

Tratamento do Cancro do Estômago

Será que o paradigma está a mudar?

Sessão Hospitalar - 21/11/2019

Palestrantes:

Dr.^a Michelle Cardoso Silva

Dr. Tiago Cruz Tomás (IFE 3º ano)



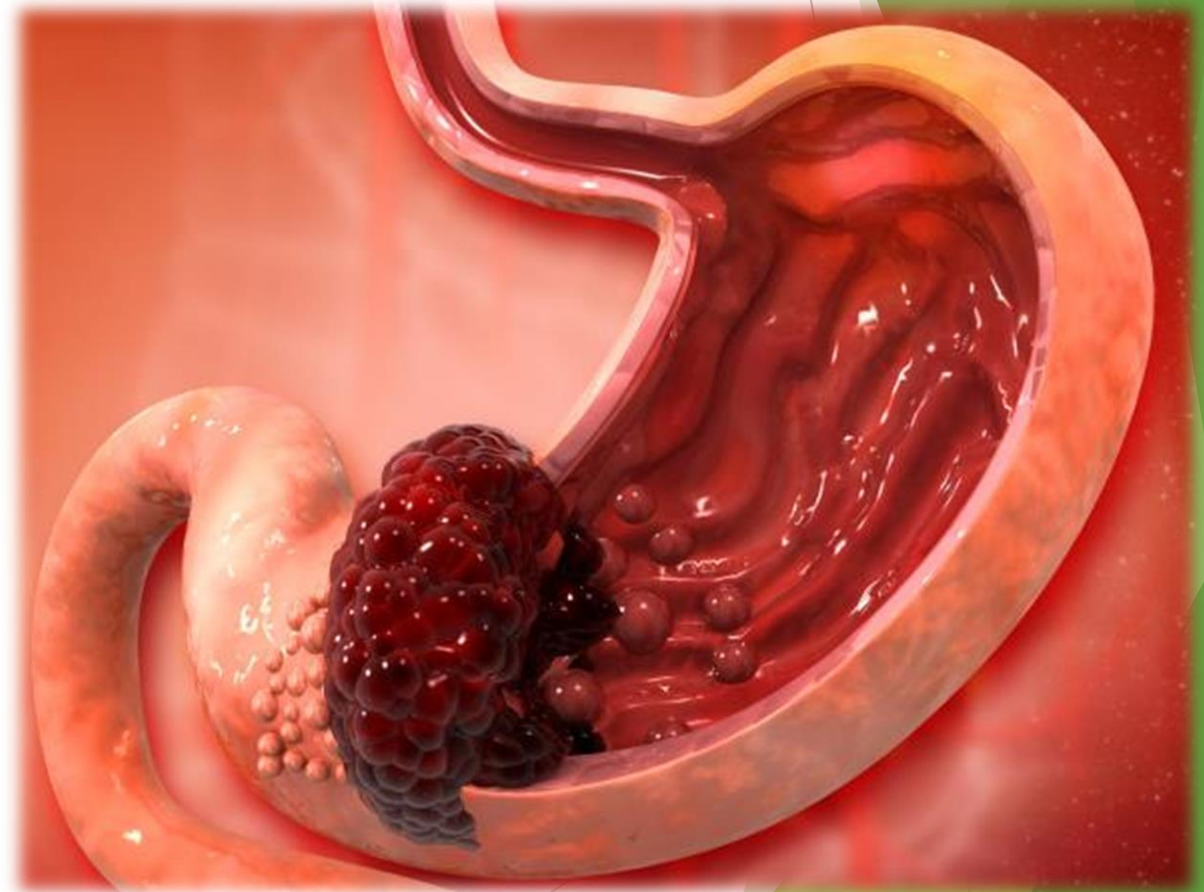
Serviço de Oncologia Médica

Directora de Serviço: Dr.^a Teresa Fiúza

Tratamento do Cancro do Estômago

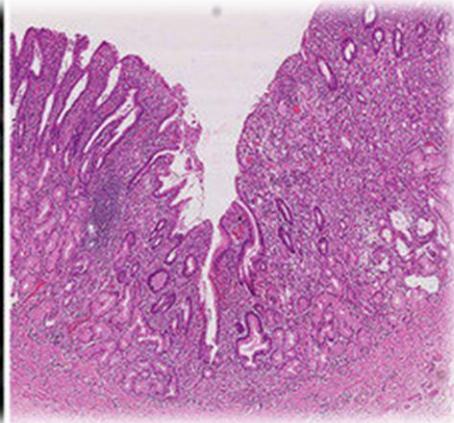
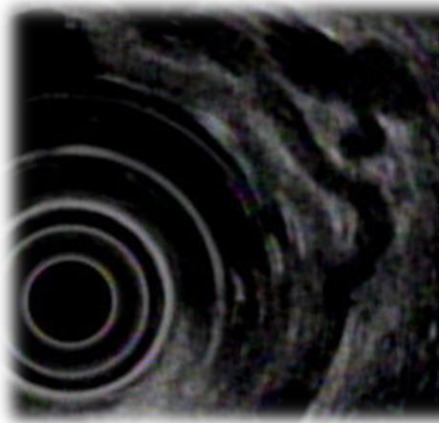
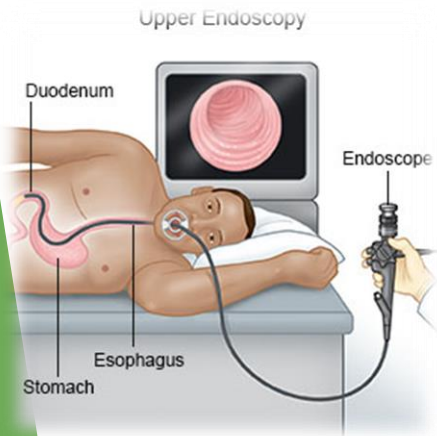
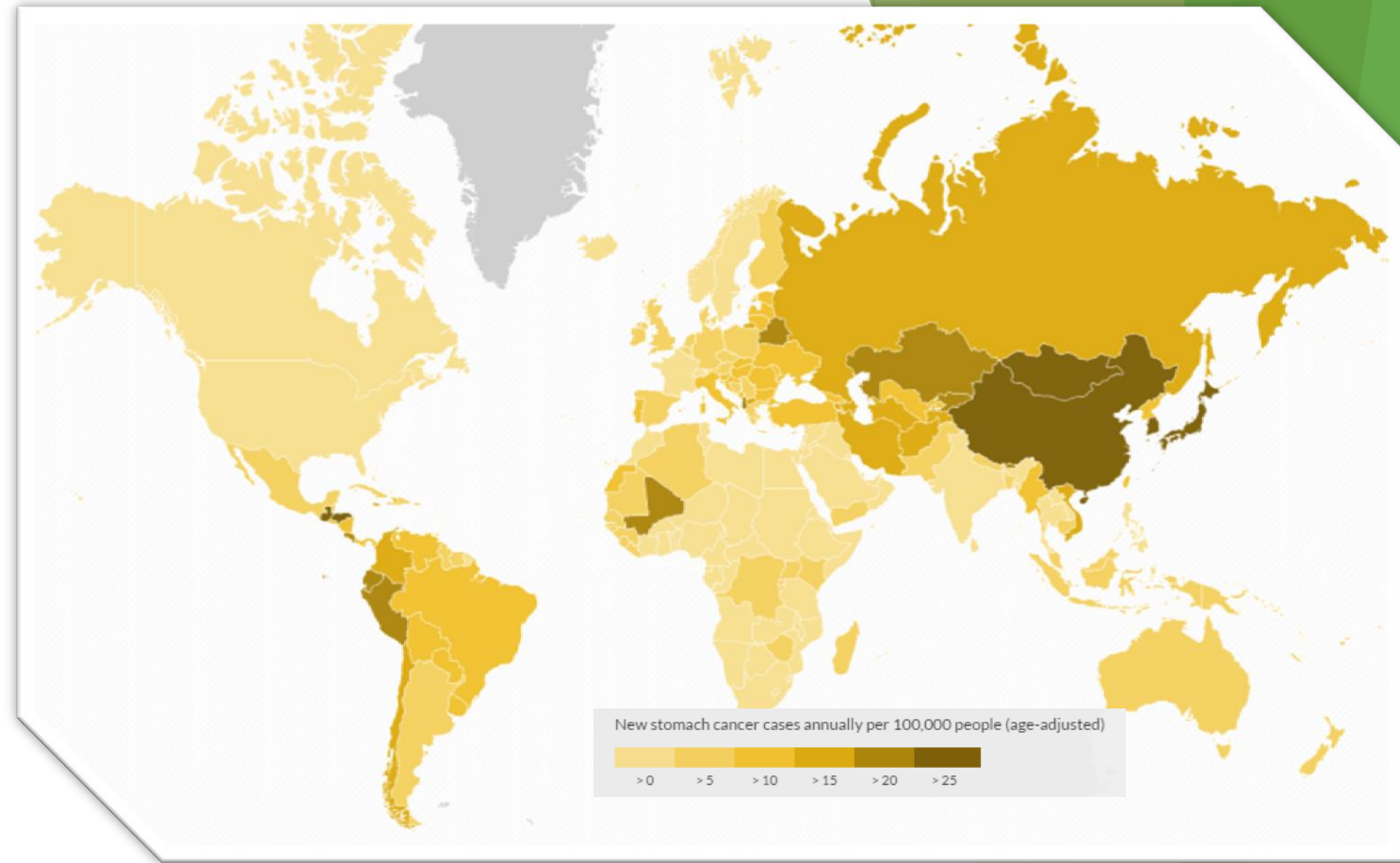
Será que o paradigma está a mudar?

