

RELATO DE CASO

Resposta patológica completa à poliquimioterapia com esquema Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil neoadjuvante em câncer gástrico localmente avançado

Pathologic complete response to polichemotherapy using Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil neoadjuvant in locally advanced gastric cancer

Adriana Pinheiro Bezerra Pires¹, Ramille Moitas Kramer de Mesquita², Isadora Câmara Pessoa², Amanda Gifone Aragão², Dalgimar Beserra de Menezes³, Manoel Messias de Campos Júnior⁴, Olavo Napoleão de Araújo Júnior⁴

¹ Serviço de Oncologia Clínica, Hospital Geral de Fortaleza, Universidade de Fortaleza, UNIFOR.

² Acadêmica do terceiro ano de Medicina, Universidade de Fortaleza, UNIFOR

³ Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Geral de Fortaleza.

⁴ Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Geral de Fortaleza

PALAVRAS-CHAVE

Câncer gástrico, DCF, Quimioterapia neoadjuvante

RESUMO

O câncer gástrico é um dos mais prevalentes hoje no Brasil, além possuir uma alta letalidade. Na abordagem terapêutica do câncer gástrico, além da ressecção cirúrgica, a quimioterapia perioperatória (QP) apresenta relevante papel, aumentando as possibilidades de cirurgias consideradas curativas, bem como a sobrevida livre de progressão e sobrevida global. O objetivo desse artigo é relatar o caso de um paciente com adenocarcinoma gástrico localmente avançado submetido à quimioterapia perioperatória com Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil (DCF) que resultou em resposta patológica completa (RPC). A substituição do esquema padrão - Epirrubicina, Cisplatina e Fluorouracil (ECF) e Epirrubicina, Oxaliplatina e Capecitabina (EOX) pelo DCF e o resultado final obtido sugere que o esquema DCF possa ser uma opção de tratamento perioperatório para câncer gástrico localmente avançado, a despeito de sua elevada toxicidade, sendo necessários estudos prospectivos específicos para melhor análise e validação do seu uso em situações semelhantes.

KEYWORDS

Gastric Cancer, DCF, neoadjuvant chemotherapy

ABSTRACT

Gastric cancer is a tumor with high prevalence rates in Brazil. Furthermore, it also has high mortality. In the therapeutic management of gastric adenocarcinoma, besides the surgical resection, we may use many auxiliaries' chemotherapies, which

ENVIADO: 18/02/2013 | APROVADO: 26/05/2015

significantly increase the number of curative surgery, as well as progression-free survival and overall survival. The aim of this article is to report the case of a patient with locally advanced gastric adenocarcinoma who underwent perioperative chemotherapy with Docetaxel Cisplatin and Fluorouracil (DCF) that resulted in pathologic complete response. The replacement of the regular regimen used - Epirubicin, Cisplatin plus Fluorouracil (ECF) or Epirubicin, Oxaliplatin plus Capecitabine (EOX) by DCF and the final result obtained suggests that the DCF regimen may be a treatment option in perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer, despite its high toxicity. However, prospective studies are needed to better assess and validate DCF use in similar situations.

■ INTRODUÇÃO

O câncer gástrico se destaca em nosso meio por sua alta prevalência na população, sendo o quarto e o sexto tumor mais incidente em homens e mulheres, respectivamente. Apesar do declínio que sua série histórica demonstra ocorrer em vários países, o prognóstico dos pacientes afetados continua sombrio, sendo a segunda causa de morte por câncer no mundo¹. A ressecção cirúrgica e retirada de linfonodos continua sendo a principal abordagem curativa no tratamento do adenocarcinoma gástrico², porém menos de dois terços desses se mostram ressecáveis³. Na busca por melhores resultados terapêuticos, associações com quimioterápicos têm sido amplamente utilizadas, as quais têm se mostrado efetivas. No entanto, atualmente as condutas estabelecidas para o uso de quimioterápicos no tratamento da neoplasia de estômago necessitam melhor padronização na busca do tratamento ideal em cada situação^{4,5,6}.

