A QUIMIORRADIOTERAPIA ADJUVANTES APÓS GASTRECTOMIA SUBTOTAL E TOTAL COM LINFADENECTOMIA D2 AUMENTAM A SOBREVIDA NO CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO?

Adjuvant chemoradiotherapy after subtotal or total gastrectomy and D2 lymphadenectomy increases survival in advanced gastric cancer?

Nelson Adami Andreollo, Eric Drizlionoks, Valdir Tercioli-Júnior, João de Souza Coelho-Neto, José Antonio Possato Ferrer, José Barreto Campello Carvalheira, Luiz Roberto Lopes

ABSTRACT - Background: The treatment of advanced gastric cancer with curative intent is essentially surgical and chemoradiotherapy is indicated as neo or adjuvant to control the disease and prolong survival. Aim: To assess the survival of patients undergoing subtotal or total gastrectomy with D2 lymphadenectomy followed by adjuvant chemoradiotherapy. Methods: Were retrospectively analyzed 87 gastrectomized patients with advanced gastric adenocarcinoma, considered stages IB to IIIC and submitted to adjuvant chemoradiotherapy (protocol INT 0116). Tumors of the esophagogastric junction, with peritoneal implants, distant metastases, and those that had a compromised surgical margin or early death after surgery were excluded. They were separated according to the extent of the gastrectomy and analyzed for tumor site and histopathology, lymph node invasion, staging, morbidity and survival. Results: The total number of patients who successfully completed the adjuvant treatment was 45 (51.7%). Those who started treatment and discontinued due to toxicity, tumor-related worsening, or loss of follow-up were 10 (11.5%) and reported as incomplete adjuvant. The number of patients who refused or did not start adjuvant treatment was 33 (48.3%). Subtotal gastrectomy was indicated in 60 (68.9%) and total in 27 (31.1%) and this had a shorter survival. A medial of 30,8 recapitualed the number of lymph nodes. Conclusions: Adjuvant chemoradiotherapy presents survival gain for T4b patients undergoing surgical treatment with curative intent.

RESUMO – Racional: O tratamento do câncer gástrico avançado com intenção curativa é essencialmente cirúrgico e a quimiorradioterapia está indicada como neo ou adjuvância para controlar a doença e prolongar a sobrevida. Objetivos: Avaliar a sobrevida dos doentes submetidos à gastrectomia subtotal ou total com linfadenectomia D2 seguidos de quimiorradioterapia adjuvante. Métodos: Foram analisados retrospectivamente 87 gastrectomizados portadores de adenocarcinoma gástrico avançado considerando estádios IB até IIIC e submetidos à quimiorradioterapia adjuvante (protocolo INT 0116). Foram excluídos os tumores da transição esofagogastrica, com implantes peritoneais, metástases à distância e os que após a operação apresentaram margem cirúrgica comprometida ou óbito precoce. Foram separados quanto à extensão da gastrectomia e analisados em relação ao local e histopatologia do tumor, invasão linfonodal, estadiamento, morbidade e sobrevida. Resultados: O número de doentes que conseguiram completar o esquema adjuvante na sua totalidade foi de 45 (51,7%). Os que iniciaram o tratamento e interromperam por toxicidade, piora relacionada ao tumor, ou perda de seguimento foram 10 (11,5%) e relacionados como adjuvância incompleta. O número de doentes que recusou ou não iniciou o tratamento adjuvante foi de 33 (48,3%). A gastrectomia subtotal foi indicada em 60 (68,9%) e a total em 27 (31,1%) e esta apresentou menor sobrevida. A média de linfonodos recapturados foi de 30,8. O estadiamento e o número de linfonodos acometidos foram preditores de pior sobrevida e quanto mais avançado foi o tumor. Os pacientes submetidos à terapia adjuvante com quimiorradioterapia completa mostraram sobrevida maior quando comparados àquelas que a fizeram de forma incompleta ou submetidos à operação exclusiva. Por outro lado, comparando-se os doentes estádios T4b (IIIb + IIIC) que tiveram adjuvância completa com os submetidos à operação exclusiva ou que não completaram a adjuvância, houve significativa diferença na sobrevida. Conclusão: A quimiorradioterapia adjuvante apresenta ganho de sobrevida para doentes em estádio T4b submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa.
INTRODUÇÃO

