

Ressecções multiorgânicas no câncer gástrico

Multiorganic resections in gastric cancer

ANDRÉ MACIEL DA SILVA, TCBC-RJ¹.

O câncer gástrico é o quinto tumor maligno mais comum no mundo, superado somente pelas neoplasias malignas do pulmão, mama, cólon/reto e próstata. Cerca de 70% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento. Em termos de mortalidade, representa a terceira causa de morte por câncer em ambos os sexos, atrás das neoplasias de pulmão e de fígado¹.

Esperam-se 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7600 em mulheres para o Brasil, no ano de 2016. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, é o quinto câncer mais incidente no país².

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, o consumo de alimentos conservados no sal e defumados, a obesidade, o consumo do álcool em grande quantidade e o tabagismo são os principais fatores de risco para a doença.

Infelizmente, a maioria dos casos de câncer gástrico se apresenta em estágios avançados, notadamente no ocidente e nos países em desenvolvimento. Japão e Coreia do Sul são exceções, onde eficientes programas de rastreamento permitiram um maior percentual de diagnóstico da doença em estágio precoce.

De acordo com a oitava classificação TNM para os tumores malignos da União Internacional para o Controle do Câncer (UICC), o câncer gástrico que invade estruturas adjacentes (fígado, cólon, intestino delgado, adrenal, diafragma, pâncreas, baço, rim) é classificado como pT4b. Esses tumores representam um grande desafio, uma vez que estão associados, geralmente, a uma importante queda do estado geral do paciente e, não raro, à disseminação peritoneal (microscópica ou mesmo macroscópica).

O diagnóstico dos tumores gástricos pT4b não

é uma missão fácil. A correlação clínico-patológica é muito falha: não raro o que interpretamos na tomografia computadorizada como invasão de órgão adjacente (cT4b) é confirmado como reação desmoplásica na análise do espécime anátomo-patológico. Em uma metanálise publicada em 2011, Seevaratnam *et al.*³ analisaram o papel da tomografia computadorizada em determinar o *status* T4 no câncer gástrico: a acurácia do método radiológico foi de 80%. Em outra revisão sistemática, Cardoso *et al.*⁴ mostraram que a acurácia da ultrassonografia endoscópica em avaliar os tumores gástricos T4 (79%) é bem semelhante à da tomografia computadorizada.

Até mesmo a avaliação intra-operatória é falha, o que eventualmente leva o cirurgião a uma ressecção multiorgânica quando na verdade a estrutura adjacente ao tumor não apresentava invasão real, mas sim uma reação desmoplásica. Algumas séries japonesas^{5,6} demonstram que em até 55 % dos casos o que se tratava como invasão tumoral à laparotomia era, na verdade, reação desmoplásica confirmada pelo patologista. Particularmente, o desafio da avaliação da invasão tumoral é ainda maior quando lidamos com um tumor intimamente relacionado com o pâncreas. Piso *et al.*⁷ encontraram invasão pancreática em somente 39% dos pacientes submetidos à gastrectomia associada à pancreatectomia em monobloco.

A disseminação peritoneal pode ser avaliada pela laparoscopia estadiadora. Alguns estudos mostram que a laparoscopia promoveu mudança na estratégia terapêutica em 20 a 50% dos casos, poupando muitos pacientes de uma laparotomia desnecessária⁸⁻¹⁰.

Em estudo retrospectivo envolvendo 65 pacientes submetidos à cirurgia radical, Carboni *et al.*¹¹ atingi-

1 - Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Federal do Andaraí MS/RJ; Cirurgião Oncológico do Serviço de Cirurgia Abdômino-Pélvica do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ram cirurgia R0 em 40 pacientes (61,5%). Destes, 80% apresentaram invasão de órgãos/estruturas adjacentes à avaliação anátomo-patológica (pT4b). Nos 25 pacientes restantes a cirurgia não foi radical: em 18 pacientes as margens cirúrgicas estavam microscopicamente acometidas (cirurgia R1) e nos outros sete pacientes a cirurgia foi R2 (margens macroscopicamente acometidas por tumor). Por outro lado, Xiao *et al.*¹² atingiram cirurgia R0 em 68,2% dos casos de sua série retrospectiva de 63 pacientes. Em somente 39,7% dos pacientes foi comprovada invasão tumoral de órgão adjacente pela análise anátomo-patológica.

