



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Sara Raquel Pereira Martins

Abordagem terapêutica do doente com o
diagnóstico de carcinoma do estômago

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sara Raquel Pereira Martins

Abordagem terapêutica do doente com o
diagnóstico de carcinoma do estômago

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professor Doutor Pinto de Sousa

Revista: Revista Portuguesa de Cirurgia

Abril, 2010

FMUP



Nome: Sara Raquel Pereira Martins

Endereço electrónico: sararpm@gmail.com

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio: Abordagem terapêutica do doente com o diagnóstico de carcinoma do estômago

Nome completo do Orientador: João António Pinto de Sousa

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Cirurgia Geral

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2010

Assinatura: Sara Raquel Pereira Martins



Projecto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Sara Raquel Pereira Martins, abaixo assinado, nº mecanoqráfico 030801074, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou rediçadas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2010

Assinatura:

Sara Raquel Pereira Martins

Abordagem terapêutica do doente com o diagnóstico de carcinoma do estômago

Therapeutical approach to a patient with the diagnosis of gastric carcinoma

Sara Raquel P. Martins

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Abordagem terapêutica do doente com o diagnóstico de carcinoma do estômago

Therapeutical approach to a patient with the diagnosis of gastric carcinoma

Resumo: O carcinoma do estômago é a sexta neoplasia mais comum nos países europeus, tendo representado em 2002 6% de todos os novos casos de cancro na Europa. A prevalência de carcinoma do estômago na Europa, para ambos os sexos, é de 4% da prevalência total de cancro. Acredita-se que múltiplos factores físicos, biológicos, sociais e ambientais estejam na origem da patogénese do carcinoma do estômago. A maioria dos doentes com carcinoma do estômago são assintomáticos ou têm sintomas vagos e inespecíficos, o que contribui para um diagnóstico tardio. A endoscopia digestiva alta e a radiografia duplamente contrastada esófago-gástrica são os exames de eleição para o diagnóstico desta patologia. O sistema TNM permite estadiar a neoplasia, sendo que o tratamento (médico e/ou cirúrgico) e o prognóstico desta neoplasia dependem do estadiamento.

Palavras-chave: Carcinoma do estômago; estadiamento; tratamento.

Abstract: Gastric carcinoma is the sixth most common neoplasia in Europe. In the year 2002 it represented 6% of the new cases of cancer in Europe. For both sexes, gastric cancer accounts for 4% of the total cancer prevalence in Europe. It is believed that several physical, biological, social and environmental factors are involved in the pathogenesis of gastric cancer. Most of the patients with gastric

cancer are asymptomatic or present with vague and non-specific symptoms, which contributes for late diagnosis. Upper gastrointestinal endoscopy and a double contrast upper gastrointestinal series are the two procedures of choice for the diagnosis of gastric cancer. The TNM staging system allows to stage gastric cancer and the treatment (surgical and/or non-surgical) depends on the staging, as well as the prognosis of the patients with this neoplasia.

Key words: Gastric carcinoma; staging; treatment.

Índice:

Introdução	5
Diagnóstico.....	7
Estadiamento	9
Tratamento.....	14
Conclusão	22
Agradecimentos	23
Referências bibliográficas	24

Introdução:

O carcinoma do estômago é a sexta neoplasia mais comum nos países europeus. Em 2002, esta neoplasia representou uma totalidade de 6% de todos os novos casos de cancro na Europa, percentagem esta traduzida em 174000 novos casos nesse ano. No entanto, a incidência de carcinoma do estômago tem uma marcada variação geográfica [1]. Países como a Coreia, Japão, Chile, Bielorrússia, Cazaquistão, China e Costa Rica figuram no topo dos países com as maiores taxas de incidência. Os países em desenvolvimento detêm a maioria dos casos (cerca de 65% a 75%). Acredita-se que factores físicos, biológicos, sociais e ambientais estejam na origem da patogénese do carcinoma do estômago, hipótese esta corroborada pela variação regional nas taxas de incidência da neoplasia gástrica [2]. O carcinoma do estômago afecta mais homens, indivíduos de raça negra e grupos de baixo nível socioeconómico [1] [2]. Dados da SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) permitem afirmar que as taxas de incidência de carcinoma do estômago têm vindo a diminuir ao longo dos últimos 60 anos [2]. Para imigrantes asiáticos, as taxas de incidência de carcinoma do estômago aproximam-se das taxas do país de acolhimento, à medida que se avança nas sucessivas gerações. Este facto sugere que os factores ambientais desempenham um papel deveras importante na patogénese da doença, sobrepondo-se aos factores genéticos [2]. A prevalência de carcinoma do estômago na Europa, para ambos os sexos, é de 4% da prevalência total de cancro [1]. O facto de alguns países, como por exemplo o Japão, disporem de programas de rastreio, conduziu à diminuição da taxa de mortalidade nestes países. Pelo contrário, quer nos EUA quer na Europa, a maioria dos casos não

