

# **Tratamento Quimioterápico dos Tumores Esofagogástricos: do ECF ao FL0T e à Imunoterapia**

O manejo dos tumores da transição esofagogástrica (TEG) e do estômago localmente avançados evoluiu significativamente nas últimas duas décadas. Diversos estudos randomizados definiram os esquemas quimioterápicos mais eficazes no cenário perioperatório, estabelecendo o papel da quimiorradioterapia e, mais recentemente, da imunoterapia.

A seguir, revisitamos os estudos que moldaram esse panorama:

## **O que era o ECF?**

O esquema ECF combinava:

- Epirrubicina
- Cisplatina
- 5-Fluorouracil (5-FU)

Foi o padrão estabelecido após o MAGIC trial, publicado em 2006, que demonstrou melhora da sobrevida com quimioterapia perioperatória em relação à cirurgia isolada.

## **O estudo MAGIC**

Publicação: NEJM, 2006

Desenho: fase III, randomizado

População: pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção esofagogástrica

Intervenção: cirurgia isolada vs. quimioterapia perioperatória com ECF (3 ciclos antes e 3 após a cirurgia)

## **Resultado:**

- Sobrevida global mediana: 24 meses (ECF) vs. 20 meses (cirurgia isolada)
- HR 0,75; p = 0,009

**Conclusão:** o estudo consolidou o uso da quimioterapia perioperatória como novo padrão na época.

## **O protocolo CROSS**

O CROSS trial (Van Hagen et al., NEJM, 2012) marcou uma virada no tratamento dos tumores do esôfago e da TEG, principalmente do tipo escamoso e adenocarcinomas Siewert I.

## **Intervenção:**

- Carboplatina (AUC 2) + Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>), 1x por semana por 5 semanas
- Radioterapia: 41,4 Gy em 23 frações
- Cirurgia: 4 a 6 semanas após término da RQT
- Sem quimioterapia adjuvante

## **Resultado:**

- Sobrevida global mediana: 49 meses (RQT + cirurgia) vs. 24 meses (cirurgia isolada)
- HR = 0,657; p = 0,003

**Conclusão:** CROSS estabeleceu a quimiorradioterapia neoadjuvante como padrão para tumores do esôfago distal e TEG proximal.

# O esquema FL0T

Diante da baixa eficácia do ECF, o estudo FL0T4-AI0 introduziu o esquema FL0T, mais intenso, mas com resultados superiores.

## FL0T:

- 5-FU: 2.600 mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua por 24h (dia 1)
- Leucovorin: 200 mg/m<sup>2</sup> (dia 1)
- Oxaliplatina: 85 mg/m<sup>2</sup> (dia 1)
- Docetaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> (dia 1)
- Ciclo a cada 14 dias
- 4 ciclos antes e 4 ciclos após a cirurgia (total de 8)

## FL0T4 trial (Lancet, 2019):

- Comparou FL0T vs. ECF/ECX
- Sobrevida global mediana:
  - FL0T: 50 meses
  - ECF: 35 meses
  - HR = 0,77; p = 0,012

**Conclusão:** FL0T tornou-se o novo padrão perioperatório para tumores gástricos e da TEG ressecáveis.

## TOPGEAR Trial

Estudo fase II/III que avaliou se adicionar quimiorradioterapia ao esquema perioperatório poderia melhorar os resultados em câncer gástrico e TEG.

- Braço A: quimioterapia perioperatória (FL0T ou ECF)
- Braço B: quimio neoadjuvante + quimiorradioterapia (45

Gy + cisplatina/5-FU) + cirurgia + QT pós-op

## Resultados (fase II):

- Aumento da resposta patológica completa com RT
- Sem ganho estatisticamente significativo em sobrevida global até o momento

**Referência:** Lancet Oncol, 2021. Fase III em andamento.

## CheckMate-577

Estudo fundamental no cenário adjuvante após CROSS, para pacientes com doença residual.