Considerando a agressividade da cirurgia multiorgânica, surge a discussão do real benefício deste procedimento quando comparado às ressecções paliativas ou mesmo às cirurgias derivativas. Kim *et al.*¹³ avaliaram 132 pacientes submetidos à cirurgia por câncer gástrico T4. Neste estudo, houve uma comparação entre três subgrupos: cirurgia multiorgânica (grupo 1), gastrectomia isolada (grupo 2) e cirurgia sem ressecção, como gastrojejunostomia e quimioterapia intraperitoneal (grupo 3). O grupo 3 incluía um número consideravelmente maior de pacientes com tumor Borrmann IV, disseminação peritoneal e metástase à distância. Na análise multivariada, a radicalidade cirúrgica (R0 vs R1 vs R2) teve impacto em sobrevida a despeito da importante disparidade entre os grupos. Quando comparados os grupos 1 e 2, a sobrevida em cinco anos foi maior no grupo 1, com significância estatística. Em uma série retrospectiva de 169 pacientes submetidos à ressecção multiorgânica, Oñate-Ocaña *et al.*¹⁴ também encontraram sobrevidas diferentes quando comparados os pacientes submetidos à cirurgia R0 com aqueles que receberam cirurgia R1/R2.

Vários estudos na literatura procuraram avaliar a sobrevida após ressecção multivisceral no câncer gástrico de acordo com o órgão associado ressecado. Cheng *et al.*¹⁵ demonstraram uma sobrevida mediana maior nos pacientes com invasão hepática quando comparados à invasão de pâncreas, cólon e baço. Min *et al.*¹⁶ avaliaram 243 pacientes pT4b que foram submetidos à cirurgia R0. A sobrevida global em cinco anos foi de 36,8% e a sobrevida mediana foi de 26 meses. Nos pacientes com invasão pancreática, a sobrevida em cinco anos foi de 23,3%, enquanto nos pacientes sem invasão pancreática a sobrevida em cinco anos foi de 42,1%. Nos pacientes

com invasão pancreática, não houve sobrevida em cinco anos quando a ressecção envolveu uma duodenopancreatocetomia. Nos pacientes que receberam outro tipo de ressecção pancreática (pancreatocetomia distal e ressecção em cunha), a sobrevida em cinco anos foi de 27,4%.

Em função da elevada morbidade da cirurgia multivisceral e da alta mortalidade encontrada em algumas séries, vários autores procuraram estratificar os principais fatores prognósticos no tratamento cirúrgico dos pacientes pT4b. Um importante estudo multicêntrico italiano¹⁷ avaliou 112 pacientes cT4b submetidos à ressecção multivisceral. Em 98 pacientes (87,5%) havia invasão de órgão adjacente (pT4b). A cirurgia R0 foi obtida em 43 pacientes (38,4%), a cirurgia R1 foi obtida em 30 (26,8%) enquanto a cirurgia R2 foi realizada em 39 (34,5%). O *status* nodal também foi avaliado: 12 pacientes N0, 34 N1, 33 N2 e 33 N3. Após a cirurgia os pacientes receberam quimioterapia adjuvante. Não houve homogeneidade nos protocolos de adjuvância, sendo o esquema ECF (epirrubicina, cisplatina e fluorouracil) o mais utilizado. Em função disso, a quimioterapia adjuvante não foi levada em consideração na análise estatística. A sobrevida em um, três e cinco anos foi de 60,7%, 30,3% e 27,2%, respectivamente. A análise multivariada mostrou que o *status* da ressecção (R0 vs R1 vs R2) e o *status* nodal (N0 vs N1 vs N2 vs N3) são os principais fatores prognósticos na ressecção multivisceral. A sobrevida em cinco anos foi de 43,7% na cirurgia R0 e de 31,4% na ressecção R1. Não houve sobrevida em cinco anos nos pacientes submetidos à cirurgia R2. Para os pacientes pN0, pN1, pN2 e pN3 a sobrevida foi de 53,3%, 40,4%, 26,5% e 0%, respectivamente. Quando comparados os pacientes N0 e N+, houve importante impacto na sobrevida em cinco anos (pN0=53,3% vs pN+=21,5%; p=0,006). Em uma revisão sistemática da literatura onde foram incluídos 17 estudos com 1343 pacientes, Brar *et al.*¹⁸ também encontraram o *status* da ressecção e o *status* nodal como os principais fatores prognósticos na ressecção multiorgânica por câncer gástrico avançado. Os autores ainda ponderam a morbimortalidade da ressecção multivisceral e a dificuldade na definição da invasão de órgãos adjacentes antes de indicar a cirurgia alargada.