são diagnosticados em estadios precoces da doença, contribuindo para uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 10% a 20%. Na Europa, a taxa de sobrevivência aos 5 anos entre 2000 e 2002 para ambos os sexos foi de 25%. Esta taxa era mais elevada nos indivíduos abaixo dos 45 anos de idade (35%), contudo os casos de cancro nesta faixa etária são raros. A sobrevivência decresce gradualmente à medida que aumenta a idade, até aos 74 anos, altura em que decresce acentuadamente (19% a partir dos 74 anos) [1]. Estudos epidemiológicos recentes têm sugerido uma mudança no padrão anatómico do carcinoma do estômago. A incidência de neoplasias distais tem diminuído. Em contrapartida, a incidência de carcinomas proximais e do cardia têm aumentado. A incidência do carcinoma do tipo difuso tem-se mantido estável. Pensa-se que esta mudança se deva, pelo menos em parte, a uma alteração ocorrida também nos factores ambientais que desempenham um papel importante na patogenia do carcinoma do estômago [2].

Diagnóstico:

A maioria dos doentes com carcinoma do estômago são assintomáticos ou apresentam sintomas vagos e inespecíficos, o que contribui para um diagnóstico tardio. Alguns dos sintomas são pirose, flatulência, saciedade precoce e muito raramente, náuseas, vômitos ou dor. Cerca de 30% dos doentes com carcinoma do estômago em estadio precoce apresentam uma longa história de dispepsia, o que facilmente se confunde com doença ulcerosa péptica crônica. A hemorragia gastrointestinal habitualmente é oculta e só muito ocasionalmente é maciça. A presença de uma massa abdominal palpável indica que a doença é localmente extensa. Sintomas como anorexia, perda de peso inexplicável, agravamento do estado geral, vômitos, hematemeses e anemia geralmente indicam doença em estadio avançado [1]. Caso haja doença metastática, o doente pode apresentar-se com hepatomegalia, dor abdominal, ascite, icterícia e adenomegalias palpáveis (por exemplo nódulo de Virchow). A metastização peritoneal apresenta-se habitualmente como tumor de Krukenberg (metastização ovárica, tornando o ovário palpável ao exame pélvico) e prateleira de Blumer (metástases peritoneais no espaço pré-rectal e pós-vesical). Os síndromes paraneoplásicos são raros em doentes com carcinoma do estômago em estadio avançado [1].

A endoscopia digestiva alta e radiografia duplamente contrastada esófago-gástrica, são os dois exames fundamentais para avaliar a mucosa gástrica. Estes dois exames complementam a informação. É comum que a radiografia contrastada seja o primeiro exame a ser usado mas o diagnóstico deve ser sempre confirmado através de endoscopia digestiva alta. A radiografia contrastada possui uma sensibilidade que ronda os 85% a 95%. A

especificidade de ambos os exames é semelhante e não existem estudos que atestem um maior benefício no uso da endoscopia relativamente ao uso da radiografia contrastada [1]. No entanto, a endoscopia possui uma vantagem que não é possível ser atribuída à radiografia contrastada: a possibilidade de ser feita biópsia de áreas suspeitas da mucosa gástrica e assim ser feita uma avaliação histológica da lesão. Assim sendo, a endoscopia constitui o exame de escolha para o diagnóstico de carcinoma gástrico. Em investigação está a possibilidade de se encontrarem marcadores biológicos que permitam detectar precocemente a neoplasia gástrica. Exemplos desses marcadores são o CEA e o CA19.9 (no sangue e no suco gástrico), o CA72.4, o CA50 (no sangue) e a sulfoglicoproteína fetal (no suco gástrico) [1].