- ▶ Carcinoma Gástrico
- ▶ Papel da Terapêutica Neoadjuvante
 - ▶ Quimioterapia
 - ▶ Radioterapia
 - ▶ Quimiorradioterapia
- ▶ Chegada ao Gold Standard
- ▶ Guidelines
- ▶ FLOT - Experiência do nosso centro
- ▶ Perspectivas futuras
- ▶ Conclusão



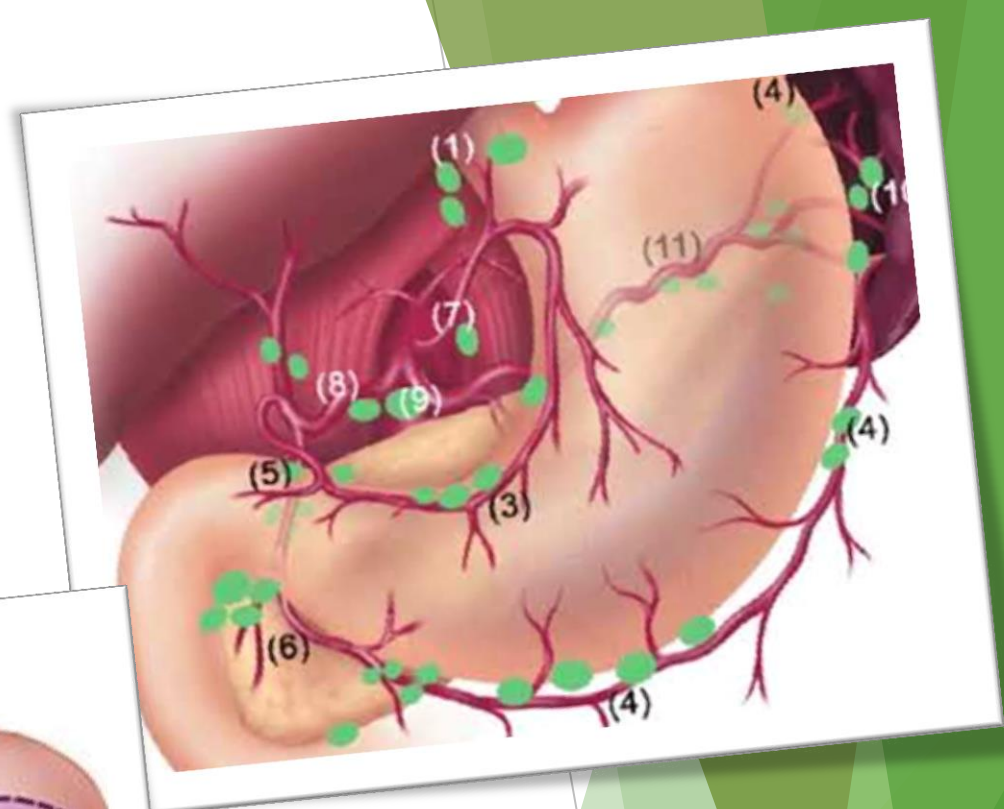
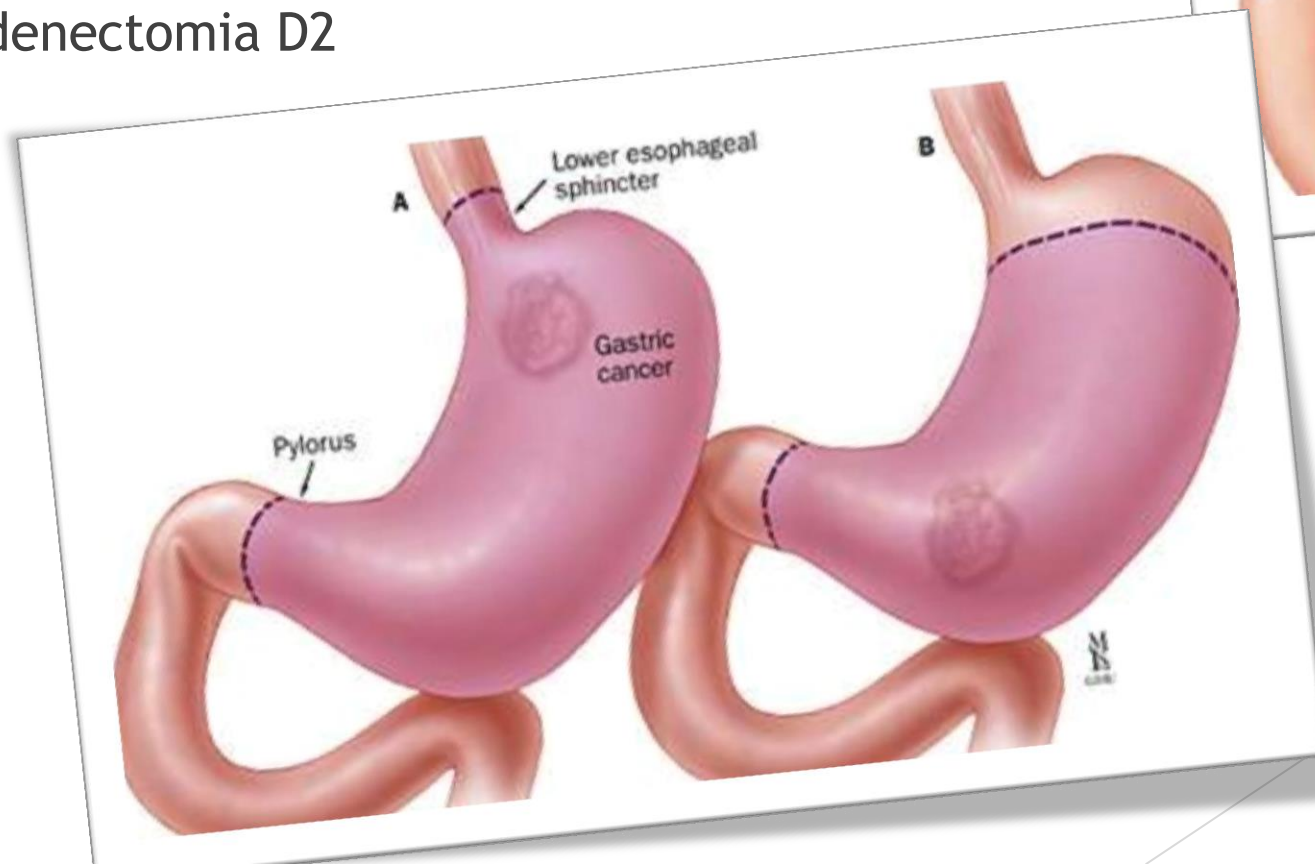
Carcinoma Gástrico

- ▶ 6ª neoplasia mais incidente na Europa
- ▶ 4ª causa + freq de morte por cancro
- ▶ Assimetria geográfica
- ▶ Portugal: 5º tumor mais incidente



Carcinoma Gástrico

- ▶ Terapêutica potencial curativa:
Ressecção cirúrgica
 - ▶ Gastrectomia total ou subtotal
 - ▶ Linfadenectomia D2



NeoAdj?
PeriOp?

Papel da Terapêutica Neoadjuvante *Quimioterapia*

▶ Vantagens

- ▶ Redução do volume tumoral
- ▶ Aumento de ressecções cirúrgicas completas
- ▶ Acção sobre doença micrometastática
- ▶ Avaliação de quimiossensibilidade

▶ Desvantagens

- ▶ Atraso na ressecção cirúrgica -> progressão tumoral?
- ▶ Agravamento do estado geral do doente



Papel da Terapêutica Neoadjuvante *Quimioterapia*



ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer

David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc., Jeremy N. Thompson, M.Chir., Cornelis J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., Marianne Nicolson, M.D., J. Howard Scarffe, M.D., Fiona J. Lofts, Ph.D., Stephen J. Falk, M.D., Timothy J. Iveson, M.D., David B. Smith, M.D., Ruth E. Langley, M.D., Ph.D., et al., for the MAGIC Trial Participants*

- ▶ Abordagem cirúrgica? -> variabilidade...
- ▶ Downstaging!
- ▶ Vantagem de sobrevivência!
 - ▶ 36 vs. 23% aos 5 anos
- ▶ Efeito terapêutica pré-op > pós-op?