Apesar do declínio da incidência no resto do mundo, o câncer de estômago aparece em terceiro lugar na incidência entre homens e em quinto entre as mulheres no Brasil. Devido à agressividade da doença e os sintomas semelhantes ao gastrite, a maioria já se apresenta com tumores avançados na ocasião do diagnóstico, proporcionando taxas de sobrevida baixas.\(^{7,12,3,14}\)

O tratamento com intenção curativa mais efetivo para o câncer gástrico é o cirúrgico.\(^{21}\) Devido às altas taxas de recorrência e prognóstico reservado, no último 30 anos tem havido grande empenho por parte da comunidade médica para o desenvolvimento de terapias oncológicas efetivas - como quimioterapia e radioterapia, neo-adjuvantes ou adjuvantes - no sentido de melhorar o prognóstico e a sobrevida em longo prazo. Portanto, o tratamento desse tumor deve ser multidisciplinar e individualizado.\(^{6,15,19,36,40}\)

O tratamento cirúrgico, na maioria das vezes, é a primeira opção, e mesmo quando durante a operação não existe evidência de doença residual, na maioria dos casos há necessidade da complementação com alguma modalidade terapêutica adjuvante.\(^{8}\) A invasão linfonodal, tipo histológico, lavado peritoneal positivo e local dos tumores são alguns dos importantes fatores prognósticos de sobrevida.\(^{11}\)

Em 2001 foi publicado o ensaio clínico Intergroup-0116 (INT 0116), também conhecido como protocolo de MacDonald, que comparou dois grupos de doentes randomizados, tratamento cirúrgico seguido de quimioradioterapia pós-operatória vs. tratamento cirúrgico exclusivo. A quimioterapia preconizada foi utilizando 5-fluorouracil, leucovorin e a radioterapia foi indicada na dose total de 4500 cGy.\(^{1}\) O esquema adjuvante mostrou resultados favoráveis e foi rapidamente incorporado como tratamento do câncer gástrico nos Estados Unidos e outros países do ocidente e oriente.\(^{17,20,21,30,41}\) Entretanto, apenas 10% dos pacientes realizaram linfadenectomia D2.\(^{21}\) Assim, a literatura carece de estudos que avaliem o protocolo de MacDonald et al.\(^{21}\) na população de doentes submetidos à linfadenectomia D2, habitualmente empregado por alguns serviços de oncologia na população brasileira.

O objetivo desse estudo foi analisar retrospectivamente a morbimortalidade e a sobrevida dos portadores de câncer gástrico submetidos à gastrectomia subtotal ou total com linfadenectomia D2 e que realizaram a terapia adjuvante.

MÉTODOS

Foram selecionados prontuários de pacientes com diagnóstico prévio de adenocarcinoma gástrico avançado (não da cárdia) submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa, tratados e seguidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil, entre janeiro de 2002 a agosto de 2013 e que utilizaram o protocolo de MacDonald et al.\(^{21}\) no pós-operatório.

O tratamento oncológico adjuvante foi iniciado em média 45 dias após o tratamento cirúrgico e consistiu em 425 mg/m\(^2\) de 5-fluorouracil associado a 20 mg/m\(^2\) de leucovorin por cinco dias, seguido de radioterapia 180 cGy/dia por cinco dias durante cinco semanas. O período de radioterapia foi realizado entre o terceiro e o quarto ciclo da quimioterapia. A dose de 5-fluorouracil foi modificada para 400 mg/m\(^2\) e aplicada nos primeiros quatro dias e últimos três dias de radioterapia.

Foram identificados 127 casos com estádio IB até IICC (TNM).\(^{8,11}\) No entanto, foram excluídos os que apresentavam margem de ressecção comprometida (n=15, 11,8%), metástases à distância (n=12, 9,4%), implantes peritoneais (n=8, 6,2%) e aqueles com óbito até 30 dias (n=5, 3,9%). O número final incluído nesta casuística foi de 87.

Além da análise de morbidade e mortalidade, foram também obtidas informações sobre perfil epidemiológico (idade e gênero), localização e histopatologia do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos, invasão angiolinfática e perineural, e tipo de procedimento realizado.