Estadiamento:

O sistema de estadiamento mais utilizado na Europa foi elaborado em conjunto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pelo International Union Against Cancer (UICC) em 2002 e designa-se por sistema TNM em que T designa o tumor primário, N os gânglios linfáticos regionais e M metástases à distância. A classificação TX significa que o tumor primário não pode ser avaliado, T0 indica que não há evidência do tumor primário, Tis designa um tumor “in situ” (não invade a lâmina própria), T1 significa que o tumor invade a lâmina própria ou a submucosa, T2a designa um tumor que invade a muscularis própria, T2b significa que o tumor invade a subserosa, T3 indica que o tumor invade a serosa mas não as estruturas adjacentes e T4 o tumor que invade estruturas adjacentes. No que diz respeito à classificação N, NX significa que os gânglios regionais não podem ser avaliados, N0 que não existe evidência de metástases nos gânglios regionais, N1 que existem 1 a 6 gânglios regionais metastizados, N2 indica a metastização de 7 a 15 gânglios regionais, N3 designa a metastização de mais de 15 gânglios regionais. Relativamente à classificação M, MX significa que não se podem estudar se existem metástases à distância, M0 indica que podemos afirmar que não existem metástases à distância e M1 designa a existência de metastização à distância. Este sistema de estadiamento baseia-se no número de gânglios positivos e requer um mínimo de 15 gânglios ressecados [2].

Segundo o sistema TNM para classificação e estadiamento, o carcinoma do estômago pode ser enquadrado nos seguintes estadios: estadio 0 (Tis N0 M0), estadio IA (T1 N0 M0), estadio IB (T1 N1 M0; T2a/b N0 M0), estadio II (T1 N2 M0; T2a/b N1 M0; T3 N0 M0), estadio IIIA (T2a/b N2 M0; T3 N1 M0; T4 N0

M0), estádio IIIB (T3 N2 M0), estádio IV (T4 N1-3 N3 M0; T1-3 N3 M0 ou qualquer T qualquer N M1) [2]. Segundo um estudo realizado nos EUA, à apresentação 20% dos doentes encontram-se no estádio 1, 19% no estádio 2, 34% no estádio 3 e 27% no estádio 4 [2].

Para uma boa avaliação do estádio da neoplasia, deve ser incluída a história clínica, durante a qual se deve inquirir o doente acerca dos seus antecedentes pessoais e familiares como por exemplo, se existem casos de HNPCC, de síndrome de Li Fraumeni bem como de outras neoplasias na família, o exame físico deve ser orientado para a pesquisa de massas abdominais palpáveis, hepatomegalia, ascite, adenomegalias. Na mulher deverá ser também pesquisada a existência de cancros ginecológicos. Deverá também ser feita uma avaliação laboratorial com hemograma, CEA, CA19.9 e função hepática. Seguidamente deverão ser usados os exames complementares para estadiamento e por fim decidir a orientação terapêutica a ser dada ao doente [1]. A decisão da modalidade terapêutica após estabelecido o diagnóstico de carcinoma do estômago depende do estadiamento da neoplasia. Deverá ser feita uma correcta avaliação da invasão da parede gástrica por parte do tumor primário para que, conseqüentemente, seja feito um correcto estadiamento através do sistema TNM. Para isso e como exames de primeira linha, usam-se a ecoendoscopia e a tomografia axial computadorizada (TAC). No que diz respeito à primeira, esta usa-se para classificar o tumor quanto ao T e ao N no sistema TNM. Avalia o grau de invasão da parede gástrica através da visualização da disrupção das camadas desta bem como a preservação/destruição das interfaces sonográficas entre órgãos e vasos adjacentes. A classificação N baseia-se na existência e localização de gânglios

