestinal



Mais recentemente, uma nova classificação baseada nas características moleculares dos tumores gástricos foi proposta pela The Cancer Genomic Atlas Research Network (TCGA), com o objetivo de agrupá-los em diferentes grupos prognósticos, conforme características e comportamentos biológicos, além de identificar possíveis alvos terapêuticos.

Os tumores gástricos foram subdivididos em quatro subtipos moleculares⁹:

Epstein-Barr vírus (EBV) – 9%: com frequente hipermetilação do DNA e, frequentemente, hiperexpressam PD-L1 e PD-L2.

Tumores com instabilidade de microssatélites (MSI-H) – 22%: caracterizados pela presença de hipermutações e frequente silenciamento do MLH1.

Tumores com genoma estável (GS): caracterizado pela histologia difusa e frequente presença de mutação de CDH1. Representam aproximadamente 20% dos tumores gástricos.

Tumores com instabilidade cromossômica (CIN): cerca de 50% dos tumores, presentes principalmente em junção esofagogástrica (JEG). São, em geral, tumores de histologia intestinal, que frequentemente apresentam mutação de p53, aneuploidia e amplificação dos receptores de tirosina quinase.

3. Diagnóstico e estadiamento

O câncer gástrico geralmente se apresenta com sintomas pouco específicos, o que muitas vezes acaba por postergar o diagnóstico. A presença de sintomas dispépticos persistentes e/ou associados a sintomas de gravidade, como perda ponderal, plenitude pós-prandial, dor abdominal epigástrica, melena e anemia ferropriva devem levar a suspeição para tal patologia. O exame físico raramente contribui para o diagnóstico. Entretanto, linfonodo supraclavicular esquerdo (Virchow), nódulo periumbilical (Sister Mary Joseph), linfonodo axilar

esquerdo (Irish), massa anexial (Krukenberg) ou ascite podem estar presentes na doença avançada.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o melhor método para realização do diagnóstico. Além de propiciar a coleta de material para confirmação histopatológica, a EDA permite a localização do epicentro da lesão primária. A presença de linite plástica, caracterizada pela infiltração transmural difusa da parede gástrica, pode dificultar o diagnóstico. A perda da distensibilidade do órgão durante a realização do exame deve levar à suspeição diagnóstica. Lesões envolvendo a JEG, com epicentro a não mais de 2cm da mesma, são estadiadas como tumor de esôfago. Já aquelas com epicentro a mais de 2 cm no estômago proximal, são classificadas como tumor de estômago.

O estadiamento do câncer gástrico deve incluir, além da EDA, tomografias de tórax, abdômen e pelve. A ultrassonografia endoscópica deve ser considerada em pacientes sem evidência de metástases à distância para confirmação do estadiamento locorregional (sobretudo em paciente $\leq$ T2N0) de forma complementar aos exames radiológicos convencionais¹⁰. O uso de PET-CT tem especial importância em pacientes com doença localmente avançada (cT3-T4 ou linfonodo regional suspeito) sem metástases nos exames de imagem. Entretanto, é importante salientar sua baixa acurácia para tumores com células em anel de sinete ou do tipo difuso, tumores mucinosos e/ou na avaliação de acometimento peritoneal¹¹.

A laparoscopia com lavado peritoneal deve ser realizada em pacientes com estádios clínicos avançados (cT3 e cT4) sem sinais de acometimento secundário, sobretudo naqueles com perspectiva de tratamento neoadjuvante. Estudos sugerem que a laparoscopia pode mudar até 40% dos estadiamentos e, portanto, a programação cirúrgica dos pacientes com doença localmente avançada^{12,13}. Marcadores tumorais como CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 72-4 podem estar alterados em pacientes com câncer gástrico, porém não possuem papel estabelecido na condução desses casos. Sua solicitação, portanto, não é recomendada pelos principais consensos de manejo dessa neoplasia¹⁴⁻¹⁶.

A classificação do estadiamento do câncer gástrico é feita por meio do TNM, segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC), que em sua última edição incluiu as classificações “c” e “yp” para estadiamento clínico e cirúrgico após neoadjuvância, respectivamente (tabelas 1 a 4)¹⁷.