Análise estatística

Foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas. No estudo dos fatores relacionados à sobrevida foi utilizada a análise de regressão de Cox. Para análise de sobrevida foram construídas as curvas de Kaplan-Meier. O nível de significância adotado foi de 5%. Para análise estatística foram utilizados os seguintes programas computacionais: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

RESULTADOS

Os resultados estão resumidos nas Tabelas 1 e 2. Dependendo do local do tumor, foram realizadas a gastrectomia subtotal (n=60, 68,9%) ou total (n=27, 31,1%), e linfadenectomia a D2, seguindo protocolo da Associação Japonesa de Câncer Gástrico.\(^{16,19}\) A localização tumoral predominante foi o antro (n=41, 47,1%) o que favoreceu a preferência pela ressecção subtotal. A média de linfonodos ressecados foi de 30,8 por doente, e foi considerada adequada.\(^{18,15}\) Todos foram operados na mesma instituição pela mesma equipe de cirurgiões.

A maioria estava com tumores no estágio mais avançado da doença - IIA (n=17, 19,5%), IIB (n=20, 22,9%) e IIIC (n=23, 26,4%) - totalizando 68,9% da casuística, refletindo o diagnóstico tardio. O tipo histopatológico mais frequente foi o adenocarcinoma moderadamente diferenciado (46%). Além disso, 32,1% apresentaram tanto invasão angiolinfática como perineural (Tabela 2). A Figura 1 mostra a sobrevida global dos 87 doentes analisados.

TABELA 1 – Gênero, faixa etária, procedimentos realizados, localização do tumor e complicações pós-operatórias (n=87)

| Gênero      | n    |
|-------------|------|
| Masculino   | 54 (62,0%) |
| Feminino    | 33 (37,9%) |

| Faixa etária (anos) | n    |
|---------------------|------|
| < 40                | 7 (8,0%)  |
| 41 - 50             | 14 (16,1%) |
| 51 - 60             | 17 (19,5%) |
| 61 - 70             | 29 (33,3%) |
| 71 - 80             | 18 (20,6%) |
| > 81                | 2 (2,2%)  |

| Procedimentos          | n    |
|------------------------|------|
| Gastrectomia subtotal + linfadenectomia D2 | 60 (68,9%) |
| Gastrectomia total + linfadenectomia D2    | 27 (31,1%) |

| Localização do tumor | n    |
|----------------------|------|
| Antro                | 45 (51,7%) |
| Corpo                | 21 (24,1%) |
| Antro e corpo        | 14 (16,1%) |
| Fundo                | 4 (4,7%)  |
| Fundo e corpo        | 3 (3,4%)  |

| Complicações pós-operatórias | n    |
|------------------------------|------|
| Obstrução intestinal         | 8 (9,1%)  |
| Fistulas                     | 5 (5,7%)  |
| Trombose                     | 3 (3,4%)  |
| Abscesso intra-abdominal     | 2 (2,2%)  |
| Hernia incisional            | 2 (2,2%)  |
| Cardiopulmonares             | 2 (2,2%)  |
| Hemorragia                   | 1 (1,1%)  |
TABELA 2 – Estadiamento, sobrevida, achados histopatológico, tipos histopatológicos, recidiva tumoral e seguimento relacionado ao tratamento pós-operatório (n=87)

| Estadiamento (*) | n | Adjuvância completa | Adjuvância incompleta | Operação exclusiva |
|-----------------|---|---------------------|----------------------|-------------------|
| IB              | 7 (8,0%) | 2 | 0 | 5 |
| IIA             | 6 (6,8%) | 4 | 0 | 2 |
| IIB             | 14 (16,0%) | 5 | 3 | 6 |
| IIIA            | 17 (19,5%) | 8 | 2 | 7 |
| IIIB            | 20 (22,9%) | 12 | 3 | 5 |
| IIIC            | 23 (26,4%) | 13 | 2 | 8 |
| Total           | 87 (100%) | 43 (49,4%) | 10 (11,5%) | 34 (39,1%) |

Sobrevida (meses)

- IB: 34,3
- IIA: 38,9
- IIB: 21,4
- IIIC: 30,1

Achados histopatológicos

| Angiolvereadivo positivo | n |
|------------------------|---|
| 49 (56,3%)            | 30 |
| 11 (12,6%)            |  |

| Angiolvereadivo negativo | n |
|------------------------|---|
| 38 (43,6%)            | 13 |
| 2 (2,4%)              |  |

| Perineural positivo | n |
|--------------------|---|
| 36 (41,3%)         | 20 |
| 13 (14,9%)         |  |

| Perineural negativo | n |
|--------------------|---|
| 51 (58,6%)         | 23 |
| 7 (8,0%)           |  |

| Ambos positivos | n |
|----------------|---|
| 28 (32,2%) | 18 |
| 2 (2,4%)  |  |

| Ambos negativos | n |
|----------------|---|
| 30 (34,4%)  | 11 |
| 1 (1,2%)   |  |