linfáticos periviscerais que tenham mais de 10mm de diâmetro, que tenham forma redonda, margens bem circunscritas e estrutura hipoecóica uniforme. A TAC complementa as informações obtidas a partir da ecoendoscopia, avalia a invasão da parede gástrica, dos gânglios linfáticos e ainda dos órgãos adjacentes. A ressonância magnética (RM) poderá ser utilizada quando existem contra-indicações para a realização de TAC (alergia ao contraste, insuficiência renal) e para confirmar a existência de metástases hepáticas identificadas na TAC. No que concerne à capacidade para avaliar a invasão da parede gástrica e dos gânglios linfáticos, a capacidade da TAC é equivalente à da RM. A TAC é actualmente o exame complementar preferível para estadiamento, dados os custos menos elevados, o menor tempo de aquisição de imagens e ausência de susceptibilidade ao movimento, ao contrário do que sucede com a RM. A tomografia com emissão de positrões (PET) é outro dos exames complementares com possibilidade para ser usado em estadiamento, na detecção de recidivas, na definição do prognóstico e na avaliação da resposta terapêutica. A PET tem uma maior resolução relativamente à TAC, conseguindo por exemplo detectar metástases linfáticas antes de os gânglios aparecerem aumentados na TAC. As desvantagens da PET em relação à TAC são menor sensibilidade para lesões pequenas, falsos positivos (processos infecciosos ou inflamatórios) e maiores custos. Têm sido desenvolvidos recentemente “scanners” que permitem obter imagens conjugadas de PET e TAC conseguindo-se assim fundir a alta qualidade de resolução de contraste da PET com a excelente resolução espacial da TAC, embora a sua utilidade no carcinoma do estômago ainda não esteja bem definida, dado ter sido demonstrado baixa sensibilidade dos resultados da PET nos tumores tipo

difuso e mucinosos. Yoshioka et al. [2] realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a sensibilidade e especificidade da PET no estadiamento do cancro gástrico. Os resultados foram 71% e 74% respectivamente. No que diz respeito ao estadiamento N, a TAC demonstra ser mais sensível que a PET para metástases N1 e N2 mas esta é mais específica e parece ser mais sensível na detecção de metástases no pulmão e fígado embora não o seja para o osso, peritoneu e pleura. Com o intuito de avaliar a capacidade da PET para detectar recidivas após o tratamento cirúrgico com intenção curativa, De Potter et al. [2] realizaram um estudo cujos resultados identificaram uma sensibilidade de 70% e especificidade de 69%. Um resultado negativo na PET demonstrou estar associado a uma maior sobrevida do que um resultado positivo. A laparoscopia é outra das modalidades de estadiamento do carcinoma do estômago. Permite a pesquisa de metástases hepáticas e peritoneais em doentes que aparentemente seriam candidatos a tratamento cirúrgico, evitando assim laparotomias desnecessárias, com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 84% [2]. Com o advento da ecografia associada à laparoscopia foi possível utilizar ambos os exames para avaliar a existência de metástases linfáticas. Contudo foi demonstrado que apesar de bastante útil é uma técnica muito dependente do operador. Actualmente é recomendado o uso da laparoscopia para estadiamento do carcinoma do estômago nas “guidelines” do National Comprehensive Cancer Network [2] para doentes com doença M0 com o objectivo de decidir a orientação terapêutica destes. A laparoscopia não deverá ser restringida a doentes candidatos a ressecção cirúrgica. Sobretudo em doentes que não possam ser submetidos a ressecção, um estadiamento mais fidedigno ajudará a determinar se a combinação de quimioterapia com

radioterapia será benéfica. Nos casos de doença T1 ou T2, dada a baixa incidência de metástases, não será necessário o uso da laparoscopia [2].

Tratamento:

Depois de um correcto estadiamento, o próximo passo é decidir a orientação terapêutica a dar ao doente. O tratamento do carcinoma do estômago pode ser cirúrgico, médico ou ambos, dependendo do estadiamento. O tratamento cirúrgico constitui a opção de escolha com intenção curativa [1] [4] [5]. A terapia neoadjuvante permite fazer o “downstaging” da neoplasia e assim conseguir-se uma maior percentagem de ressecção R0 para neoplasias T3-4 N+ M0, isto é, em neoplasias localmente avançadas. A terapia pós-operatória é utilizada para diminuir o risco de recidiva em doentes de alto risco submetidos a cirurgia ou para palição no caso de doença sistémica não ressecável. Nestes casos de doença avançada, a cirurgia só muito raramente está indicada para a palição de sintomas [1]. Quando a neoplasia não invade a lâmina própria (estadio 0), existem opções cirúrgicas pouco invasivas, com intenção curativa e bom prognóstico. Neoplasias neste estadio são mais frequentemente encontradas em países que possuem programas de rastreio como é o caso do Japão ou da Coreia. Sendo assim, para neoplasias que não invadem a lâmina própria e sem metástases linfáticas, o tratamento poderá ser a ressecção endoscópica da mucosa, que só será considerado tratamento definitivo caso o exame histológico da peça cirúrgica revele margens livres em relação ao tumor primário (que tem de ser totalmente ressecado) e a possibilidade de haver metástases linfáticas seja extremamente baixa ou eventualmente zero. Uma invasão tumoral clinicamente confinada à mucosa, um tumor com tamanho menor ou igual a 2cm, um tumor bem diferenciado histologicamente, a ausência de úlcera ou cicatriz de úlcera na lesão, constituem as indicações para ressecção endoscópica da mucosa curativa, propostas pela Associação