A

Epirrubicina
Cisplatina
5-FU
(3 ciclos)

Cirurgia

Epirrubicina
Cisplatina
5-FU
(3 ciclos)

B

Cirurgia

Papel da Terapêutica Neoadjuvante *Quimioterapia*



Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954

Christoph Schuhmacher, Stephan Gretschel, Florian Lordick, Peter Reichardt, Werner Hohenberger, Claus F. Eisenberger, Cornelia Haag, Murielle E. Mauer, Baktiar Hasan, John Welch, Katja Ott, Arnulf Hoelscher, Paul M. Schneider, Wolf Bechstein, Hans Wilke, Manfred P. Lutz, Bernard Nordlinger, Eric Van Cutsem, Jörg R. Siewert, and Peter M. Schlag

Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial

Marc Ychou, Valérie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouché, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Genève, Philippe Lasser,

Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: A meta-analysis

Wei Li, Jing Qin, Yi-Hong Sun, Tian-Shu Liu

Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials

Yi Liao^{,†}, Zu-li Yang^{*,†}, Jun-sheng Peng^{*}, Jun Xiang^{*} and Jian-ping Wang[†]*

Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone for Gastric Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

A-Man Xu^{1,2,3}, Lei Huang^{1,2,3}, Wei Liu^{3,3}, Shuang Gao^{1,4}, Wen-Xiu Han^{1,2}, Zhi-Jian Wei^{1,2}

Papel da Terapêutica Neoadjuvante

Radioterapia

▶ Vantagens

- ▶ Maior tolerância
- ▶ Facilidade de selecção da área a irradiar
- ▶ Maior taxa de ressecção com margens livres
- ▶ Downstaging tumoral

▶ Desvantagens

- ▶ Maior dificuldade na ressecção cirúrgica
- ▶ Maior taxa de complicações cirúrgicas
- ▶ Ausência de controlo sistémico



Papel da Terapêutica Neoadjuvante *Radioterapia*



Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) — report on 370 patients

Zhi-Xian Zhang M.D.^a, Xian-Zhi Gu M.D.^a, Wei-Bo Yin M.D.^a, Guo-Jun Huang M.D.^b, Da-Wei Zhang M.D.^b,
Ru-Gang Zhang M.D.^b

RT pré-operatória -- [1978-1989]

▶ Maior taxa de sobrevivência global

Aos 5 anos: 30,1% vs. 19,8%

Aos 10 anos: 20,3 vs. 13,3%

▶ Maior taxa de ressecção curativa R0

89,5% vs 79,4%

▶ Maior taxa de *downsizing* local

▶ Menor incidência de metastização linfática regional

Papel da Terapêutica Neoadjuvante

Quimiorradioterapia



Papel da Terapêutica Neoadjuvante *Quimiorradioterapia*

Multi-Institutional Trial of Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Resectable Gastric Carcinoma

J.A. Ajani, P.F. Mansfield, N. Janjan, J. Morris, P.W. Pisters, P.M. Lynch, B. Feig, R. Myerson, R. Nivers, D.S. Cohen, and L.L. Gunderson

Paclitaxel-Based Chemoradiotherapy in Localized Gastric Carcinoma: Degree of Pathologic Response and Not Clinical Parameters Dictated Patient Outcome

J.A. Ajani, P.F. Mansfield, C.H. Crane, T.T. Wu, S. Lunagomez, P.M. Lynch, N. Janjan, B. Feig, J. Faust, J.C. Yao, R. Nivers, J. Morris, and P.W. Pisters

Phase II Trial of Preoperative Chemoradiation in Patients With Localized Gastric Adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of Combined Modality Therapy and Pathologic Response

Jaffer A. Ajani, Kathryn Winter, Gordon S. Okawara, John H. Donohue, Peter W.T. Pisters, Christopher H. Crane, John F. Greskovich, P. Rani Anne, Jeffrey D. Bradley, Christopher Willett, and Tyvin A. Rich

Papel da Terapêutica Neoadjuvante *Quimiorradioterapia*

CROSS

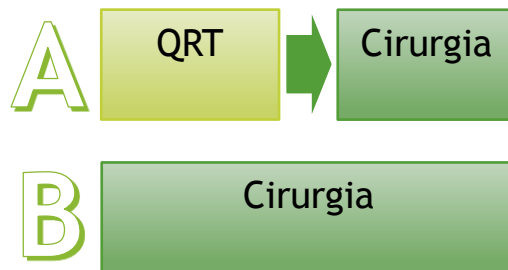
ORIGINAL ARTICLE

**Preoperative Chemoradiotherapy
for Esophageal or Junctional Cancer**

P. van Hagen, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, E.W. Steyerberg,
M.I. van Berge Henegouwen, B.P.L. Wijnhoven, D.J. Richel,

Tumores do esófago e JGE

- ▶ Maior taxa de ressecção curativa R0
- ▶ Maior taxa de sobrevivência global
- ▶ Subtipo escamoso!
81,6 vs. 21,2 meses



Retrospective Study

**Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2
gastrectomy in locally advanced gastric cancer**

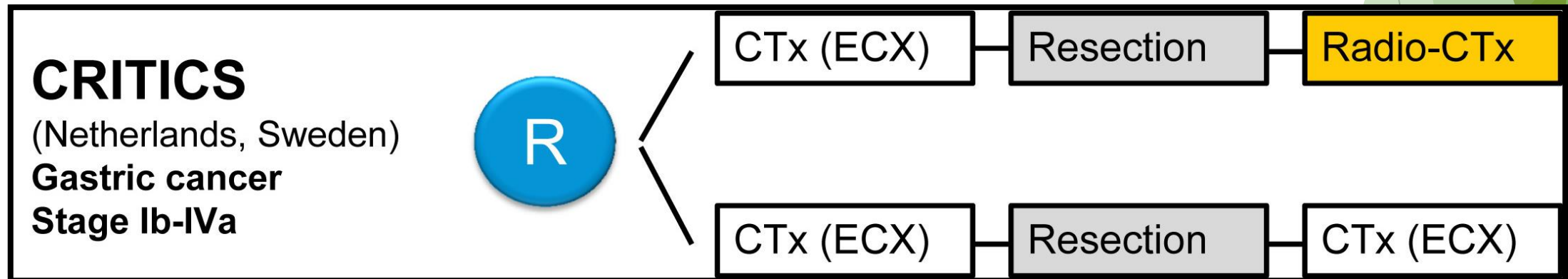
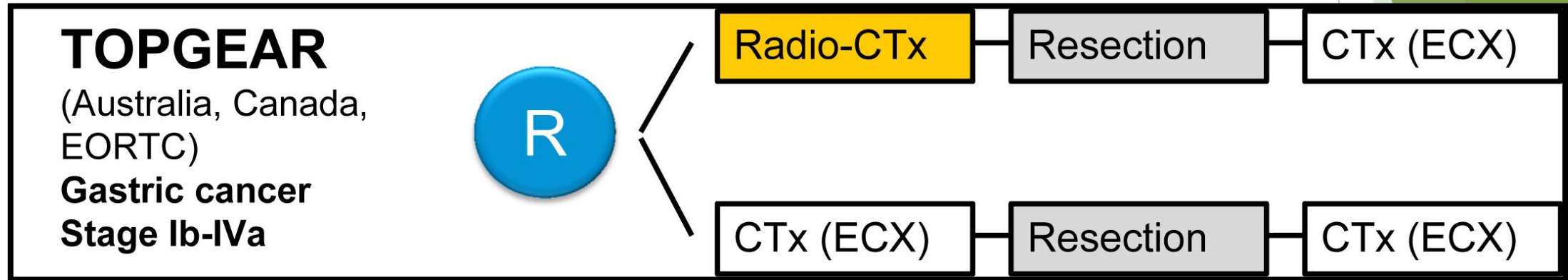
Mi Sun Kim, Joon Seok Lim, Woo Jin Hyung, Yong Chan Lee, Sun Young Rha, Ki Chang Keum,
Woong Sub Koom

