

Terapia de conversão no câncer gástrico

Recentemente, a terapia de conversão surgiu como uma nova possibilidade de tratamento para pacientes com câncer gástrico (CG). **Ela consiste na administração de quimioterapia (QT) seguida de cirurgia, ainda com intenção curativa, em pacientes com CG estágio clínico (EC) IV. É também descrita como a combinação de QT de indução e cirurgia “adjuvante”.** Pode ser indicada para tratar lesões irresssecáveis ou marginalmente ressecáveis, pacientes com metástases linfonodais (LN) à distância ou mesmo aqueles com doença metastática ou disseminação peritoneal.

A terapia de conversão tem se destacado nos últimos anos, visto que o desenvolvimento e aprimoramento de esquemas quimioterápicos e a terapia-alvo baseada em marcadores moleculares têm melhorado dramaticamente as taxas de resposta. Assim, tornou-se cada vez mais comum para os cirurgiões reavaliarem pacientes inicialmente rotulados como não candidatos à ressecção curativa que apresentam uma doença completamente diferente após a QT paliativa/conversão inicial. Esse novo cenário deu à terapia de conversão grande destaque nas discussões atuais sobre o tratamento do CG.

A definição da terapia de conversão passa pela presença de um tumor irresssecável. Entretanto, é extremamente difícil definir o que é um tumor marginalmente ressecável ou até mesmo irresssecável e isso varia muito, mesmo entre os cirurgiões. Outra situação que pode ser englobada na terapia de conversão é a presença de LN acometidos fora do território de disseção da linfadenectomia D2 habitual. Tecnicamente, as metástases linfonodais para-aórticas não são irresssecáveis, mas também podem ser incluídos no grupo de conversão por serem considerados marginais do ponto de vista de cura.

Essas dificuldades foram em parte superadas com a proposta de Yoshida *et al.* para classificar os pacientes ECIV em 4 categorias. A divisão é baseada na presença de doença peritoneal, metástase sistêmica, metástase linfonodal e ressecabilidade do tumor (Figura 1).



Figura 1. Categorias de câncer gástrico ECIV propostas por Yoshida *et al*

Categorias de Câncer Gástrico estágio IV proposta por Yoshida

Categoria 1

Metástases potencialmente ressecáveis – inclui pacientes com metástase hepática única, citologia oncótica positiva (CY1) ou metástases para os LN para-aórticos nos níveis 16a2 e/ou 16b1. São definidos oncolologicamente como tumores ECIV, mas com metástases tecnicamente ressecáveis – sem a necessidade de qualquer regime de QT para a citorredução do tumor e sua metástase. Nesse grupo, os pacientes têm lesões que podem ser ressecáveis mesmo antes da administração de QT.

Categoria 2

Metástases marginalmente ressecáveis – inclui pacientes com mais de duas metástases hepáticas, metástase hepática maior que 5 cm localizada próxima à veia porta e/ou artéria hepática e metástases para LN em sítios distantes como estações para-aórticas 16a1 e/ou 16b2, cadeia mediastinal, fossas supraclavicular ou axilar. Metástases para outros órgãos distantes também podem ser incluídos nessa categoria (como exemplo, pulmão).

Categoria 3

Essa categoria inclui pacientes com doença peritoneal detectada em exames de estadiamento, laparoscopia diagnóstica ou durante a laparotomia. Não há metástases em outros órgãos. Quando os implantes peritoneais apresentam boa resposta à QT de conversão, o tumor primário e os implantes podem ser removidos totalmente. Nesses casos, a cirurgia é considerada por alguns autores como citorredutora pois a maioria dos pacientes irá recidivar no peritônio visto que a remoção completa da doença peritoneal é improvável.

Categoria 4

Pacientes com doença peritoneal macroscópica e metástases em outros órgãos. Dificilmente algum paciente desse grupo será candidato à terapia de conversão sendo a QT paliativa a modalidade de escolha na grande maioria dos casos. (Confira: [Partição gástrica para tratamento de tumores gástricos distais obstrutivos não ressecáveis](#))

O conhecimento de fatores prognósticos relacionados com o resultado é importante para seleção adequada dos pacientes que serão submetidos à terapia de conversão sem prejudicar o tratamento. A taxa de pacientes que completaram com sucesso a QT de conversão, e são operados, varia entre 26 e 32,4%. Entretanto, como a maioria dos estudos são retrospectivos existe um grande viés de seleção dessas populações.

Dentre os fatores, o de mais fácil avaliação e maior impacto na resposta à terapia e na sobrevida seria a presença de mais de um fator de incurabilidade: a presença de doença metastática em dois ou mais sítios. O estado geral do paciente (*performance status*) e à resposta à QT inicial são outros importantes fatores que impactam a sobrevida. O esquema de QT aplicado, incluída aí a via de administração (sistêmica e/ou intraperitoneal) também influencia os resultados.