Tabela 1. Classificação T, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição¹⁷

Tumor primário (T)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa

T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa
T4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes

Tabela 2. Classificação N, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição¹⁷

Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástase em um a dois linfonodos regionais
N2	Metástase em três a seis linfonodos regionais
N3a	Metástase em sete a 15 linfonodos regionais
N3b	Metástase em mais de 15 linfonodos regionais

Tabela 3. Classificação M, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição¹⁷

Metástase à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástase à distância

Tabela 4. Classificação patológica TNM, segundo American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição¹⁷

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	pT1	N0	M0
IB	pT1	pN1	M0
	pT2	pN0	M0
IIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
	pT3	pN0	M0
IIB	pT1	pN3	M0
	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1	M0
	pT4a	pN0	M0
IIIA	pT2	pN3	M0
	pT3/pT4a	pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
	pT4b	pN0	M0

IIIB	pT1/pT2 pT3/pT4a pT4b	pN3b pN3a pN1/pN2	M0 M0 M0 M0
IIIC	pT3/pT4a/pT4b pT4b	pN3b pN3a	M0 M0 M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. Avaliação molecular

O conhecimento sobre o acúmulo de aberrações genéticas envolvidas na carcinogênese do câncer gástrico, como alterações na reparação do DNA, expressão de fatores de crescimento e receptores, bem como perda da estabilidade genômica, tem ganhado cada vez mais importância por permitir a melhor caracterização molecular da doença, com impacto na caracterização prognóstica e tratamento. A avaliação molecular do câncer gástrico deve envolver pesquisa de hiperexpressão ou amplificação de HER-2, MSI-H ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), expressão de PD-L1 e fusão nos genes NTRK (extremamente raro em câncer gástrico), por meio de imuno-histoquímica, FISH, PCR ou, quando disponível, sequenciamento genético de última geração¹⁵. Até o momento, tais achados possuem impacto exclusivamente sobre o tratamento da doença metastática, cenário no qual se recomenda a sua pesquisa. Pacientes com MSI-H, independentemente do seu estadiamento, devem ser encorajados a realizar avaliação oncogenética¹⁴.

A hiperexpressão ou amplificação de HER-2 é encontrada em 4% a 23% dos pacientes, sendo mais comum em histologia intestinal, tumores mais diferenciados e/ou tumores de JEG¹⁸⁻²⁰. Seu impacto sobre o prognóstico é incerto, apesar de influenciar a escolha do tratamento, uma vez que pacientes HER-2 positivo devem receber quimioterapia com trastuzumabe em primeira linha paliativa^{14,19}. A avaliação do PD-L1 por meio do escore CPS também possui impacto sobre o tratamento no cenário metastático. A relação entre MSI-H e prognóstico ainda não está claramente estabelecida. Entretanto, a maior parte dos estudos associa MSI-H a um comportamento de doença menos agressiva, com reflexo em estadiamentos TNM mais baixos e redução do risco de mortalidade em até 37%, quando comparados aos tumores sem instabilidade de microssatélites (MSS)²¹⁻²³.

5. Tratamento

A melhor estratégia de tratamento deve ser definida em discussão multidisciplinar, envolvendo idealmente Oncologia Clínica, Cirurgia Oncológica e

Radioterapia. Acompanhamento nutricional ao longo de todo o processo de tratamento possui extrema importância, visto o alto risco nutricional dessa população de pacientes. Aqueles com perspectiva de gastrectomia subtotal devem receber tratamento para a erradicação da HP.

Pacientes sem evidência de doença metastática ao estadiamento inicial devem ter a ressecção cirúrgica como ponto central do tratamento, associado à quimioterapia perioperatória, adjuvante ou quimiorradioterapia (QTRT). Exceção se faz para pacientes candidatos à ressecção endoscópica, desde que em centros com boa experiência na técnica. São eles: pacientes com lesões Tis ou T1a com alta probabilidade de ressecção em bloco, desde que sem invasão angiolinfática, histologia intestinal e até 2cm (sem ulceração) ou 1cm (em lesões ulceradas). Tais pacientes podem ser tratados endoscopicamente²⁴.

Gastrectomia com linfadenectomia a D2 é a cirurgia padrão para o tratamento de tumores estágio I (não passíveis de terapia local), II e III. Gastrectomia total é indicada para tumores localizados na porção inicial do órgão ou tumores com infiltração difusa. Pacientes com lesões nos dois terços distais do estômago podem ser submetidos à gastrectomia subtotal, desde que haja margem de ressecção de 3cm para tumores Borrmann I a III ou de 5cm para os demais, caso seja factível. Idealmente, mínimo de 15 linfonodos devem ser ressecados para o adequado estadiamento patológico^{25,26}.