Japonesa de Cancro Gástrico [1] [2] [3] [6]. No que diz respeito ao tipo de cirurgia, a escolha desta assenta em dois pontos fundamentais: a localização do tumor e o tipo histológico deste. Assim sendo, uma gastrectomia total deverá ser realizada em doentes cujas neoplasias se localizem nos dois terços proximais do estômago ou se a neoplasia for classificada como sendo do tipo difuso, independentemente da localização. Para doentes cujos carcinomas do tipo intestinal se localizem no terço distal do estômago, poderá ser realizada uma gastrectomia subtotal. No tratamento correcto dos carcinomas do tipo infiltrativo, é necessária uma margem cirúrgica proximal de 5cm. Caso a lesão seja do tipo expansivo, segundo alguns autores, 2cm de margem cirúrgica poderão ser suficientes [1]. Estes princípios aplicam-se ao tratamento cirúrgico do carcinoma do estômago, independentemente do estadiamento. O piloro, aparentemente, actua como barreira para a expansão da neoplasia, portanto, uma margem cirúrgica distal de 2cm ou 3cm do piloro deverá ser suficiente [1] [2] [5] [6] [7] [8]. É importante definir linfadenectomia tipo D1 e D2. Na primeira procede-se à ressecção dos gânglios linfáticos a 3 cm do tumor em bloco com o grande epíplon e o estômago. A segunda inclui os gânglios que se localizem a mais de 3cm do tumor, bem como a bolsa omental, os gânglios linfáticos do tronco celíaco, retroduodenais, hepatoduodenais e esplénicos, bem como esplenectomia e pancreatectomia distal [2]. Nos países ocidentais contudo, ainda existe uma grande relutância em realizar ressecções tipo D2. Foram realizados estudos comparativos para ambos os tipos de linfadenectomia que não demonstram benefício na realização do tipo D2 em detrimento do tipo D1, embora se pense que esses resultados possam ser devidos, entre outros factores, à pouca experiência dos cirurgiões que participaram no estudo.

Contudo, existe de facto uma ligeira melhoria na taxa de sobrevida aos 5 anos em doentes nos estádios II e IIIA submetidos a ressecção D2, facto que se poderá dever a uma ressecção mais eficaz dos gânglios N2 e que não é possível numa ressecção tipo D1 [1]. Deste modo, é recomendado que doentes com gânglios N2 sejam submetidos a ressecção D2 mas num centro cirúrgico com grande experiência nesta modalidade cirúrgica, dado que a (pouca) experiência do cirurgião é um dos factores que mais contribui para aumentar as taxas de mortalidade e morbidade associadas a este procedimento. A realização concomitante de esplenectomia e de pancreatectomia distal está associada, de modo independente, à morbimortalidade da cirurgia. Sendo assim, numa ressecção D2, só deverá ser realizada esplenectomia se houver evidência de invasão do baço através da serosa gástrica ou se os gânglios linfáticos do hilo esplénico estiverem aumentados e só deverá ser realizada pancreatectomia distal se houver invasão do pâncreas através da serosa gástrica [1] [2] [5] [6]. O tratamento para neoplasias em estágio I (T1N0M0; T1N1M0; T2N0M0) consiste em ressecção cirúrgica juntamente com os gânglios linfáticos que drenam a região do tumor. Como referido anteriormente, se a neoplasia se localizar nos dois terços proximais, ou for classificada como tipo difuso, deverá ser realizada gastrectomia total. Para tumores localizados no terço distal do estômago, a gastrectomia subtotal é a modalidade cirúrgica de eleição. Para tumores T1N1M0, deverá ser também realizada uma linfadenectomia tipo D2. Se o estadiamento revelar uma neoplasia T2N0M0, existe um risco elevado de haver metástases linfáticas no nível N2 dos gânglios e por isso, uma ressecção R0 só deverá ser conseguida com uma linfadenectomia tipo D2. Se a lesão envolver a junção esófago-gástrica, é