Doença localmente avançada – Yoshida categorias 1 e 2

Os tumores das categorias 1 e 2 são provavelmente a indicação mais favorável para a terapia de conversão.

O estudo multicêntrico de fase II alemão FLOT 3 comparou três grupos de pacientes que foram inicialmente submetidos a quatro ciclos de QT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel).

- grupo A (n=51 pacientes) incluiu pacientes ressecáveis (QT neoadjuvante);
- grupo B (n=60) envolveu pacientes com doença oligometastática em sítio único (linfonodos retroperitoneais, fígado, pulmão, doença peritoneal localizada ou outros sítios);
- grupo C (n=127) contava com pacientes com doença metastática extensa.

A maior parte do grupo B incluiu a doença nodal retroperitoneal (27 dos 60 pacientes). Após a QT inicial, 96,1% dos pacientes do grupo A, 60% do grupo B e 11,8% do grupo C foram submetidos à ressecção cirúrgica. No grupo B, que representou a terapia de conversão, a cirurgia foi possível em 18 dos 27 pacientes com doença nodal extensa (66,7%), em seis dos 11 com metástase hepática (54,5%), em seis dos 10 com metástase pulmonar (60%) e em quatro de oito com outras metástases (50%). Nesse grupo, a sobrevida mediana global foi de 31,3 meses dentre os pacientes que foram submetidos à cirurgia vs. 15,9 meses nos não ressecados. Segundo o relato dos autores, os pacientes com doença nodal extensa obtiveram o melhor prognóstico.

Além dos tumores localmente avançados, vale destacar que os casos com citologia peritoneal positiva também são considerados na categoria 1. Kim *et al.* avaliaram o efeito da QT de conversão nesse grupo de pacientes com câncer gástrico e citologia positiva num estudo retrospectivo. De 43 pacientes, 18 foram submetidos à cirurgia (10 procedimentos curativos) após QT de conversão e os outros 25 seguiram com a QT exclusiva. A sobrevida em 3 anos no primeiro grupo foi de 16,3%. Nenhum paciente sobreviveu 3 anos no grupo da QT exclusiva.

Doença peritoneal – Yoshida categorias 3 e 4

As metástases peritoneais sincrônicas são as mais comuns no câncer gástrico ECIV e têm prognóstico reservado. Recentemente, o uso de **QT intraperitoneal (IP) normotérmica, HIPEC e PIPAC** tem sido empregado na tentativa de melhorar os resultados nessa população.

O uso do **taxano** por via IP e sistêmica mostrou ser um esquema terapêutico viável e bastante efetivo para pacientes com doença peritoneal, quer seja ascite, citologia positiva ou implante neoplásico, sendo observada a redução e, eventualmente, o desaparecimento da expressão peritoneal, o que permite ser realizada a gastrectomia de conversão em um número relevante de casos.

- Um recente estudo analisou a QT IP repetida em 222 pacientes portadores de doença peritoneal tratados em 20 instituições japonesas. Foi possível realizar a ressecção em 99 pacientes e a sobrevida global foi de 26 meses comparada com 12 meses para os pacientes não operados (Ishigami *et al.*).

Infelizmente, até o momento, não há evidências definitivas da

efetividade da QT IP empregando HIPEC e PIPAC. Definição do melhor esquema de drogas, duração da terapia e perfil dos pacientes ainda são necessárias. Diversos estudos estão em andamento nesse sentido e seus resultados podem aumentar a indicação e o número de casos candidatos à terapia de conversão no cenário da carcinomatose peritoneal.

Concluindo, a terapia de conversão pode oferecer a possibilidade de ressecção cirúrgica com sobrevida em longo prazo para um grupo de pacientes considerados inicialmente fora das possibilidades terapêuticas. Os avanços do tratamento sistêmico e das terapias IP ampliarão essa possibilidade. O cirurgião que atua na área do CG deve estar atento a essas possibilidades sempre levando em consideração o balanço entre o risco e benefício do tratamento.

Referências

1. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FL0T3 Trial. *JAMA Oncol*, 3, n. 9, p. 1237-1244, Sep 1 2017.
2. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R et al. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol*, 36, n. 19, p. 1922-1929, Jul 1 2018.
3. Kim SW. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding. *J Gastric Cancer*, 14, n. 4, p. 266-270, Dec 2014.
4. Morgagni P, Solaini L, Framarini M et al. Conversion surgery for gastric cancer: A cohort study from a western center. *In: Int J Surg*. England: © 2018. Published by Elsevier Ltd., 2018. v. 53, p. 360-365.

5. Ramos MFKP, Pereira MA, Charruf AZ *et al.* Conversion Therapy For Gastric Cancer: Expanding The Treatment Possibilities. *Arq Bras Cir Dig*, 32, n. 2, p. e1435, 2019.

Como citar este artigo

Ramos MFKP, Terapia de conversão no câncer gástrico
Gastropedia 2023 Vol 2. Disponível em:
gastropedia.pub/pt/cirurgia/terapia-de-conversao-no-cancer-gastrico/