QRT -- Cancro gástrico avançado,
inicialmente não ressecável

- ▶ 69% -> ressecáveis ---> 94% R0

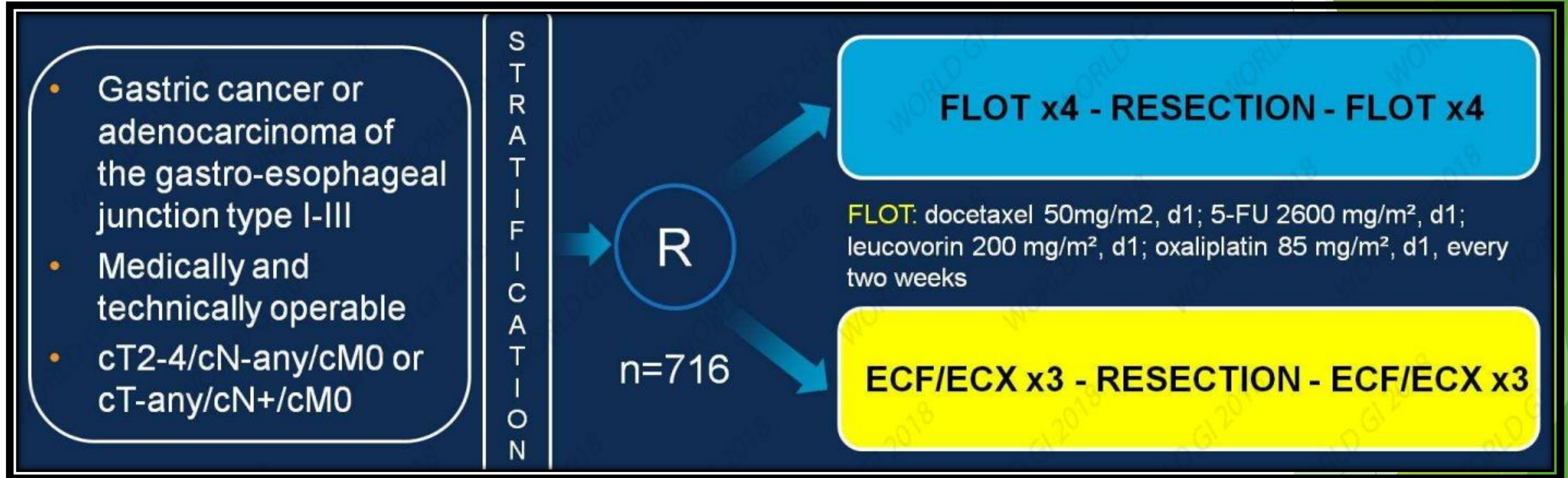
Papel da Terapêutica Neoadjuvante

Chegada ao gold standard



Papel da Terapêutica Neoadjuvante

Chegada ao gold standard



- **PFS**
30 vs. 18 meses
- **OS**
50 vs. 35 meses

- Maior taxa de resposta patológica completa
12,8% vs. 5,1%
- Maior taxa de resposta patológica subtotal
16,7% vs. 10,1%

Papel da Terapêutica Neoadjuvante

Guidelines?



National
Comprehensive
Cancer
Network®

- ▶ Tumores gástricos não metastizados, $\geq T2N0M0$ ou $TxN+M0$, potencialmente ressecáveis, podem ser tratados com:
 - QT perioperatória
(grau de evidência 1)
 - Ou
 - QRT pré-operatória
(grau de evidência 2b)



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

European Society for Medical Oncology

- ▶ Tumores gástricos não metastizados, estádios $>T1N0$, potencialmente ressecáveis, devem ser preferencialmente tratados com:
 - QT perioperatória
(grau de evidência 1)

(QRT pré-operatória não considerada)

FLOT



- ▶ 5-Fluorouracilo
- ▶ Levofolinato
- ▶ Oxaliplatina
- ▶ Docetaxel

FLOT

A experiência do nosso centro

Table 1: Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline	
	All (n=16)
Age, years - median (IQR)	66 (20)
Male - n (%)	12 (75%)
Location of Cancer - n (%)	
Gastric	14 (87.5%)
Antrum -	5 (31.3%)
Body -	9 (56.3%)
Gastroesophageal Junction	2 (12.5%)
Histology - n (%)	
Tubular	9 (56.3%)
Mucinous	1 (6.2%)
Mixed	2 (12.5%)
Poorly-cohesive cells	5 (31.3%)
Histological grade - n (%)	
Grade unknown	4 (25%)
Grade 2	3 (18.8%)
Grade 3	9 (56.3%)



FLOT

A experiência do nosso centro

ECOG PS - n (%)	
0	12 (75%)
1	3 (18.8%)
2	1(6.2%)
Clinical staging	
cT1b	1(6.2%)
cT2	2 (12.5%)
cT3	8 (50%)
cT4	5 (31.3%)
N0	6 (37.5%)
N+	8 (50%)
Negative Peritoneal Lavage	13 (81.2%)
Suspected Peritoneal Lavage	3 (18.8%)
Preoperative FLOT cycles	
2*	1(6.2%)
4	12 (75%)
8**	3 (18.8%)



FLOT

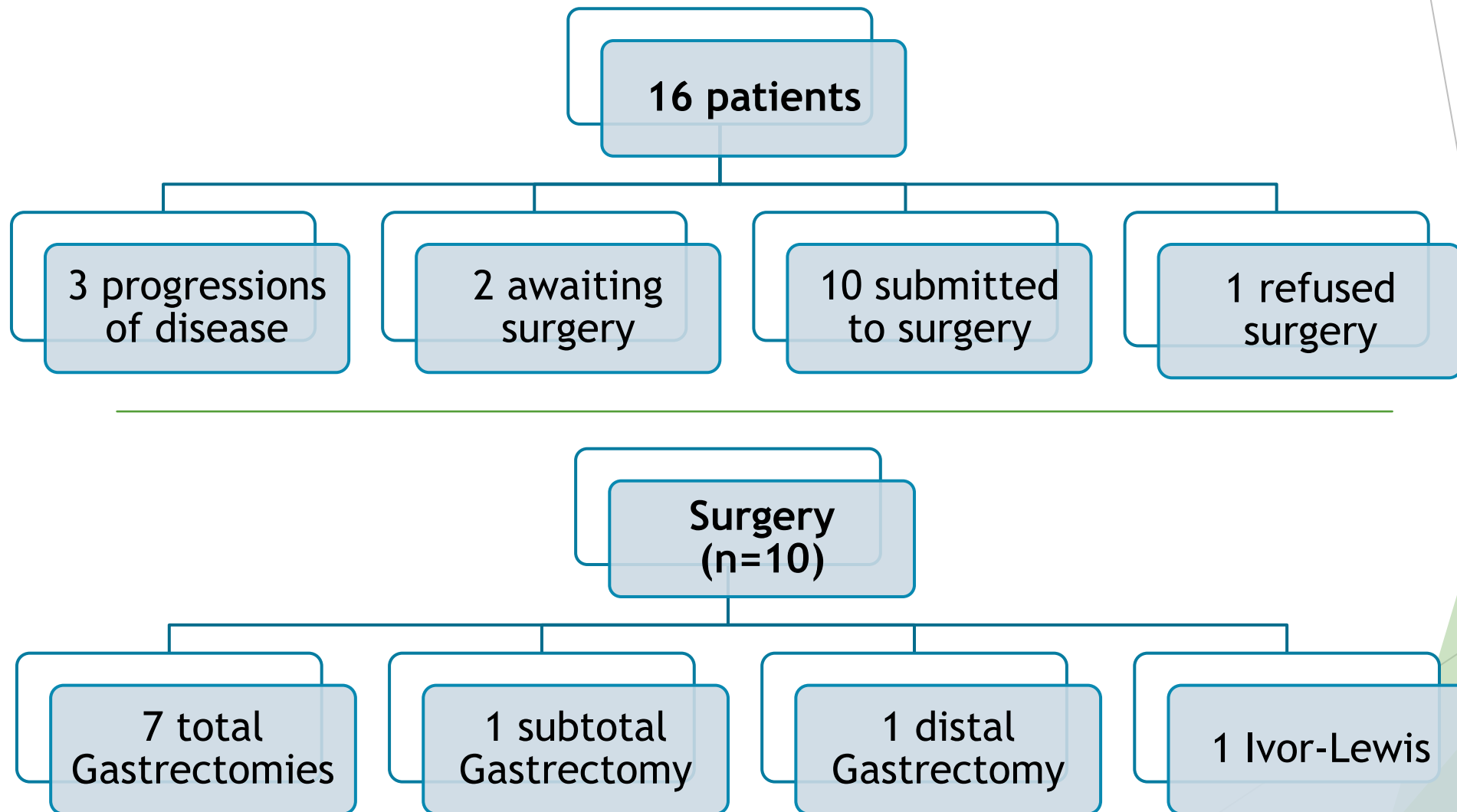
A experiência do nosso centro

Toxicities	
Grade 4***	3 (18.8%)
Any grade toxicities:	
Nausea/Vomit	8 (50%)
Neuropathy	7 (43.8%)
Diarrhea	4 (25%)
Stomatitis/mucositis	2 (12.5%)
Pain	2 (12.5%)
Acute renal insufficiency	2 (12.5%)
Elevation of liver enzymes	1 (6.2%)
Alopecia	1 (6.2%)
Infection****	1 (6.2%)