Os trabalhos mais recentes procuraram estratificar os pacientes, de modo que fosse possível atingir o máximo de benefício com a ressecção multiorgânica. Min

et al.¹⁶ excluem da ressecção multivisceral os pacientes com metástase linfonodal na cadeia para-aórtica e aqueles que necessitariam de duodenopancreatectomia associada. Há ainda correntes na literatura¹⁹ que sugerem o tratamento neoadjuvante, seja com quimioterapia, seja com quimioterapia + radioterapia, no intuito de promover *downstaging* dos tumores e avaliar a resposta biológica – em caso de progressão de doença, os pacientes seriam poupados de uma cirurgia extensa sem benefício terapêutico. As terapias neoadjuvantes (quimioterapia/radioterapia) e/ou adjuvantes (quimioterapia/radioterapia) quando associadas à ressecção multiorgânica no câncer gástrico localmente avançado também poderiam contribuir para melhores resultados oncológicos, notadamente com o aumento da sobrevida.

Faltam estudos prospectivos e randomizados voltados para pacientes com tumores T4b para que possamos definir melhor o papel das terapias (neo)adjuvantes. A hipertermoquimioterapia, associada à cirurgia multivisceral, é outra alternativa devido à alta probabilidade de disseminação peritoneal microscópica nos tumores T4b.

O tratamento curativo dos pacientes com câncer gástrico pT4b exige uma equipe multidisciplinar experiente, pois envolverá o time cirúrgico-anestésico, intensivistas, oncologista clínico e mesmo o radioterapeuta (estes dois últimos no cenário da neoadjuvância/adjuvância). De preferência, os pacientes devem ser encaminhados a centros de referência capacitados e habituados no tratamento do câncer gástrico. Na prática, a maioria dos pacientes será submetida ao tratamento paliativo, seja ele cirúrgico, clínico ou mesmo através de cuidados paliativos.

Considerando a literatura publicada até o momento na temática de câncer gástrico e ressecção multivisceral, podemos concluir que:

- O câncer gástrico é um problema de saúde pública mundial.

- Excetuando-se países como Japão e Coreia do Sul, onde há um efetivo programa de rastreamento de câncer gástrico, a doença é, na maioria das vezes, diagnosticada em estágios avançados.

- Os tumores gástricos pT4b representam um desafio para a equipe terapêutica e, notadamente, para o time cirúrgico.

- O correto estadiamento dos tumores pT4b ainda é limitado com os métodos radiológicos atuais.

- Mesmo durante o ato cirúrgico, a distinção entre reação desmoplásica e real invasão de órgão adjacente ainda constitui um desafio para o cirurgião.

- A cirurgia constitui o pilar central do tratamento do câncer gástrico. Nos tumores pT4b, a ressecção multiorgânica representa o tratamento cirúrgico radical com intuito curativo.