Tratamento da doença localizada ($\geq$ cT2 e/ou $\geq$ N+)

O tratamento perioperatório se tornou a primeira escolha desde a apresentação dos resultados do estudo de fase III FLOT4²⁷. A abordagem perioperatória tem, como principais argumentos, possibilitar melhor adesão ao tratamento, potencial de *downstaging*, menor toxicidade quando comparada ao tratamento exclusivamente adjuvante, tratamento precoce da doença micrometastática e avaliação da sensibilidade do tumor à terapia instituída. Ainda assim, a abordagem cirúrgica primária seguida de tratamento adjuvante permanece como estratégia aceitável, sobretudo em pacientes com doenças iniciais não *bulky*, sem acometimento nodal clinicamente detectável ou sem *performance status* para esquema terapêutico adequado. Para definição da melhor estratégia de tratamento, reforçamos a importância de discussões multidisciplinares com o objetivo de individualizar a melhor estratégia para cada paciente.

Tratamento perioperatório

O tratamento perioperatório mais amplamente utilizado é embasado pelo estudo alemão FLOT4, cujos resultados corroboram a utilização preferencial do esquema FLOT (5-FU, oxaliplatina e docetaxel em quatro ciclos pré-operatórios

e quatro ciclos pós-operatórios) em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou JEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+. Tal esquema demonstrou relevante ganho em sobrevida global (SG) (mediana de 35 meses *versus* 50 meses) e sobrevida livre de doença – SLD) (mediana de 18 meses *versus* 30 meses), quando comparado com o protocolo de tratamento perioperatório utilizado como padrão até então (ECF/ECX). Apesar de morbidade cirúrgica semelhante em ambos os braços, maior toxicidade sistêmica foi encontrada no braço do esquema FLOT, com maior incidência de diarreia e neutropenia^{27,28}.

Tratamentos com *doublet* de fluoropirimidina e platina (como FOLFOX, por exemplo) também são considerados esquemas aceitáveis, sobretudo para pacientes sem *performance status* para esquema triplo²⁹. Tal estratégia foi avaliada no estudo francês FNCLCC ACCORD, que comparou quimioterapia perioperatória baseada em cisplatina e 5-FU com a cirurgia isolada, demonstrando redução do risco de recorrência (SLD em cinco anos de 34% *versus* 19%) e de óbito (SG em cinco anos de 38% *versus* 24%) no grupo exposto à quimioterapia, sem qualquer efeito deletério na morbidade cirúrgica.

Tratamento adjuvante

O tratamento adjuvante deve ser indicado para pacientes submetidos primariamente à cirurgia com potencial curativo que tenham estadiamento patológico $\geq$ pT3 e/ou pN+ ou pT2 com linfadenectomia D0 ou D1. Não há consenso sobre a melhor estratégia adjuvante.

Quimioterapia adjuvante

Inúmeros estudos avaliaram o papel da quimioterapia adjuvante com diferentes esquemas de tratamento. Devido à grande heterogeneidade dos resultados, diversas metanálises foram realizadas em busca de esclarecer a melhor abordagem a ser utilizada em pacientes operados primariamente e, em sua maioria, evidenciam redução do risco de morte em pacientes que receberam tratamento adjuvante quando comparados com cirurgia apenas. Entretanto, tais estudos não esclarecem qual o melhor esquema de tratamento quimioterápico a ser utilizado^{30,31}.

Esquema amplamente utilizado nesse contexto, o CAPOX (capecitabina + oxaliplatina) possui embasamento no estudo CLASSIC, que randomizou pacientes com adenocarcinoma gástrico estágio II-IIIb para receber quimioterapia adjuvante com esquema CAPOX por oito ciclos após ressecção a D2 ou cirurgia seguida de observação. Apesar de apenas 67% dos pacientes no braço da quimioterapia terem concluído o tratamento previsto no protocolo, o tratamento quimioterápico foi associado a significativo benefício em SLD em três anos (74% *versus* 59%). Após cinco anos de *follow-up*, benefício estatisticamente significativo em SG foi

alcançado, consolidando o esquema como opção terapêutica para esses pacientes (SG em cinco anos de 78% *versus* 69%)^{32,33}.