necessário realizar uma esofagectomia distal. Tratamentos pós-operatórios de quimioterapia ou quimiorradioterapia não são recomendados [1] [4].

Para neoplasias em estadio II (T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0), o tratamento cirúrgico poderá incluir gastrectomia total ou subtotal, conforme as indicações referidas anteriormente. O benefício em termos de sobrevida da realização de uma linfadenectomia tipo D2 neste estadio, ainda está sobre intenso debate. O risco de recidiva e metastização à distância é elevado. Por isso, foi sugerido, em algumas meta-análises, que é recomendado realizar-se quimioterapia adjuvante caso existam gânglios positivos. Contudo, actualmente ainda não existem ensaios clínicos randomizados que atestem o benefício desta medida e não existe nenhum regime de quimioterapia único que tenha demonstrado ser efectivo [1]. Poderá ser considerada a realização de quimiorradioterapia pós-operatória embora esta modalidade necessite de ser melhor estudada. Recentemente provou-se que quimioterapia pré e pós-operatória (regime ECF – Epirrubicina, cisplatina e 5-FU), sem radioterapia, melhora a sobrevida de doentes em estadio II, com adenocarcinoma do estômago proximal ou do terço inferior do esófago. A linfadenectomia tipo D2 deverá ser considerada em doentes com suspeita de gânglios N2 mas sempre nos moldes referidos anteriormente. É recomendada quimioterapia perioperatória com o regime ECF. Segundo o protocolo em uso no Hospital de S. João pelo grupo multidisciplinar oncológico esófago-gastro-duodenal, os esquemas de quimioterapia neoadjuvante utilizados para o adenocarcinoma do estômago são: AOX, EOX, cisplatina + 5-FU + taxofere ou cisplatina + capecitabina + taxofere. Os esquemas de quimioterapia adjuvante são: cisplatina + 5-FU + taxofere, cisplatina + capecitabina + taxofere, ELF, ELF + cisplatina, FOLFIRI,

AOX/EOX, carboplatina + taxol + taxofere + 5-FU (disponível para consulta na intranet do Hospital de S. João). Para doentes nos quais foi realizada linfadenectomia D0 ou para aqueles que não foi feita quimioterapia perioperatória, deverá ser realizada quimiorradioterapia pós-operatória [1] [4] [9] [10], com o objectivo de se diminuir a probabilidade de recidiva.

Relativamente às neoplasias em estadio III (T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0), o tipo de gastrectomia deverá ser escolhido tendo em conta o que foi referido anteriormente. Uma grande parte dos doentes submetidos a cirurgia neste estágio terá recidiva da sua doença. Aproximadamente 30% dos doentes com neoplasia ressecável possuem gânglios positivos N2 e, por isso, uma ressecção R0 só será conseguida com uma linfadenectomia tipo D2. É recomendada quimioterapia adjuvante neste estadio embora não esteja aprovado actualmente nenhum regime único efectivo. O uso de quimiorradioterapia adjuvante em doentes submetidos a ressecção D0 ou D1, poderá fornecer um melhor controlo loco-regional da doença. No caso de neoplasias em estadio T4, o uso de quimioterapia pré-operatória servirá para fazer o “downstaging” da neoplasia e assim ser mais facilmente conseguida uma ressecção R0. É também recomendada quimioterapia perioperatória com o regime ECF e quimiorradioterapia pós-operatória como referido anteriormente [1] [4] [9] [10] [11].