Tipo histopatológico

| Bem diferenciado | n |
|------------------|---|
| 5 (5,7%)        | 4 |

| Moderadamente diferenciado | n |
|-----------------------------|---|
| 40 (46%) | 15 |

| Pobre diferenciado | n |
|-------------------|---|
| 28 (32,2%) | 18 |

| Indiferenciado | n |
|----------------|---|
| 14 (16,1%) | 6 |

Total

| n |
|---|
| 87 (100%) |

(*) 7ª Classificação TNM3

O risco de óbito comparando a gastrectomia total com a subtotal foi estatisticamente significante (HR=3,36 IC 95%=1,77-6,40, p=0,0002, Figura 2). Por desfeito também ocorreu para aqueles com estadiamento avançado e maior acometimento linfonodal.

O número de doentes que conseguiu completar o esquema adjuvante na sua totalidade foi de 45 (51,7%). Os que iniciaram o esquema, mas interromperam por toxicidade, piora relacionada ao tumor, ou perda de seguimento foram 10 (11,5%), e foram considerados como adjuvância incompleta. O número de doentes que recusou ou não iniciou o tratamento adjuvante, foi de 33 (48,3%).

Os doentes submetidos à terapia adjuvante com quimiorradioterapia completa mostraram sobrevida maior pela curva de Kaplan-Meier quando comparados com aqueles que tomaram quimiorradioterapia incompleta ou submetidos à operação exclusiva; entretanto, o resultado não foi estatisticamente significativo (HR=2,09, IC 95%=1,09-4,02, p=0,071, Figura 3). Por outro lado, comparando-se os doentes estádios T4b (IIIB + IIIC) que tiveram adjuvância completa com os submetidos à operação exclusiva também T4b, houve diferença estatística significativa na sobrevida (p=0,004, Figura 4). O estudo do grupo que realizou adjuvância incompleta foi prejudicado pelo número reduzido de pacientes.

FIGURA 1 - Sobrevida geral (n=87)

O risco de óbito comparando a gastrectomia total com a subtotal foi estatisticamente significante (HR=3,36 IC 95%=1,77-6,40, p=0,0002, Figura 2). Por desfeito também ocorreu para aqueles com estadiamento avançado e maior acometimento linfonodal.

O número de doentes que conseguiu completar o esquema adjuvante na sua totalidade foi de 45 (51,7%). Os que iniciaram o esquema, mas interromperam por toxicidade, piora relacionada ao tumor, ou perda de seguimento foram 10 (11,5%), e foram considerados como adjuvância incompleta. O número de doentes que recusou ou não iniciou o tratamento adjuvante, foi de 33 (48,3%).

Os doentes submetidos à terapia adjuvante com quimiorradioterapia completa mostraram sobrevida maior pela curva de Kaplan-Meier quando comparados com aqueles que tomaram quimiorradioterapia incompleta ou submetidos à operação exclusiva; entretanto, o resultado não foi estatisticamente significativo (HR=2,09, IC 95%=1,09-4,02, p=0,071, Figura 3). Por outro lado, comparando-se os doentes estádios T4b (IIIB + IIIC) que tiveram adjuvância completa com os submetidos à operação exclusiva também T4b, houve diferença estatística significativa na sobrevida (p=0,004, Figura 4). O estudo do grupo que realizou adjuvância incompleta foi prejudicado pelo número reduzido de pacientes.