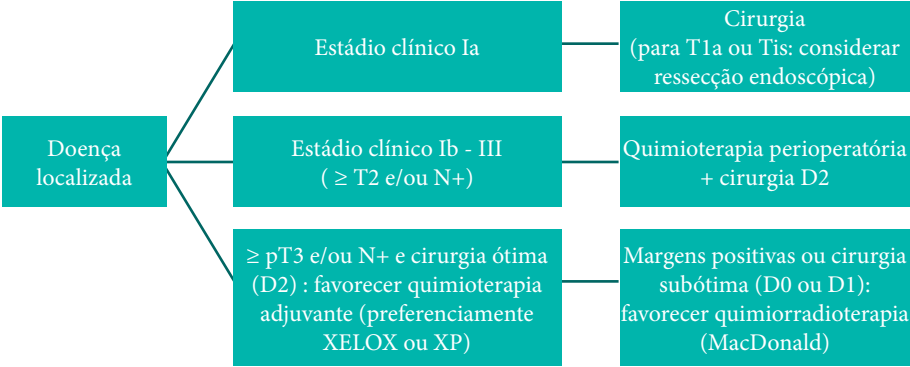
Quimiorradioterapia adjuvante (QTRT)

A QTRT adjuvante permanece sendo um tema controverso. O entendimento sobre o alto risco de recorrência local em pacientes com doença ressecada (sobretudo em pacientes com cirurgia R1/R2 ou linfadenectomia D0 ou D1) motivou a busca por tratamentos que aumentassem o controle locorregional.

Um dos principais ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliou QTRT adjuvante em comparação a cirurgia apenas (INT 0116), publicado por MacDonald *et al*, avaliou o tratamento composto por um ciclo de 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorin (LV) isolados, seguido de QTRT concomitante e finalizado por mais dois ciclos de quimioterapia apenas. Após seguimento de três anos, melhores desfechos foram encontrados no braço de pacientes tratados com QTRT, como SLD (48% *versus* 31%) e SG (50% *versus* 41%), às custas de maior toxicidade. Apesar do benefício ter se mantido após *follow-up* de dez anos, crítica se faz ao fato de apenas 10% dos pacientes incluídos no estudo terem recebido tratamento cirúrgico adequado, o que pode ter contribuído significativamente para os piores desfechos encontrados no grupo submetido à cirurgia apenas. Na prática clínica, esse esquema de tratamento tem sido reservado para pacientes com cirurgias R1/R2 ou com poucos linfonodos ressecados^{34,35}.

Com similar relevância, o estudo ARTIST comparou QTRT adjuvante com quimioterapia adjuvante em pacientes com tumor gástrico submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2. Nele, comparou-se seis ciclos de quimioterapia adjuvante com capecitabina e cisplatina *versus* dois ciclos de quimioterapia com as mesmas drogas, seguida de radioterapia em concomitância com capecitabina e mais dois ciclos de quimioterapia com capecitabina e cisplatina após. Não houve diferença estatística na sobrevida livre de progressão (SLP) entre os dois braços. Entretanto, na análise de subgrupos, pacientes com linfonodos positivos tratados com QTRT adjuvante obtiveram melhores desfechos (SLP de 77,5% *versus* 72,3% em três anos de seguimento)³⁶. Já o ARTIST II avaliou a adição da RT adjuvante à QT em indivíduos com ressecção tipo D2 e N+, além de também comparar QT adjuvante com S-1 *versus* S-1 associado à oxaliplatina, mostrando que a RT não traz adição de benefício em relação a S-1 combinado a oxaliplatina e que ambas as estratégias são superiores ao uso de S-1 isolado³⁷ (figura 2).

Figura 2. Sugestão de fluxograma para tratamento da doença localizada



Seguimento

O papel do seguimento dos pacientes com câncer gástrico submetidos a tratamento curativo permanece incerto, uma vez que parece não ter impacto na sobrevida de pacientes com recorrência de doença. De maneira geral, as principais diretrizes sugerem acompanhamento clínico e laboratorial a cada três a seis meses nos primeiros dois anos e a cada seis a 12 meses até o quinto ano de seguimento^{14,38}. Até o momento, não existe uma padronização sobre indicação ou periodicidade de realização de exames de imagem para esses pacientes. Portanto, sua solicitação deve ser individualizada. É recomendada a administração de vitamina B12 intramuscular para pacientes submetidos a gastrectomia total¹⁶.