No que diz respeito ao tratamento para as neoplasias em estadio IV (T1-3 N3 M0, T4 N1-3 M0, qualquer T qualquer N M1), é de salientar que a maior parte dos doentes com evidência de metástases à distância, não são candidatos a cirurgia com ressecção R0. Recentemente foi provado que o regime ECF é adequado e melhora a sobrevida dos doentes em estágio II ou superior com

adenocarcinoma, quer como terapia neoadjuvante quer como adjuvante mas sem radioterapia. Doentes estadiados como T4 devem ser submetidos a ressecção que envolva também os órgãos adjacentes metastizados para que seja conseguida a radicalidade cirúrgica. Os doentes não candidatos a tratamento cirúrgico, devem ser indicados a participar em ensaios clínicos de quimioterapia e quimioradioterapia. Não existe actualmente nenhum regime de quimioterapia que seja recomendado fora dos ensaios clínicos, contudo, para doentes com bom estado geral, poderá ser vantajoso o tratamento com um regime de 5-FU e cisplatina com o objectivo de melhorar a sobrevida, controlar os sintomas e manter a qualidade de vida. Resumindo, é aconselhada uma gastrectomia radical com ressecção dos órgãos adjacentes acompanhada de linfadenectomia tipo D2, quimioterapia perioperatória com o regime ECF caso se verifiquem as condições acima referidas, quimioradioterapia pós-operatória nos casos em que foi realizada linfadenectomia tipo D0 ou D1 ou para aqueles doentes que não receberam quimioterapia pré-operatória. Os doentes com doença M0 deverão ser candidatos para ensaios clínicos com terapias neoadjuvantes e adjuvantes. Para doentes com doença sistémica (M1), o tratamento poderá ser quer cirúrgico quer médico (quimioterapia), ambos visando a palição de sintomas. O 5-FU constitui o pilar da quimioterapia para o carcinoma gástrico, embora tenham vindo a ser estudados novos fármacos que demonstraram ser activos na doença avançada, como o paclitaxel, docetaxel, irinotecano, UFT (pró-fármaco do 5-FU, mais usado no Japão), S1 (pró-fármaco do 5-FU). Apesar disso, nenhum é recomendado em monoterapia. É aceite actualmente que os melhores resultados em termos de sobrevida são conseguidos com uma combinação de três fármacos: 5-FU,

cisplatina e uma antraciclina [1] [2] [12] [13] [14]. Estão em estudo novos fármacos, anticorpos monoclonais contra alvos biológicos, com resultados promissores. Um deles, o bevacizumab, um anticorpo monoclonal contra o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), provou constituir, juntamente com fármacos convencionais como o irinotecano e a cisplatina, uma terapia de sucesso, com aumento das taxas de sobrevida para 12.3 meses (IC 95%, 11.3-17.2 meses). O cetuximab, um anticorpo monoclonal contra o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), em combinação com o FOLFIRI como tratamento de primeira linha em doentes com doença metastática, demonstrou um aumento da sobrevida em 16 meses (IC 95%, 9-23 meses). De momento, aguardam-se os estudos de fase III para estas combinações de fármacos [1] [2] [15] [16]. No tratamento médico da doença metastática deverá ser por isso utilizada uma combinação de fármacos, sendo as mais comuns as seguintes: DCF (docetaxel, cisplatina, 5-FU), ECF (epirrubicina, cisplatina, 5-FU), EOX (epirrubicina, oxaliplatina, capecitabina), ECX (epirrubicina, cisplatina, capecitabina), FLO (5-FU, leucovorina, oxaliplatina), XP (capecitabina, cisplatina), IF (irinotecano, 5-FU) e PELF (cisplatina, epirrubicina, leucovorina, 5-FU). Como referido anteriormente, o tratamento da doença metastática também pode ser cirúrgico (ressecção do tumor), objectivando a palição de sintomas (obstrução, hemorragia, dor) e consequentemente a melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida. Quando a ressecção não é possível, poderá ser feito um “bypass” ao tumor. Quando se decide por uma ressecção paliativa, a idade do doente é um factor a ter em conta, dado que a morbimortalidade associada a este tipo de procedimento é significativamente maior acima dos 70 anos. Outro factor a ter

em conta é a quantidade de órgãos extra gástricos metastizados. Outros tratamentos paliativos consistem em ablação tumoral endoscópica com laser, colocação de “stents” ou radioterapia. Caso se verifique recidiva da doença, aplicam-se os tratamentos referidos para a doença metastática [1] [2] [5] [6] [7] [17].