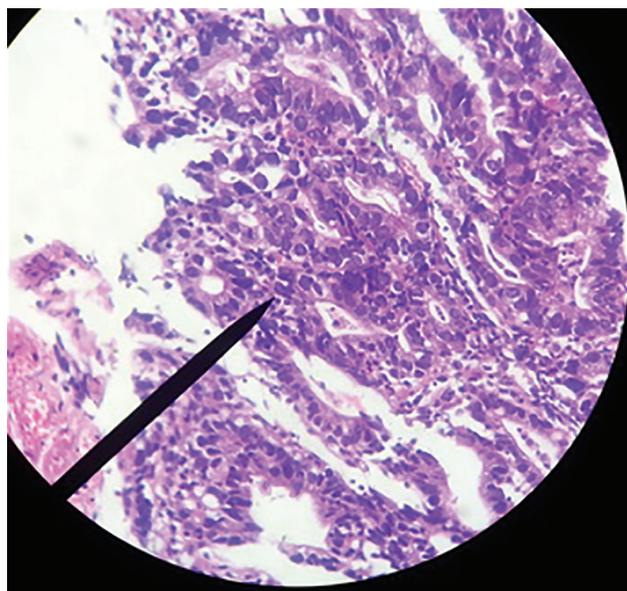
Para o câncer gástrico localmente avançado, uma abordagem terapêutica hoje utilizada é o uso de quimioterápicos no período pré e pós-operatório que tem resultado em uma melhora significativa no número de cirurgias consideradas curativas, bem como a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global⁷. Nesse artigo, objetivamos relatar o caso de um paciente com adenocarcinoma gástrico localmente avançado submetido à quimioterapia perioperatória, porém com substituição do esquema quimioterápico normalmente utilizado nesse contexto - Epirubicina, Cisplatina e Fluorouracil (ECF), pelo esquema Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil (DCF), mais comumente utilizado em neoplasias gástricas avançadas e de uso mais restri-

to por sua maior toxicidade. No paciente relatado, foi conseguido resposta patológica completa (RPC), resultado bastante animador e promissor.

■ RELATO DE CASO

O paciente de 62 anos, sexo masculino, foi diagnosticado com adenocarcinoma gástrico, subtipo intestinal, em junho de 2009, após endoscopia digestiva alta (Figura 1). Ao estadiamento, apresentava tomografia computadorizada (TC) de abdome com extensa lesão gástrica e linfonodomegalias perigástricas, porém sem evidência de metástases à distância (Figura 2).

Figura 1. Adenocarcinoma gástrico, coloração H-E, MO aumento 400x.



Foi tratado com QT perioperatória com esquema DCF (docetaxel 75 mg/m² endovenoso (EV) D1, cisplatina 75 mg/m² EV D1, fluorouracil 750 mg/m²/dia EV em

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Adriana Pinheiro Bezerra Pires
 Telefone: (85) 3265-6037 / (85) 8658-7555
 E-mail: adriana.oncologia@gmail.com
 Rua Ávila Goulart, 900, Papicú
 CEP 60155-290

de quimioterápicos normalmente utilizados para essa opção de tratamento envolve o ECF e EOX⁹.

Em estudos recentes, o regime triplo com DCF tem demonstrado eficiência superior na terapêutica do câncer gástrico avançado quando comparado a esquemas como CF (cisplatina e fluorouracil) e ECF, alcançando melhores índices de resposta global, sobrevida livre de progressão e sobrevida total¹⁰⁻¹⁶. Apesar de reconhecido seus benefícios, o uso de DCF continua reservado às opções de terapia paliativa (tumores irresssecáveis e/ou com presença de metástases) e é limitado pelo temor da toxicidade associada ao regime, sendo pouco explorada sua utilidade nos esquemas perioperatórios em neoplasias gástricas localmente avançadas.

Em revisão da literatura encontramos dois estudos clínicos isolados com utilização de DCF perioperatório para câncer gástrico. Ambos os estudos avaliaram de forma retrospectiva os benefícios da utilização do DCF nesse contexto. No estudo de Bayraktar et al., ainda que não tenha sido obtida nenhuma resposta patológica completa, do grupo de 21 pessoas com câncer gástrico localmente avançado, 35% atingiram remissão clínica parcial e 62% foram submetidos à cirurgia curativa após QT¹⁷.