Tratamento da doença avançada

Múltiplas opções, que vão desde cirurgias paliativas, procedimentos endoscópicos, radioterapia, quimioterapia e/ou imunoterapia, podem ser empregadas. Vale lembrar que o objetivo do tratamento da doença avançada é paliar sintomas, postergar a deterioração clínica e prolongar o tempo de vida, que, ainda hoje, não costuma ultrapassar uma SG mediana de 12 meses. Para que esse objetivo seja atingido, uma discussão precoce sobre os objetivos das terapias e a associação de cuidados paliativos, suportes psicológico e nutricional podem ajudar o paciente a viver mais e melhor³⁹.

Uma metanálise comparando quimioterapia *versus* suporte clínico comprovou benefício em SG e qualidade de vida para pacientes tratados com poliquimioterapia⁴⁰. Inúmeros estudos foram realizados em busca do melhor esquema de tratamento para esse contexto. Esquemas duplos de quimioterapia, baseados na associação de fluoropirimidina e platina, se consolidaram como a escolha dos principais consensos de tratamento de câncer gástrico. Idealmente antes do início

do tratamento com terapia sistêmica, um perfil molecular mínimo composto pela análise de alguns biomarcadores se faz necessário para a escolha do protocolo mais adequado. São eles: PD-L1, proteínas do sistema de reparo de DNA (MMR) e HER-2. Todos eles podem ser realizados por imuno-histoquímica.

Tratamento de primeira linha

O esquema de quimioterapia paliativa habitualmente é composto da combinação de uma fluoropirimidina (5-FU ou capecitabina) com uma platina (cisplatina ou oxaliplatina). Pensava-se que a adição de uma terceira droga pudesse trazer melhores desfechos, entretanto diversos trabalhos demonstram benefícios modestos às custas de maior toxicidade. Publicado em 2022, um estudo de fase III avaliando mais de 400 pacientes no cenário metastático comparou diretamente CAPOX a EOX e não demonstrou ganhos em SLP ou SG⁴¹. Baseado no estudo de não inferioridade REAL-2, concluiu-se que capecitabina e oxaliplatina são tão efetivas quanto 5-FU e cisplatina, respectivamente, recaindo a escolha da melhor combinação sobre o perfil de toxicidade de cada droga⁴².

Até o momento, não há evidência que suporte os esquemas triplos (três drogas quimioterápicas citotóxicas) como primeira escolha no cenário metastático e sua prescrição deve ser individualizada, uma vez que, apesar de apresentarem maiores taxas de resposta, resultam em maior toxicidade, sem ganho estabelecido em sobrevida.

HER-2 hiperexpresso

Para os pacientes que apresentam hiperexpressão de HER-2, o uso de trastuzumabe foi consolidado no estudo de fase III ToGA. O trabalho randomizou pacientes para receberem cisplatina associada a 5-FU ou capecitabina, com ou sem trastuzumabe. A taxa de resposta foi maior nos pacientes que receberam trastuzumabe (47% *versus* 35%), bem como SG (13,8 meses *versus* 11,1 meses). Desde a apresentação desse estudo, trastuzumabe associado à quimioterapia se tornou o tratamento padrão de primeira linha para pacientes HER-2 3+ (por imuno-histoquímica) ou FISH positivo.

Estudo similar avaliou o uso de trastuzumabe em associação ao esquema CAPOX, também com resultado positivo, consolidando assim também essa combinação⁴³. Embora ainda não aprovada para utilização no Brasil, a associação de pembrolizumabe ao esquema de trastuzumabe com quimioterapia pode ser uma alternativa após os resultados preliminares do estudo KEYNOTE-811, que demonstrou 70% dos pacientes livres de progressão após seis meses.

Imunoterapia com drogas anti-PD-1 e anti-PD-L1

A utilização de inibidores de *checkpoint* anti-PD-1, como pembrolizumabe e nivolumabe, pode ser uma opção no tratamento de primeira linha de pacientes selecionados com câncer esofagogástrico metastático. O CHECKMATE-649

comparou o uso de quimioterapia isolada (CAPOX/FOLFOX) ou em associação ao nivolumabe e evidenciou ganho de SG (14,4 meses *versus* 11,1 meses), SLP (7,7 meses *versus* 6 meses), taxa de resposta (60% *versus* 45%) e duração de reposta (9,5 meses *versus* 7 meses) a favor da associação⁴⁴. Nesse estudo, os resultados foram mais marcados nos pacientes com PD-L1 alto (CPS $\geq$ 5), sendo esse grupo muito provavelmente o responsável por melhorar os resultados da população total do estudo⁴⁵.