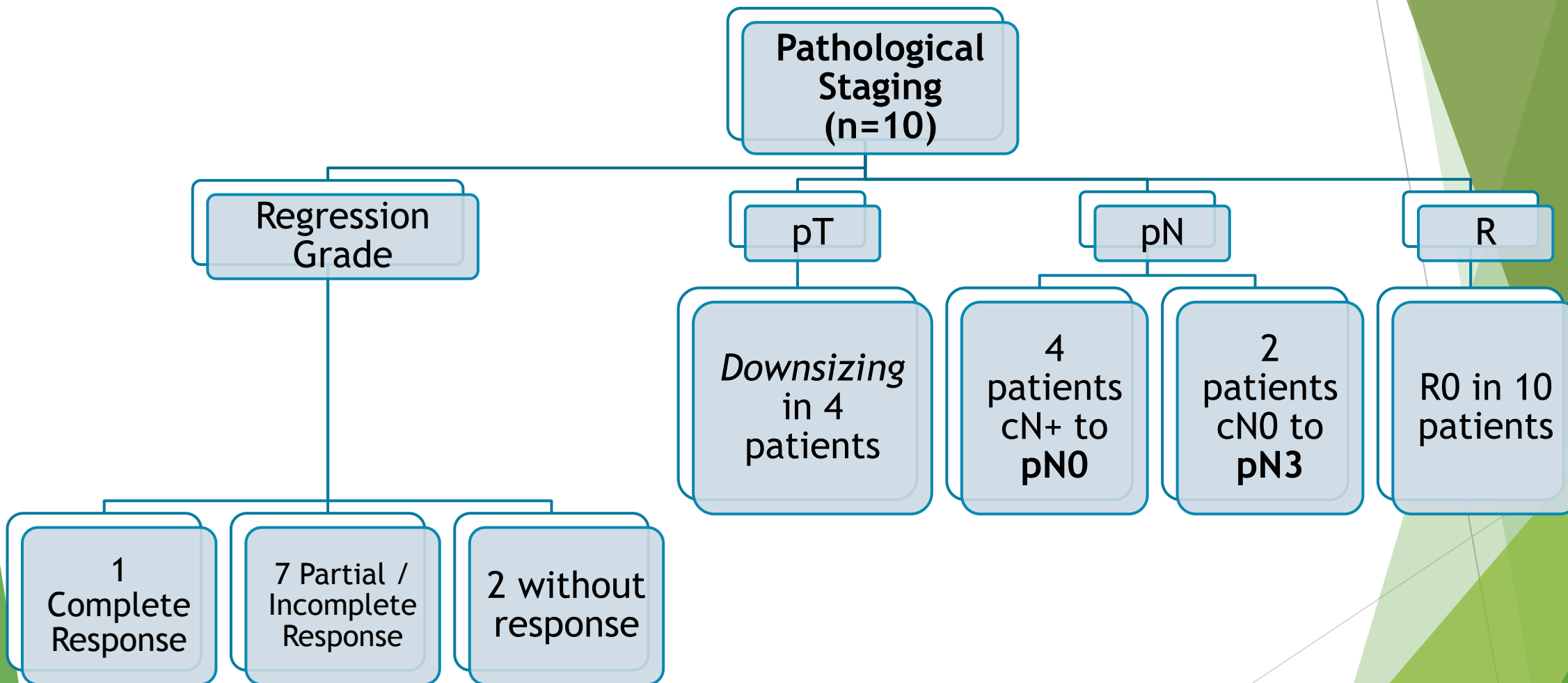
FLOT

A experiência do nosso centro



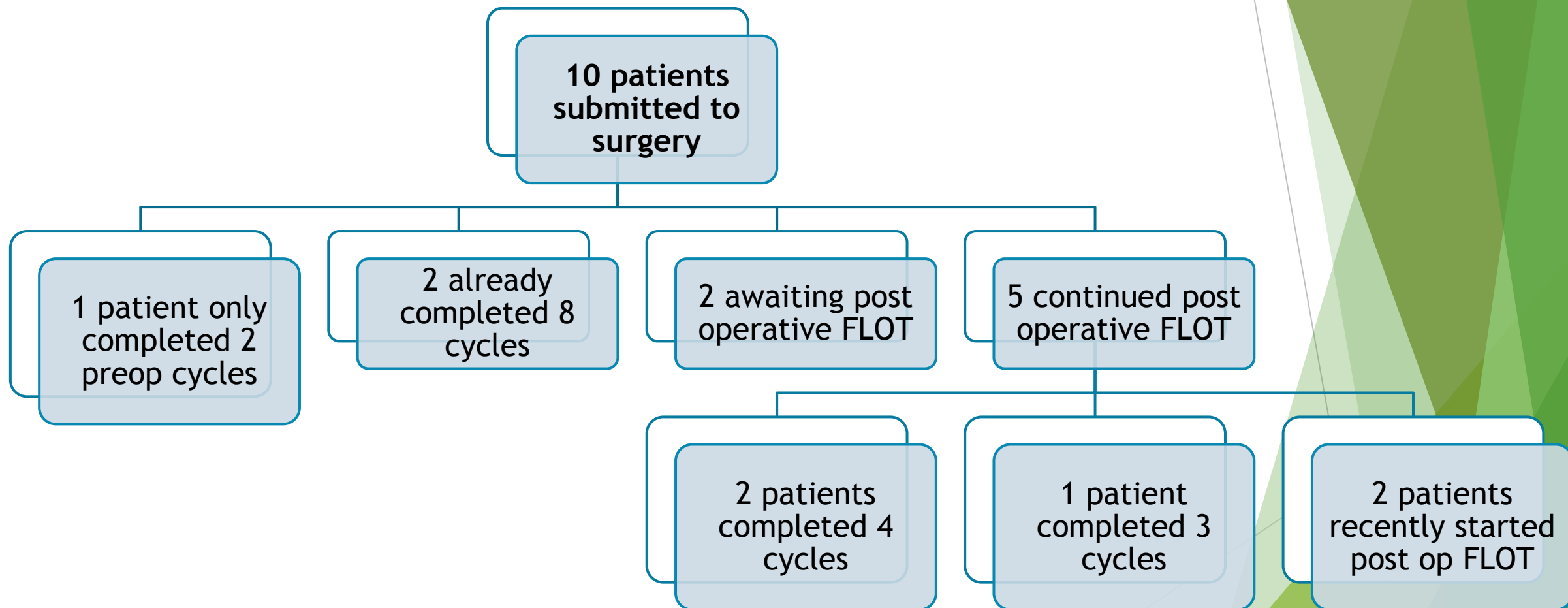
FLOT

A experiência do nosso centro



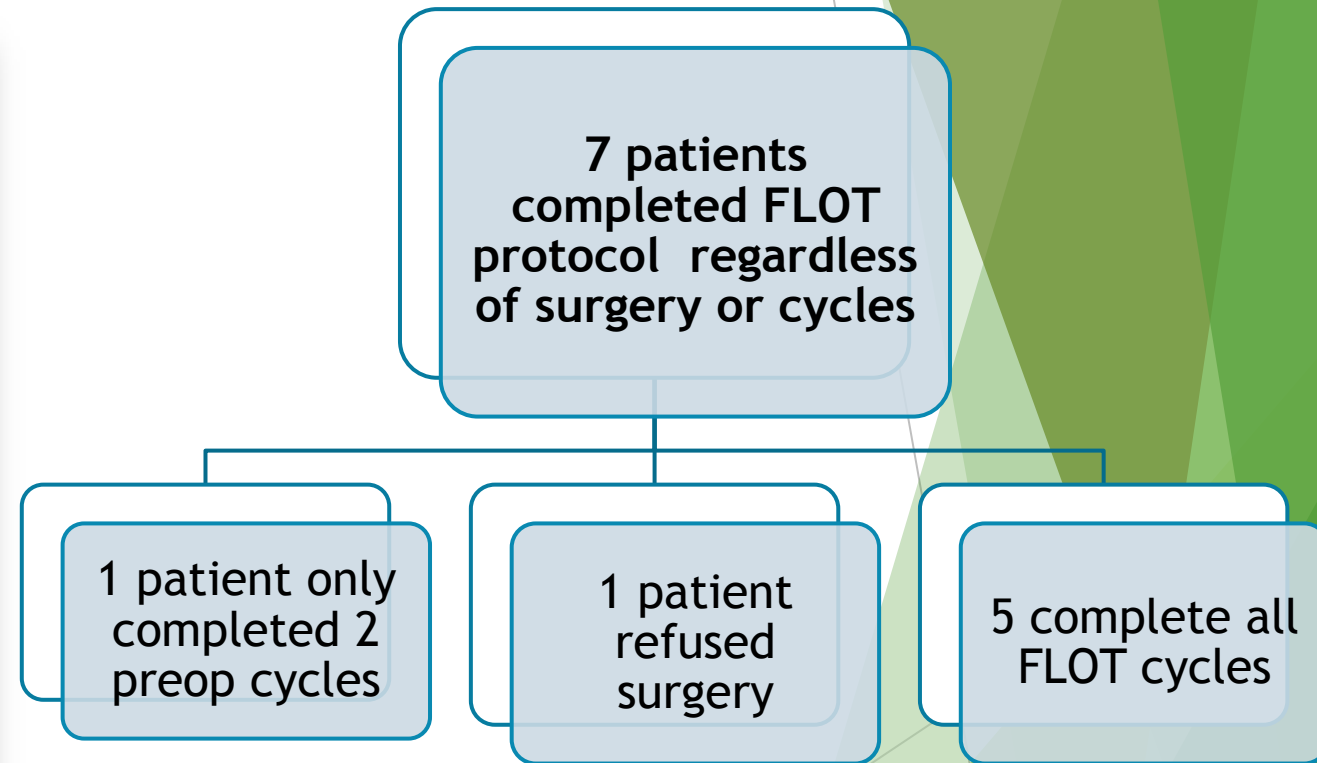
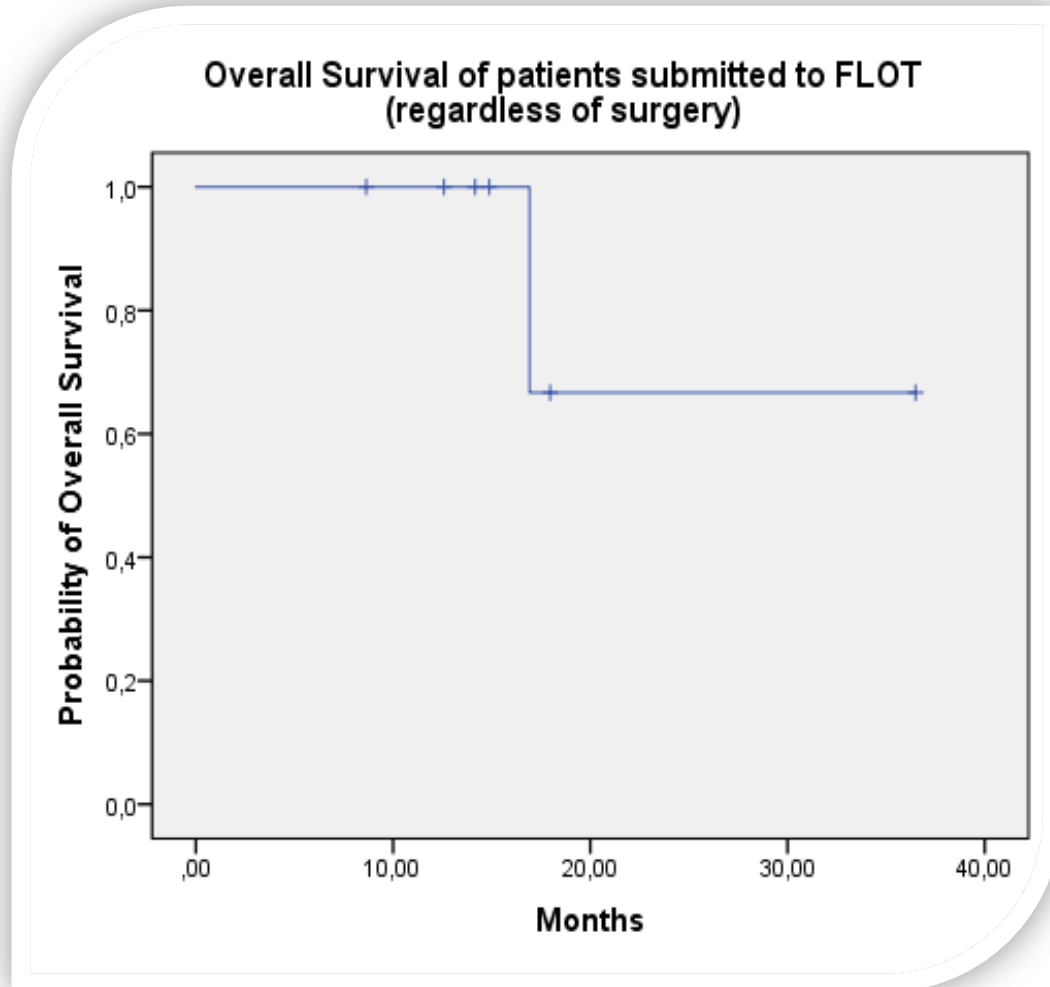
FLOT