FIGURA 2 - Sobrevida dos casos submetidos à gastrectomia subtotal (n=60) vs. gastrectomia total (n=27)

Sim: média=73,26; mediana=86; DP=8,46. Não: média=38,58; mediana=24; DP=5,67

FIGURA 3 - Sobrevida dos três grupos estudados: tratamento adjuvante completo (n=43), tratamento adjuvante incompleto (n=10) e somente tratamento cirúrgico (n=34)

Sim: média=63,59; mediana=60. Não: média=31,73; mediana=17. Geral: média=54,63; mediana=35

FIGURA 4 - Sobrevida comparada dos doentes estádio T4b (IIIB + IIIC) submetidos à adjuvância vs. operação exclusiva (p=0,004)
Após o término do tratamento adjuvante, os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente com consultas frequentes. Após dois anos as visitas eram semestrais. Todos realizaram seguimento clínico com a realização de ultrassonografia de abdome, endoscopia digestiva alta e tomografia computadorizada de abdome, pelve e tórax11. O principal local de recidiva foi o peritônio (n=12, 13,7%) e figado (n=10, 11,4%). A presença de recorrência tumoral foi preditora de piora na sobrevida (HR=2,28, IC 95% =1,08–4,81, p=0,029). Comparando o estadamento III com os estadamentos IIB + IIA, verificou-se que o estadamento III mostrou sobrevida estatisticamente menor (HR=2,49 IC 95% =1,1163–5,339, p=0,018). O número de linfonodos acometidos, também foi preditor de mau prognóstico (HR=1,174, IC 95% =0,465–2,956, p=0,028) nos casos estádio III. As demais comparações não mostraram diferença estatisticamente significante.

**DISCUSSÃO**

As estatísticas da Globocan mostraram que o câncer gástrico continua sendo importante em todo o mundo e responsável por mais de 1.000.000 de novos casos em 2018 e 783.000 mortes estimadas (o que equivale a 1 em cada 12 mortes globalmente). Tornou-se o quinto mais frequentemente diagnosticado e a terceira principal causa de morte por câncer. O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma. Entre os homens, é o tumor mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer em vários países da Ásia Ocidental6.

A ressecção cirúrgica, seguida da linfadenectomia adequada e análise detalhada dos linfonodos ressecados, continua a ser o melhor chance de controle da doença e de cura nos casos precisos. Apesar das melhorias nas técnicas cirúrgicas e da linfadenectomia mais extensa, 40-60% dos pacientes apresentam recidiva da doença entre 2-5 anos. Portanto, mesmo praticando-se ressecção cirúrgica R0, há melhora com a adição da quimioterapia e radioterapia, necessárias e indispensáveis para aumento da sobrevida14,11.

Recentemente, a terapia de conversão surgiu como alternativa, prolongando a sobrevida em doentes com doença neoplásica avançada. Consiste na administração de tratamentos oncológicos seguidos de tratamento cirúrgico em pacientes em estágio IV. É opção para tratar lesões irressecáveis ou não ressecáveis em doentes com metástase linfonodal distante e mesmo com doença metastática ou disseminação peritoneal32.

Apesar de grandes debates nos últimos 30 anos em relação sobre qual seria a melhor técnica cirúrgica e extensão da linfadenectomia, é atualmente aceito que a ressecção a D2 é a que traz melhores resultados em longo prazo em relação à sobrevida e recorrência do tumor. A maioria dos grandes ensaios clínicos recentes realiza a linfadenectomia a D2 como base da operação com intenção curativa27,28. É também consenso que a presença de margens microscópicamente acometidas é fator independente de prognóstico30.

Os tratamentos oncológicos, neoadjuvante, perioperatorio ou adjuvante variam consideravelmente e os especialistas empregam vários esquemas, para controle efetivo da doença. Atualmente não há consenso sobre qual é o mais adequado, tendo em vista que os estudos realizados foram delineados de maneira heterogênea, com diferentes esquemas de diferentes drogas e doses, incluindo quimioterapia somente ou em associação com a radioterapia15,16,26,40.