- População: esôfago/TEG pós-RQT e cirurgia, sem resposta patológica completa
- Intervenção:
  - Nivolumabe vs. placebo por até 1 ano

## Resultado:

- Sobrevida livre de doença: Nivolumabe: 22,4 meses | Placebo: 11,0 meses | HR = 0,69;  $p < 0,001$

**Conclusão:** Estabeleceu nivolumabe como padrão adjuvante nesse subgrupo.

## KEYNOTE-585

Avaliou o uso de pembrolizumabe perioperatório em câncer gástrico/TEG ressecável.

**Intervenção:** QT baseada em platina + pembrolizumabe vs. QT + placebo

## Resultado (interino – ASCO GI 2024):

- Aumento da resposta patológica completa
- Sem diferença significativa na sobrevida livre de eventos

**Conclusão:** aguardando seguimento mais longo; não mudou a prática clínica até o momento.

## MATTERHORN

Estudo mais promissor até agora no uso de imunoterapia com FLOT.

- Intervenção: FLOT + durvalumabe vs. FLOT + placebo
- Resultados:
  - Resposta patológica completa: Durvalumabe: 19,2% | Placebo: 7,2%
  - Sobrevida livre de eventos em 2 anos: 67,4% (durvalumabe) vs. 58,5% (placebo)
  - HR = 0,71; p < 0,001

**Conclusão:** consolida a tendência de integração entre quimioterapia e imunoterapia no cenário perioperatório.

## Comparativo dos principais estudos

Estudo	Situação clínica	Intervenção	Resultado relevante
MAGIC	Perioperatório	ECF vs. cirurgia	ECF ↑ sobrevida vs. cirurgia

CROSS	Neoadjuvante	QT + RT → cirurgia	↑ sobrevida global vs. cirurgia
FL0T4-AI0	Perioperatório	FL0T vs. ECF	FL0T superior em SG e resposta patológica
TOPGEAR	Perioperatório	FL0T ± RT	RT ↑ resposta patológica (fase II)
CheckMate-577	Adjuvante	Nivolumabe vs. placebo	↑ sobrevida livre de doença
KEYNOTE-585	Perioperatório	Pembrolizumabe + QT vs. QT	↑ resposta patológica, sem ganho em SLE
MATTERHORN	Perioperatório	FL0T + durvalumabe vs. FL0T	↑ resposta patológica e sobrevida livre de eventos

## Referências

1. **MAGIC Trial** – Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.* **N Engl J Med.** 2006 Jul 6;355(1):11-20.
2. **CROSS Trial** – Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJ, et al. *Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.* **N Engl J Med.** 2012 May 31;366(22):2074-2084.
3. **FL0T4-AI0 Trial** - Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. *Perioperative chemotherapy with FL0T versus ECF/ECX for resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FL0T4-AI0): a multicentre, open-label, phase 3 trial.* **Lancet.** 2019 May 25;393(10184):1948–1957.

4. **TOPGEAR Trial (fase II)** – Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. *TOPGEAR: a randomized phase II trial of preoperative chemotherapy with or without chemoradiation for resectable gastric cancer.* **Lancet Oncol.** 2021 Jan;22(1):e1-e15.
5. **CheckMate-577** – Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. *Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer.* **N Engl J Med.** 2021 Apr 1;384(13):1191–1203.
6. **KEYNOTE-585 (Interim)** – Shitara K, van Cutsem E, Ajani JA, et al. *Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study.* **Lancet Oncol.** 2024 Feb;25(2):212–224.
7. **MATTERHORN** – Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. *Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer.* **N Engl J Med.** 2025.

## Como citar este artigo

Martins BC. Tratamento Quimioterápico dos Tumores Esofagogástricos: do ECF ao FL0T e à Imunoterapia Gastropedia 2025; Vol II. Disponível em: <https://gastropedia.pub/pt/gastroenterologia/tratamento-quimioterapico-dos-tumores-esofagogastricos-do-ecf-ao-flot-e-a-imunoterapia/>