A experiência do nosso centro



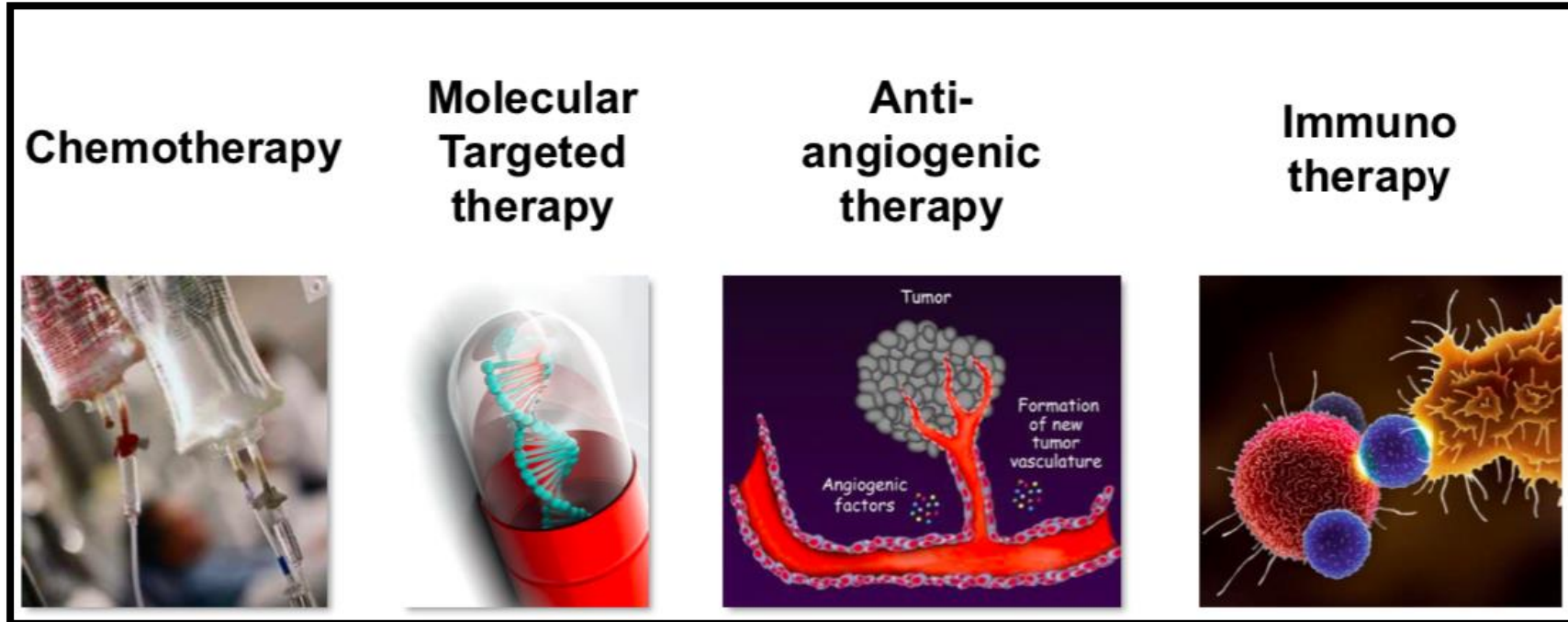
FLOT

A experiência do nosso centro



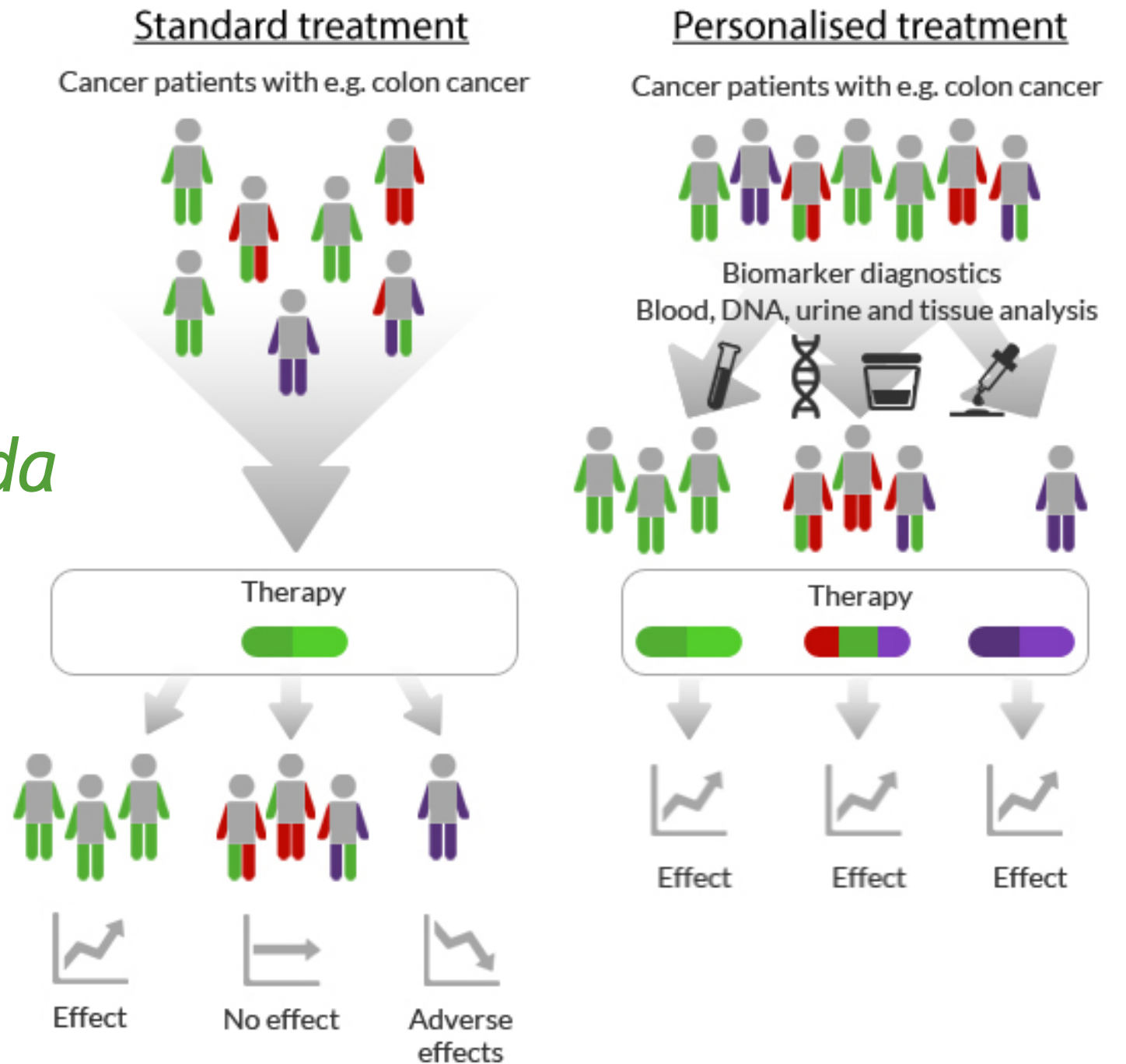
Perspetivas futuras

- ▶ Integração de outras terapêuticas sistêmicas