Conclusão:

O carcinoma do estômago é uma neoplasia cuja incidência tem uma marcada variação geográfica. É em alguns países asiáticos como o Japão, a Coreia ou a China que se verifica a maior parte dos novos casos por ano. Devido a este facto, esses países possuem programas de rastreio que permitem diagnosticar precocemente a neoplasia, melhorando assim o prognóstico dos doentes bem como as respectivas taxas de morbimortalidade. Nos EUA, bem como na Europa, a maioria dos casos não são diagnosticados em estadios precoces da doença, contribuindo para uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 10% a 20%. A maioria dos doentes com carcinoma do estômago são assintomáticos ou referem sintomas vagos e inespecíficos, o que contribui para um diagnóstico tardio. A endoscopia digestiva alta e radiografia duplamente contrastada esófago-gástrica são os dois exames de escolha para diagnosticar a neoplasia. Em desenvolvimento está a possibilidade de futuramente se usarem marcadores biológicos como o CEA, o CA19.9, o CA72.4, o CA50 e a sulfoglicoproteína fetal para o diagnóstico do carcinoma do estômago. É de grande importância um correcto estadiamento da neoplasia, pois o tratamento (médico e/ou cirúrgico) depende deste. A cirurgia é o único meio terapêutico comprovadamente capaz de conduzir à cura de alguns doentes. No entanto, em estadios muito iniciais, meios menos invasivos podem ser usados em centros especializados. Em estadios mais avançados, os esquemas terapêuticos passam por complementar a cirurgia com esquemas de quimio ou de radioterapia.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Pinto de Sousa, por todo o tempo dispendido e apoio fundamental ao desenvolvimento desta monografia.

Referências bibliográficas:

- [1] CATALANO V, LABIANCA R, BERETTA GD, GATTA G, BRAUD F, CUTSEM EV: Gastric Cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 71 (2009) 127-164
- [2] Current Problems in Surgery: Gastric Cancer [Editorial]. Curr Probl Surg 2006;43:566-670
- [3] SANO T, HOLLOWOOD A: Early Gastric Cancer: diagnosis and less invasive treatments. Scandinavian Journal of Surgery 95: 249-255, 2006
- [4] GUNDERSON LL, CALLISTER MD, JAROSZEWSKI DE, et al: Localized Gastric or Gastroesophageal Cancer – Chemoradiation is a Pertinent Component of Adjuvant Treatment for Patients at a High Risk of Relapse. Gastrointestinal Cancer Research 2009 volume 3 issue 2 supplement 1
- [5] SWAN R, MINER TJ: Current role of surgical therapy in gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12(3): 372-379
- [6] MOEHLER M, LYROS O, GOCKEL I, GALLE PR, LANG H: Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. World J Gastroenterol 2008; 14(24): 3773-3780
- [7] MACKAY S, HAYES T, YEO A: Management of gastric cancer. Australian Family Physician Vol 35 No 4 April 2006
- [8] BRENNAN MF: Current status of surgery for gastric cancer: a review. Gastric Cancer (2005) 8: 64-70

- [9] SCARTOZZI M, BERARDI R, PIERANTONI C, CASCINU S: Pre-operative treatment modalities in gastric cancer patients. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 4): iv106-iv109 2005
- [10] MACDONALD JS: Gastric Cancer – New Therapeutic Options. *N Engl J Med* 3553 2006
- [11] CERVANTES A, ROSELLÓ S, RODA D, BRAUN E: The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 5): v103-v107, 2008
- [12] AYKAN NF, IDELEVICH E: The role of UFT in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 19: 1045-1052, 2008
- [13] KUBOTA T: The role of S1 in the treatment of gastric cancer. *British Journal of Cancer* (2008) 98, 1301-1304
- [14] SCHÖFFSKI P: New drugs for treatment of gastric cancer. *European Society for Medical Oncology* 2002
- [15] OHTSU A, FUSE N, YOSHINO T, TAHARA M, DOI T: Future perspectives of chemotherapy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* (2009) 12 (Suppl 1): 60-66
- [16] STARLING N, CUNNINGHAM D: The role of systemic therapy for localized gastric cancer. *Annals of Oncology* 17 (Supplement 10): x115-x121, 2006
- [17] SASTRE J, SAENZ JA, RUBIO ED: Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(2): 204-213