Já no estudo de Ferri et al., dos 43 pacientes com câncer gástrico e esofágico localmente avançado, 41 obtiveram ressecção cirúrgica completa e quatro destes obtiveram resposta patológica completa. 29 pacientes ainda realizaram QT adjuvante e a taxa de sobrevida em três anos da amostra foi de 60%¹⁸.

Uma toxicidade mais elevada foi encontrada em nosso paciente bem como na maioria dos pacientes em todos os estudos que fizeram uso de DCF, havendo manifestações como anemia, náuseas, vômitos, diarreia e neutropenia febril, porém, a maioria das alterações encontradas foi manejável¹⁹. No entanto faz-se necessária a avaliação prévia do *performance status* (KPS) do paciente antes de indicação do tratamento²⁰.

A remissão completa do paciente ao fazer uso do esquema DCF aponta para uma alta eficiência dessa associação e ainda que não existam estudos que comparem o uso de DCF com ECF no contexto perioperatório, o resultado encontrado aponta para uma eventual alternativa terapêutica do esquema DCF aos tratamentos padrões perioperatórios, mas faz-se ainda necessária a realização de estudos prospectivos comprobatórios que abordem esse tema.

■ REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2012: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>
2. Fauci, B, Kasper, H, Longo, J, Loscalzo. Câncer do trato gastrointestinal, IN: Harrison Medicina Interna, 17ª edição, McGraw Hill, 2009; 571-573.
3. Kos F T, Uncu D, Özdemir N et al. Comparison of Cisplatin-5-Fluorouracil-Folinic Acid versus Modified Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil Regimens in the First-Line Treatment of Metastatic Gastric Cancer. *Chemotherapy* 2011; (57)230-235.
4. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 1997; (8)163-168.
5. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Combination chemotherapies in advanced gastric cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(18S):211s (abstr 4555)
6. Field K, Michael M and Leong T et al. Locally Advanced and Metastatic Gastric Cancer: Current Management and New Treatment Developments. *Drugs* 2008; 68(3) 299-317.
7. Souza FO, Antune LCM, Santos LHR. Tratamento paliativo do adenocarcinoma gástrico. *ABCD, Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva* 2011; (24) 74-80.
8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine*.2006; 355(1) 11-20.
9. Cunningham D, Rao S, Starling N et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric cancer: The REAL 2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2006 (24)18S LBA4017
10. Nishiyama M, Wada S. Docetaxel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; (12) 132-141.
11. Roth AD, Fazio N, Stupp R et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; (22) 3217-23.
12. Ben Aharon I, Purim O, Kundel Y et al. The combination of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in advanced gastric cancer: a single-institution experience. *Anticancer Drugs* 2012. (23):313-320.
13. Tugba Kos F, Uncu D, Özdemir N et al. Comparison of Cisplatin-5-Fluorouracil-Folinic Acid versus Modified Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil regimens in the first-line treatment of metastatic gastric cancer. *Chemotherapy* 2011; 57(3) 230-5.
14. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*.2006; 24(31):4991-7
15. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*.2007; 25(22):3205-9.
16. Özdemir N Y, Abalı H, Öksüzolu B et al. The efficacy and safety of reduced-dose docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in the

- first-line treatment of advanced stage gastric adenocarcinoma. *Medical Oncology* 2010; (27),680-684.
17. Bayraktar U D, Bayraktar S, Hosein P et al Preoperative docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy in patients with locally advanced gastro-esophageal adenocarcinoma. *Medical Oncology* 2012; (29) 1707-1710.
 18. Ferri L E, Ades S, Alcindor T et al. Perioperative Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for Locally Advanced Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Oncology*.2012; 23(6) 1512-1517.
 19. Kazmi S M, Jhamb J, Joseph M et al. Toxicity and efficacy of a weekly-based docetaxel, cisplatin, and 5FU (DCF) as first-line treatment for advanced gastric and esophageal cancer. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium; Abstract No 68.
 20. Ilson DH: Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in gastric cancer: does the punishment fit the crime? *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(22) 3188-3190.