- ▶ Integração de RT
- ▶ Integração HIPEC na adjuvância

Perspetivas futuras *Medicina Personalizada*



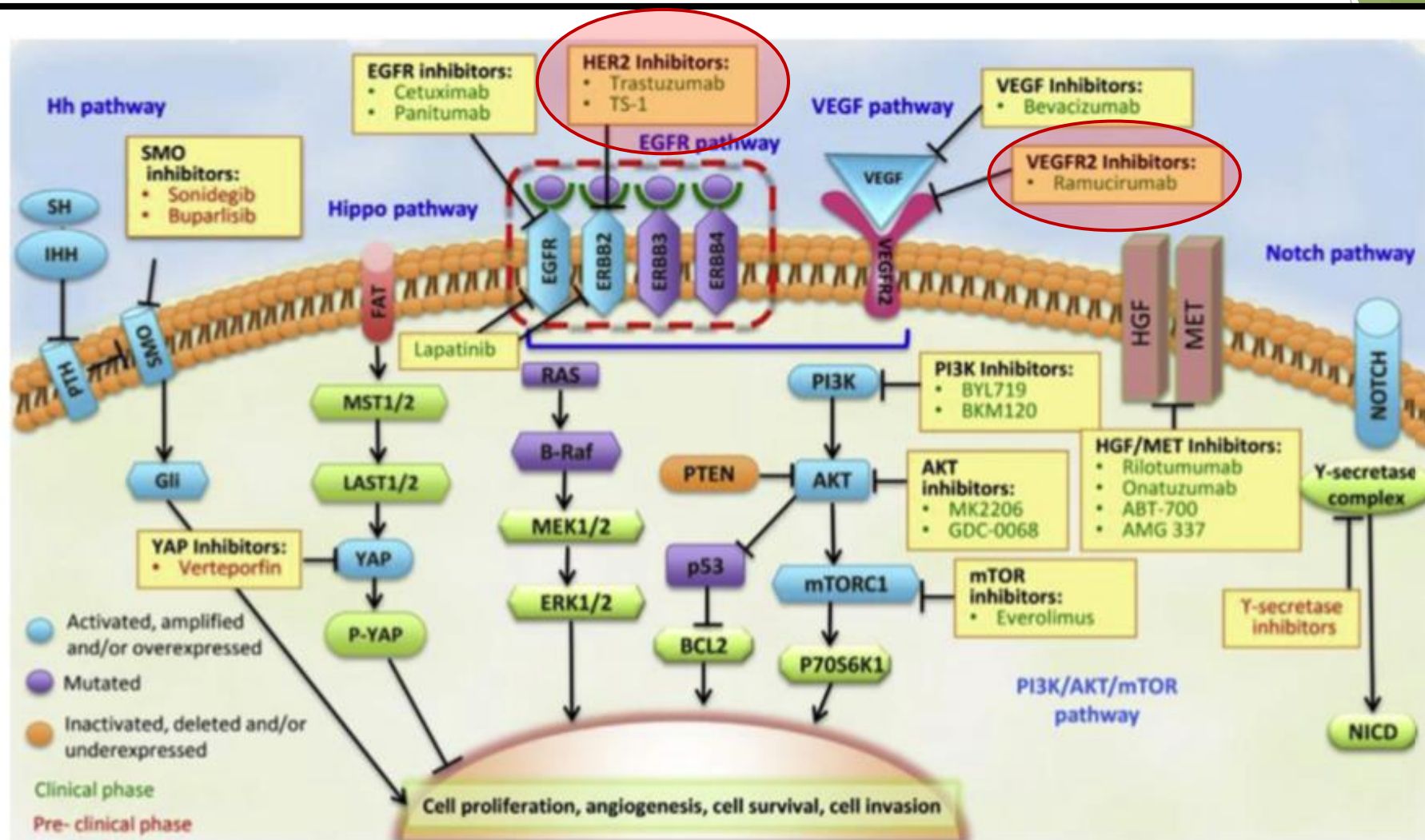
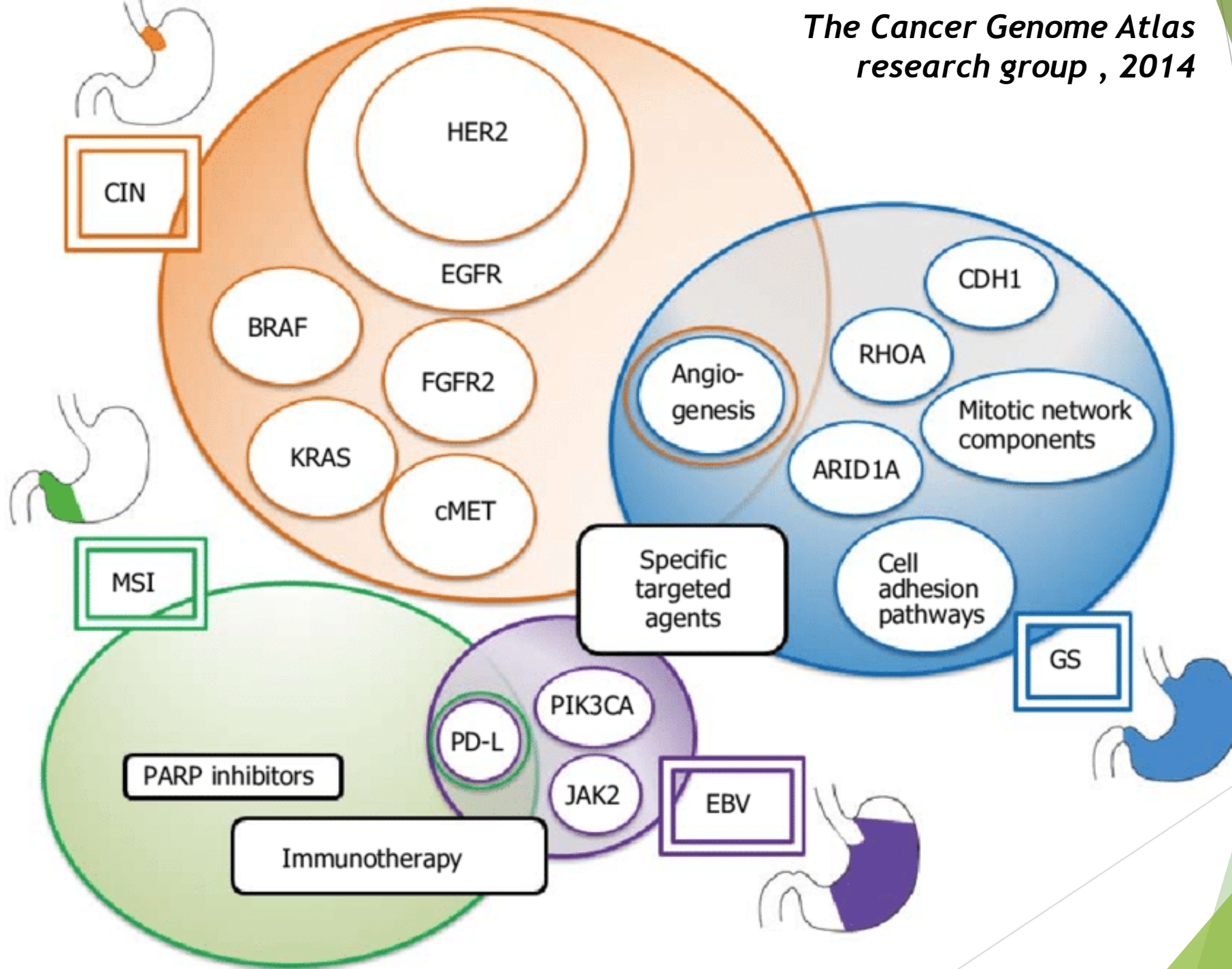
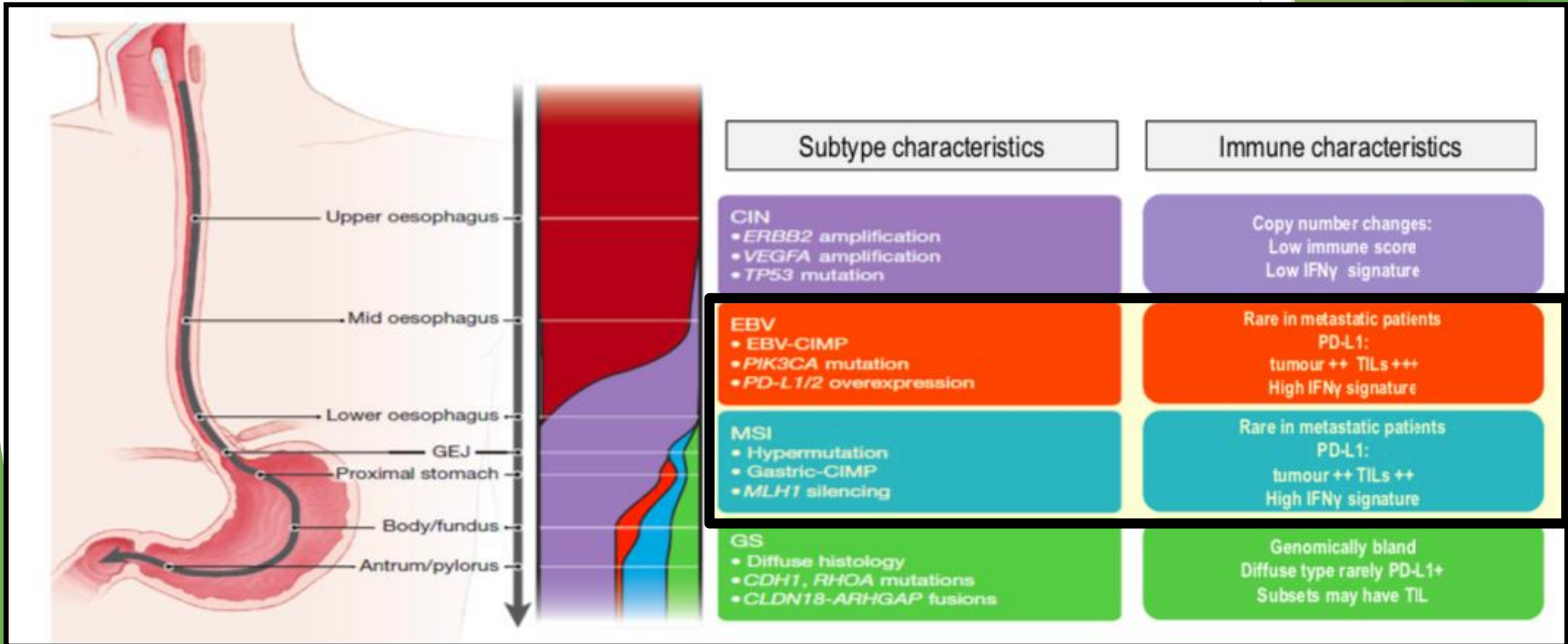