- Os tumores pT4b com invasão da cabeça do pâncreas parecem ter pior prognóstico quando comparados com a invasão de outras estruturas adjacentes ao estômago.

- Uma seleção judiciosa de pacientes é de suma importância para que se atinja baixa morbimortalidade na ressecção multivisceral para o câncer gástrico.

- A cirurgia R0 e a ausência de metástase linfonodal (e eventualmente um *status* N1) são os principais fatores prognósticos na cirurgia multiorgânica para o câncer gástrico.

- As terapias neoadjuvantes podem contribuir para a seleção de pacientes candidatos à ressecção multiorgânica. As terapias neoadjuvantes e/ou adjuvantes podem melhorar os resultados oncológicos quando associadas à ressecção multiorgânica no câncer gástrico.

- A literatura voltada para os pacientes com tumores gástricos T4b é constituída essencialmente de estudos retrospectivos. Seria muito importante o desenvolvimento de estudos prospectivos randomizados para que se definisse o protocolo terapêutico ideal para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
3. Seevaratman R, Cardoso R, McGregor C, Lourenço L, Mahar A, Sutradhar R, et al. How useful is preoperative

- imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging for gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S3-18.
4. Cardoso R, Coburn N, Seevaratman R, Sutradhar R, Lourenço LG, Mahar A, et al. A Systematic review and meta-analysis of the utility EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S19-26.
 5. Kitamura K, Tani N, Koike H, Nishida S, Ichikawa D, Taniguchi H, et al. Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(36):1769-72.
 6. Isozaki H, Tanaka N, Tanigawa N, Okajima K. Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer with macroscopic invasion to adjacent organs treated by radical surgery. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):202-10.
 7. Piso P, Bellin T, Aselmann H, Bektas H, Schlitt HJ, Klempnauer J. Results of combined gastrectomy and pancreatic resection in patients with advanced primary gastric carcinoma. *Dig Surg*. 2002;19(4):281-5.
 8. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Inoue M, Sekimoto M, Doki Y, et al. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy in locally advanced gastric cancer. *World J Surg*. 2000;24(9):1130-5; discussion 1135-6.
 9. Lehnert T, Rudek B, Kienle P, Buhl K, Herfarth C. Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2002;8(4):471-5.
 10. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2003;6(4):225-9.
 11. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Sperduti I, et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol*. 2005;90(1):95-100.
 12. Xiao L, Li M, Xu F, Ye H, Wu W, Long S, et al. Extended multi-organ resection for cT4 gastric carcinoma: a retrospective analysis. *Pak J Med Sci*. 2013;29(2):581-5.
 13. Kim JH, Jang YJ, Park SS, Park SH, Kim SJ, Mok YJ, et al. Surgical outcomes and prognostic factors for T4 gastric cancers. *Asian J Surg*. 2009;32(4):198-204.
 14. Oñate-Ocaña LF, Becker M, Carrillo JF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, Brom-Valladares R, et al. Selection of best candidates for multiorgan resection among patients with T4 gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;98(5):336-42.
 15. Cheng TC, Tsai CY, Hsu JT, Vinayak R, Liu KH, Yeh CN, et al. Aggressive surgical approach for patients with T4 gastric carcinoma: promise or myth? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1606-14.
 16. Min JS, Jin SH, Park S, Kim SB, Bang HY, Lee JI. Prognosis of curatively resected pT4b gastric cancer with respect to invaded organ type. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):494-501.
 17. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, Marrelli D, Dicosmo M, Cipollari C, Marchet A, Scaringi S, Rausei S, di Leo A, Roviello F, de Manzoni G, Nitti D, Tonelli F, Doglietto GB; Italian Research Group for Gastric Cancer. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: an Italian multicenter observational study. *JAMA Surg*. 2013;148(4):353-60.
 18. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S100-7.
 19. Hawkins WG. The case for neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer. *JAMA Surg*. 2013;148(4):361.