Os estudos mais importantes incluindo tratamento quimioterápico neoadjuvante seguidos de procedimento cirúrgico, bem controlados e com longo seguimento foram MAGIC10, FFCD 970342 e FLOT-4.1 Interessante que a maioria dos estudos de tratamento quimioterápico adjuvante exclusivo são de origem asiática e incluem ACTS- GC16, CLASSIC14, SAMIT33 e ITACA-S11. Para reduzir a probabilidade de recorrência local do câncer gástrico ressecado, além da quimioterapia adjuvante, têm sido investigados tanto nos contextos neoadjuvantes quanto adjuvantes, os tratamentos locais empregando a radioterapia. Assim, os estudos que melhor avaliaram esse tratamento foram INT 0116, ARTIST26, POET15 e CROSS16. O estudo INT 0116 consagrou o tratamento pós-operatori com quimioradioterapia utilizando 5-fluorouracil, leucovorin e a dose total de 4500 cGy e procurou mostrar o benefício do esquema para pacientes que se enquadravam do estágio T2N0 em diante, que segundo a classificação da época, incluiu tumores que envolviam a subserosa e muscular própria, respectivamente (classificados como T3 e T2 na classificação atual TNM 2010). Este estudo demonstrou taxa de sobrevida de três anos de 50% no grupo que recebeu quimioradioterapia vs. 41% no tratado com operação exclusiva (p=0,005), e taxa de sobrevida livre de progressão de 48% no grupo que recebeu quimioradioterapia vs. 31% no tratado com operação exclusiva (p<0,001)22. Smalley et al.23 em 2012 também demonstraram que o benefício da associação da quimioradioterapia permaneceu após 10 anos de seguimento pós-operatori e que os resultados permaneciam favoráveis em relação aos índices de mortalidade e recorrência tumoral. Nesta pesquisa foram selecionados e incluídos pacientes que partir do estágio T2N0 e a que fizeram quimioradioterapia ou tumores com qualquer envolvimento linfonodal, de maneira a fazer seleção semelhante ao do artigo original sem incluir tumores da transição esofagogástrica. Foram incluídos 87 pacientes com seguimento completo de cinco anos; entretanto, apenas 49,1% completaram todo o tratamento, 11,5% iniciaram o tratamento e interromperam sem finalizar por efeitos colaterais severos e 39,1% não iniciaram o esquema terapêutico por falta de condições clínicas. A análise estatística não conseguiu demonstrar benefício em relação ao ganho de sobrevida para os pacientes submetidos ao tratamento adjuvante completo, considerando todos os estádios, embora a curva de Kaplan-Meier deste grupo tenha demonstrado diferença na média de sobrevida ao comparar os pacientes que realizaram quimioadjuvância com os que não a realizaram (73,26 vs. 38,58 meses, respectivamente, Figura 3). É possível que com asustática maior o benefício da terapia adjuvante possa ser estatisticamente significante. Por outro lado, ao se comparar apenas os doentes estádios T4b (IIIB + IIC) que realizaram ou não o tratamento adjuvante, foi demonstrado ganho de sobrevida (Figura 4). Nosso resultados também mostraram ganho estaticisticamente significativo de sobrevida dos pacientes submetidos à gastrectomia subtotal quando comparados à total (Figura 2). Portanto, conforme já demonstrado na literatura, há importante aumento de morbidade quando comparados os resultados da gastrectomia total com a gastrectomia subtotal. Sempre que possível, é preferível a realização da ressecção gástrica subtotal, desde que as margens cirúrgicas sejam preservadas27.28.

Além disso, os doentes nos estádios I e II quando comparados ao estádio III, que não apresentaram recidiva tumoral no peritônio e figado quando comparados aos que tiveram esse tipo de recidiva, e os doentes no estádio III que não apresentaram linfonodos acometidos quando comparados aos que tiveram acometimento linfonodal, também tiveram ganho de sobreviva. As outras comparações não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes.