Fig. 4. Molecular pathways and targeted agents in gastric cancer. Hh, hedgehog. (From Riquelme I, Saavedra K, Espinoza JA, et al. Molecular classification of gastric cancer: towards a pathway-driven targeted therapy. *Oncotarget* 2015;6(28):24766.)



Integração de Imunoterapia



Integração da Imunoterapia

ENSAIO	FASE	BRAÇOS
ICONIC	Fase 2	FLOT + avelumab
DANTE	Fase 2	FLOT FLOT + atezolizumab > Atezolizumab manutenção
PANDA	Fase 2	COD + atezolizumab
KEYNOTE 585	Fase 3	QT QT + pembrolizumab
VESTIGE	Fase 2, pós QT NA e cirurgia, ypN1-N3, R1	Nivolumab + ipilimumab QT pos operatório

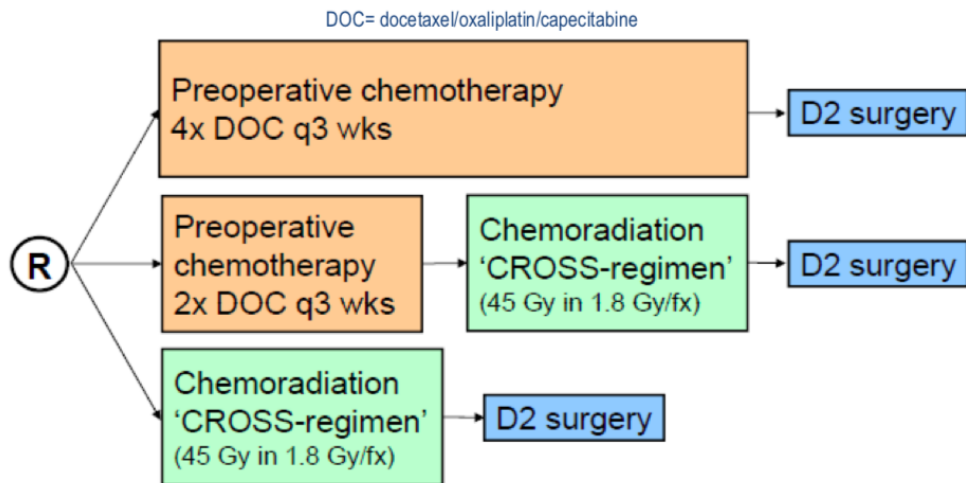
Integração de terapêutica alvo *Her-2*

ENSAIO	FASE	BRAÇOS
PET-RARCA FLOT6	Fase 2/3	FLOT FLOT + Pertuzumab + Trastuzumab
INNOVATION	Fase 2	ECF/ECX CF +Trastuzumab CF +Trastuzumab + Pertuzumab

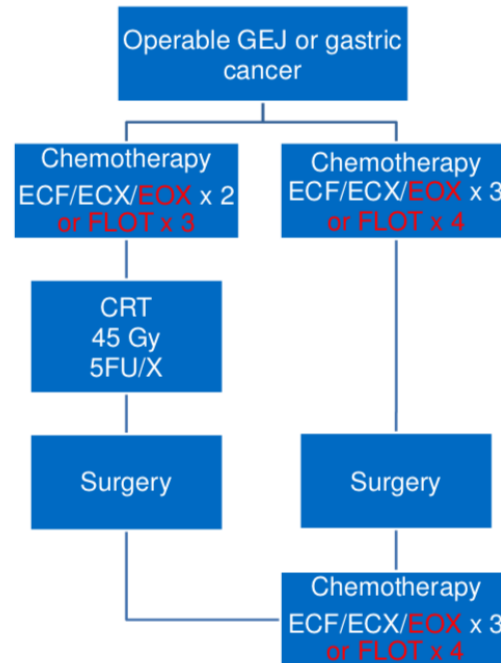
Integração da RT no esquema peri-op

Maior papel nos tumores da TGE

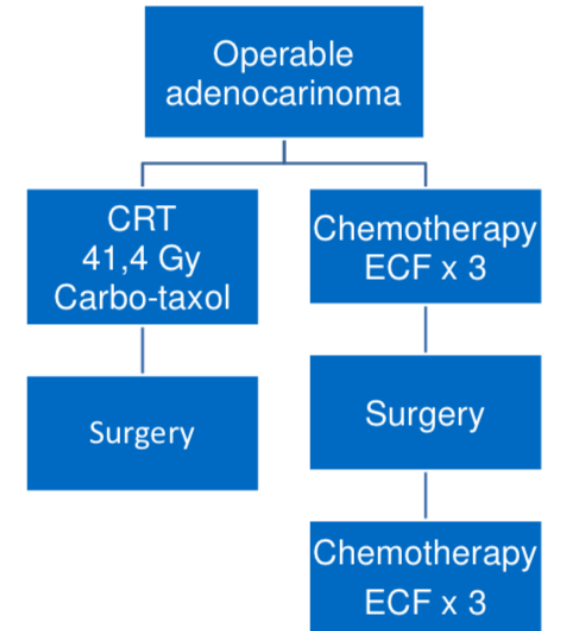
CRITICS II



TOPGEAR



NEO-AEGIS



ECF = epirubicin/cisplatin/5-FU or capecitabine

Take-home messages

- **Gold standard – FLOT**
- **Multimodalidade**
- **Seguro e eficaz**
- **Regressão patológica – Downsizing**
- **Cirurgia – Técnica e Timing**



Conclusão

- ▶ Nos estádios precoces de cancro gástrico a **cirurgia** é a terapêutica com intenção curativa de eleição, porém por si só é insuficiente
- ▶ Papel de terapêutica complementar: na Europa, o *Gold Standard* é **terapêutica peri-operatória: FLOT**.
- ▶ A medicina personalizada parece ser o futuro, com tentativa de descoberta de biomarcadores preditivos de resposta: **assinaturas moleculares**.





**CANCER
DESTRUCTION**



IN PROGRESS