A associação de nivolumabe à quimioterapia em primeira linha foi aprovada em nosso país em maio de 2021, independentemente do status do PD-L1. Cabe destacar que, embora haja essa aprovação ampla, a maior parte dos especialistas tem utilizado como ponto de corte o CPS $\geq$ 5 para indicar a combinação de quimioterapia com nivolumabe em primeira linha. Com resultados também positivos, o estudo KEYNOTE-590 levou à aprovação da associação de pembrolizumabe e quimioterapia em primeira linha paliativa no Brasil. A indicação em adenocarcinomas de esôfago e JEG, entretanto, fica restrita aos pacientes com expressão de CPS $\geq$ 10⁴⁶.

Outros agentes

Esquemas baseados em irinotecano também possuem aplicação em primeira linha paliativa, sobretudo em pacientes que recaem logo após tratamento perioperatório ou adjuvante contendo platina. O uso do esquema FOLFIRI é suportado por um estudo de fase III, que o comparou com ECX e demonstrou resultados estatisticamente equivalentes com ambos os esquemas (SG de 9,5 meses com FOLFIRI *versus* 9,7 meses com ECX)⁴⁷.

A incorporação de um taxano ao tratamento de primeira linha do câncer esofagogastrico foi avaliada no estudo v325, que comparou cisplatina e 5-FU associado ou não com docetaxel (DCF). O protocolo DCF foi superior, com maior taxa de resposta (37% *versus* 25%), tempo para progressão (5,6 meses *versus* 3,7 meses) e sobrevida em 2 anos (18% *versus* 9%), porém às custas de maior toxicidade gastrointestinal e hematológica, exigindo inclusive suporte com fator de crescimento de células hematopoiéticas⁴⁸. O esquema FLOT também foi avaliado no cenário metastático em estudo de fase II e se mostrou uma alternativa eficaz, sobretudo para pacientes com necessidade de maiores taxas de resposta⁴⁹.

Tratamento de segunda ou demais linhas

Inúmeros estudos mostraram eficácia de quimioterápicos citotóxicos em segunda linha em monoterapia, tais como irinotecano, docetaxel e paclitaxel. Cabe menção ao anticorpo monoclonal ramucirumabe, o qual também se mostrou eficaz na segunda linha. Sua aprovação se baseou em dois estudos de fase III. O

primeiro deles, REGARD, avaliou o uso de ramucirumabe em monoterapia a cada duas semanas *versus* suporte clínico, demonstrando benefício discreto em SG com 5,2 meses *versus* 3,8 meses. Houve ainda maior SLP favorecendo ramucirumabe, sem aumento significativo de toxicidade⁵⁰.

Já o estudo RAINBOW avaliou o uso de paclitaxel semanal associado ou não ao ramucirumabe. A combinação apresentou superioridade para taxa de resposta (28% *versus* 16%), SLP mediana de 4,4 meses *versus* 2,9 meses e SG mediana de 9,6 meses *versus* 7,4 meses⁵¹. Em terceira ou mais linhas, é também possível prescrever trifluridina-tipiracila (TAS-102), droga oral que mostrou ganho de SG em relação ao placebo em câncer gástrico avançado.

Inúmeros outros estudos com diferentes moléculas falharam ao tentar demonstrar a eficácia da manutenção de bloqueio HER-2 em pacientes previamente expostos a trastuzumabe em primeira linha⁵²⁻⁵⁴. Exceção se faz ao trastuzumabe-deruxtecano, avaliado no estudo de fase II DESTINY-Gastric01, cuja apresentação culminou na aprovação acelerada de seu uso em diferentes países. Essa droga demonstrou superioridade em relação à quimioterapia na segunda linha em taxa de resposta objetiva (51% *versus* 14%) e SG (12,5 meses *versus* 8,4 meses)⁵⁵. A droga ainda não está aprovada para uso em câncer gástrico em nosso país.