Uma das críticas relacionadas ao estudo de MacDonald et al.24 foi que apenas 10% dos pacientes (n=556) foram submetidos a a ressecção radical. Esse fato suscitou dúvidas em relação a real necessidade da radioterapia para aqueles submetidos à ressecção radical. Outro aspecto negativo é a sua toxicidade; a hematólogica pode atingir 54%, a gastrointestinal 33% e mortalidade relacionada ao tratamento 1%17. Estudos semelhantes, utilizando o mesmo protocolo de adjuvância registraram resultados satisfatórios. Kim et al.20 empregaram esse protocolo em 544 doentes com tratamento considerado curativo e linfadenectomia D2, concluindo que...
taxas de sobrevida em cinco anos foram consistentemente mais longas nos estádios II, IIIA, IIIB e IV do que no grupo de 446 doentes submetidos a quimiorradioterapia adjuvante. Além disso, a adjuvância empregada foi associada com aumentos na duração mediana da sobreviva livre de recidiva. Yaki et al.14 empregaram o mesmo protocolo em 36 doentes estádio T4b, concluindo que a mediana da sobreviva livre de doença foi de 37,4 meses e sobreviva global de 40,3 meses, sem nenhum óbito relacionado à toxicidade do tratamento. Montenegro et al.15 utilizaram o mesmo protocolo em 84 doentes com adenocarcinoma gástrico avançado submetidos à ressecção gástrica e linfadenectomia D2, concluindo que a média de sobreviva em três anos foi de 23,9%; entretanto, analisando os grupos por invasão linfonodal, constataram que no mesmo período a sobreviva em N1 foi de 100%, N2 de 51,9% e N3 de 16,3%. Concluíram que o protocolo de adjuvância utilizado reduziu o risco de morte e recidiva para três anos, principalmente em pacientes com linfonodos N1-N2 positivos submetidos à ressecção curativa e linfadenectomia D2; mas, a recorrência foi mais frequente em linfonodos N3 positivos e sugerem empregar novos protocolos de adjuvância nesse grupo para diminuir as taxas de recidiva. Peng et al.16 compararam dois grupos de doentes IIE submetidos à quimiorradioterapia (n=33) e apenas quimioterapia (n=57) de quimiorradioterapia proposto por MacDonald et al.29, e relataram sobrevida em seis meses de 63,27%. Dois grupos de doentes IIIC submetidos à ressecção curativa com linfadenectomia D2; mas, a recorrência foi mais frequente em linfonodos N3 positivos e sugerem empregar novos protocolos de adjuvância nesse grupo para diminuir as taxas de recidiva. Favacho et al.12 analisaram 27 doentes com câncer gástrico avançado estádio T4b, apenas submetidos ao tratamento cirúrgico sem terapia adjuvante e relataram sobreviva em seis meses de 63,27%.

Ao nosso entender, para melhor avaliação sobre a resposta do tratamento quimiorradioterapêutico adjuvante é importante eliminar fatores que possam modificar ou criar vieses prognósticos na casuística selecionada. As dosagens de biomarcadores como HER2, instabilidade microsatélite, e o vírus Epstein-Barr, a dosagem de PD-L1 e outros, poderão contribuir para abrir novos tratamentos os quais associados à quimiorradioterapia poderão contribuir para aumento de sobrevida8.

Portanto, deve ser enfatizado que o tratamento do câncer gástrico é obrigatoriamente multidisciplinar25, e a análise da sobreviva desta casuística sugere que o esquema de quimiorradioterapia proposto por MacDonald et al.12 apresenta benefícios para pacientes com doença avançada submetidos ao procedimento cirúrgico com intenção curativa e linfadenectomia D2. São necessários estudos adicionais com maior casuística para definir o real benefício da quimiorradioterapia adjuvante no tratamento do câncer gástrico avançado.

CONCLUSÃO

A quimiorradioterapia adjuvante apresenta ganho de sobrevida para doentes em estádio T4b submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa.
28. Pereira MA, Ramos MFKP, Pereira MA, Charruf AZ, Dias AR, Castria TB, Barchi LC, Ribeiro-Júnior U, Zilberstein B, Cecconeillo I. Conversion therapy for gastric cancer: expanding the treatment possibilities. Arq Bras Cir Dig. 2019;32(2):e1435.- doi: 10.1590/0102-672020190001e1435

29. Sasaki M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi N, Nishimoto A, Fuji M, Nokajima T, Dhaus Y. Five-year autonomies of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011;29(33):4387–4393.- doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908

30. SEER Cancer Statistics Review, 1973-2012 [database on the Internet]. National Cancer Institute. In 2015. Available from: [http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stash.html]

31. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundah SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Steemermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. 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.- doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136

32. Ramos MFKP, Pereira MA, Charruf AZ, Dias AR, Castria TB, Barchi LC, Ribeiro-Júnior U, Zilberstein B, Cecconeillo I. Conversion therapy for gastric cancer: expanding the treatment possibilities. Arq Bras Cir Dig. 2019;32(2):e1435.- doi: 10.1590/0102-672020190001e1435

33. Sasaki M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi N, Nishimoto A, Fuji M, Nokajima T, Dhaus Y. Five-year autonomies of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011;29(33):4387–4393.- doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908

34. SEER Cancer Statistics Review, 1973-2012 [database on the Internet]. National Cancer Institute. In 2015. Available from: [http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stash.html]

35. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundah SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Steemermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. 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.- doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136