Em pacientes com perda de expressão de alguma proteína do sistema de reparo (dMMR) pesquisada por imuno-histoquímica ou aqueles com instabilidade de microssatélites (MSI-H) também podem se beneficiar de imunoterapia. No Brasil, existe aprovação do pembrolizumabe para pacientes com câncer gástrico dMMR ou MSI-H que progrediram após uma linha de tratamento com quimioterapia. Esses dados vêm do KEYNOTE-158, o qual contou com 51 pacientes na coorte de neoplasia gástrica, atingindo taxa de resposta de 37% e cerca de 80% das respostas mantidas após 36 meses⁵⁶.

Por fim, disponível em terceira linha para pacientes com CPS > 1 e que não receberam imunoterapia inicialmente, o pembrolizumabe teve sua eficácia demonstrada em diferentes estudos nesse cenário. O KEYNOTE-059 demonstrou taxa de resposta de 15%, com mediana de duração de resposta de aproximadamente 16 meses em pacientes PD-L1 positivos tratados previamente com pelo menos duas linhas de tratamento^{22,56,57}. Recentemente, essa aprovação foi retirada pela própria companhia nos Estados Unidos, mas permanece no Brasil.

O larotrectinibe obteve aprovação em indicação agnóstica para tumores sólidos com presença de fusão no gene NTRK ao demonstrar elevadas taxas de resposta (75%) e prolongada duração de resposta (SLP em um ano de 55%). Ainda que extremamente rara em tumores gastroesofágicos, a pesquisa de tal fusão é sempre recomendada em doença avançada.

Referências

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015;51(9):1164-87.
2. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.
3. Martel C, Georges D, Bray F et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.
4. 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(4):633-49.
5. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74.
6. Blair VR, McLeod M, Carneiro F et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-e397.
7. Kamangar F, Cheng C, Abnet CC et al. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1920-8.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
10. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD009944.
11. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radio Graphics*. 2006;26(1):143-56.
12. Ikoma N, Blum M, Chiang YJ et al. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4332-7.
13. Carlotto JRM, Carlotto FM, Vesco Neto MD et al. Laparoscopia e lavado peritoneal no pré-operatório do adenocarcinoma gástrico: podemos modificar a conduta? *Rev Colégio Bras Cir*. 2019;46(6):e20192314.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric cancer – version 2.2024. 29 mai 2024. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf>.
15. Kodama I, Koufuiji K, Kawabata S et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg*. 1995;80(1):45-8.
16. European Society for Medical Oncology (ESMO). Gastric cancer treatment recommendations. 4 nov 2019. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/clinical-practice-guideline-gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2>.
17. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
18. Gómez-Martin C, Garraalda E, Echarrí MJ et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):751-7.
19. Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
20. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1523-9.
21. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
22. Muro K, Chung HC, Shankaran V et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-26.
23. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10142):123-33.
24. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005;23(20):4490-8.
25. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al; Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg*. 1999;230(2):170-8.

26. McCulloch P, Nita ME, Kazi H et al. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001964.
27. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10184):1948-57.
28. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697-708.
29. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
30. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD008415.
31. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group; Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729-37.
32. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9813):315-21.
33. Noh SH, Park SR, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-96.
34. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
35. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-33.
36. Park SH, Sohn TS, Lee J et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3130-6.
37. Park SH, Zang DY, Han B et al. ARTIST 2: interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl.15):4001.
38. Peixoto RD, Rocha-Filho DR, Weschenfelder RF et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1126.
39. Lu Z, Fang Y, Liu C et al. Early interdisciplinary supportive care in patients with previously untreated metastatic esophagogastric cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):748-56.
40. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD004064.
41. Zhu XD, Huang MZ, Wang YS et al. XELOX doublet regimen versus EOX triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: an open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase III trial (EXELOX). *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(4):314-26.
42. Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2009;20(9):1529-34.
43. Ryu MH, Yoo C, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):482-8.
44. Moehler M, Shitara K, Garrido M et al. LBA6_PR nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol*. 2020;31:S1191.
45. Boku N, Ryu MH, Kato K et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol*. 2019;30(2):250-8.
46. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-71.
47. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520-6.

48. van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S 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 V325 study group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7.
49. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882-7.
50. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9911):31-9.
51. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
52. Satoh T, Xu RH, Chung HC et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN – a randomized, phase III study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039-49.
53. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640-53.
54. Makiyama A, Sagara K, Kawada J et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT). *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl.15):4011.
55. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-30.
56. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
57. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013.