



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAFAEL FANGUEIRO MARQUES

***Novas perspetivas no carcinoma gástrico metastizado -  
Imunoterapia***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MANUEL BORGES NASCIMENTO COSTA

DOUTORA MARIA ROSÁRIO JESUS LEBRE GARCIA

ABRIL/2020

Autor: Rafael Fangueiro Marques

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

7rafaelmarques@gmail.com

Orientador: Professor Doutor José Manuel Borges Nascimento Costa

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

jmncosta@gmail.com

Co-orientador: Doutora Maria Rosário Jesus Lebre Garcia

Assistente Hospitalar Graduado, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

rusalgarcia@gmail.com

## Índice

Índice .....	3
Glossário de Abreviações .....	5
Lista de gráficos, tabelas, diagramas e figuras .....	8
Resumo.....	10
Abstract.....	11
Introdução .....	12
Objetivos .....	13
Material e Métodos .....	14
Epidemiologia .....	15
Fatores de risco e prevenção do carcinoma gástrico .....	22
Rastreio.....	27
Classificação do carcinoma gástrico.....	28
Histologia .....	29
Classificação molecular .....	30
Epstein-Barr positivo (EBV) .....	30
Instabilidade cromossómica (CIN).....	31
Estabilidade genómica (GS): .....	31
Instabilidade microssatélite (MSI):.....	32
Manifestações Clínicas .....	34
Diagnóstico e Estadiamento .....	36
Tratamento atual no carcinoma gástrico metastático .....	39
Imunoterapia .....	46
Introdução.....	46
Checkpoints imunes.....	47
PD-1/PD-L1:.....	47
CTLA-4:.....	48
Ensaio clínico .....	51
Anti-CTLA-4: .....	51
Ipilimumab (Yervoy ®).....	51
Tremelimumab .....	51
Anti-PD-1/Anti-PD-L1: .....	51
Nivolumab (Opdivo ®).....	51
Pembrolizumab (Keytruda ®).....	57
Anti-PD-L1: .....	61
Avelumab (Bavencio ®) .....	61
Durvalumab (Imfinzi ®) ; Atezolizumab (Tecentriq ®).....	62

Efeitos secundários da imunoterapia.....	64
Conclusão.....	67
Agradecimentos.....	68
Bibliografia.....	69
Anexos.....	73

## Glossário de Abreviações

ARHGAP28: *Rho GTPase Activating Protein 28*

ARID1A: *AT rich interactive domain 1A (SWI-like)*

CAPOX: capecitabina + oxaliplatina

CDH1: *epithelial cadherin*

CDKN2A: *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*

CF: cisplatina + 5-FU

CG: carcinoma gástrico

CI: intervalo de confiança

CIN: instabilidade cromossómica

CJGE: carcinoma da junção gastroesofágica

CPNPC: carcinoma pulmonar de não pequenas células

CPS: *combined positive score*

CTLA-4: *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*

CTNNA1: *catenin alpha 1*

CX: cisplatina + capecitabina

DCF: docetaxel + cisplatina + 5-FU

DNA: ácido desoxirribonucleico

EBV: vírus Epstein-Barr

ECF: epirrubicina + cisplatina + 5-FU

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ECX: epirrubicina + cisplatina + capecitabina

EDA: endoscopia digestiva alta

EGFR: *epidermal growth factor receptor*

EMA: European Medicines Agency

EMR: *eletronic medical record*

EOF: epirrubicina + oxaliplatina + 5-FU

EOX: erriubicina + oxaliplatina + capecitabina

ERBB1/2: *erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 1/2*

FDA: Food and Drug Administration

FGFR2: *fibroblast growth factor receptor 2*

FIGC: carcinoma gástrico intestinal familiar

FLOT: 5-FU + leucovorina + oxaliplatina + docetaxel

FOLFIRI: irinotecano + leucovorina + 5-FU

FOLFOX: 5-FU + leucovorina + oxaliplatina

GS: estabilidade genómica

H. pilory: *Helicobacter pylori*

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano

HDGC: carcinoma gástrico difuso hereditário

HR: *hazard ratio*

ICI: inibidor do checkpoint imune

IL-12: interleucina 12

irAEs: eventos adversos imuno-relacionados

JAK2: *janus kinase 2*

MAPK: *mitogen-activated protein kinase*

MET: *mesenchymal-epithelial transition*

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare

mRNA: ácido ribonucleico mensageiro

MSI: instabilidade microssatélite

MSI-H: instabilidade microssatélite de alto grau

NR: não alcançável

OMS: Organização Mundial de Saúde

ORR: taxa de resposta objetiva

OS: sobrevivência global

*p*: nível de significância

PAF: polipose adenomatosa familiar

PCR: reação em cadeia de polimerase

PD-1: *programmed death 1*

PD-L1: *programmed death ligand 1*

PD-L2: *programmed death ligand 2*

PFS: sobrevivência livre de progressão

PIK3: *phosphatidylinositol 3-kinase*

PIK3CA: *phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase catalytic subunit alfa*

PS: *performance score*

QT: quimioterapia

RHOA: *ras homolog gene family, member A*

RTK: recetor de tirosina cinase

SOX: S-1 + oxaliplatina

SPG: Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia

TAS 102: trifluridina/tipiracilo

TCGA: The Cancer Genome Atlas

TNM: Classificação de tumores malignos

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

5-FU: 5-fluorouracilo

## Lista de gráficos, tabelas, diagramas e figuras

### ▪ Gráficos

- **Gráfico 1:** Taxas estimadas de incidência e mortalidade padronizadas por idade, a nível mundial em 2018, em ambos os sexos e em todas as idades.
- **Gráfico 2:** Taxa estimada de incidência padronizada por idade, a nível mundial e em Portugal, em 2018, em ambos os sexos e em todas as idades.
- **Gráfico 3:** Taxa estimada de mortalidade padronizada por idade, a nível mundial e em Portugal, em 2018, em ambos os sexos e em todas as idades.
- **Gráfico 4:** A) Nº de novos casos por 100 000 habitantes por raça/etnia e sexo no carcinoma gástrico. B) Nº de mortes por 100 000 habitantes por raça/etnia e sexo no carcinoma gástrico.
- **Gráfico 5:** A) Percentagem de novos casos de carcinoma gástrico por grupos de idade. B) Percentagem de mortes por carcinoma gástrico por grupos de idade.
- **Gráfico 6:** A) Nº estimado de casos incidentes de carcinoma gástrico, de 2018-2040, em ambos os sexos e em todas as idades. B) Nº estimado de mortes com carcinoma gástrico, de 2018-2040, em ambos os sexos e em todas as idades.
- **Gráfico 7:** A) Nº estimado de casos incidentes de carcinoma gástrico em Portugal, de 2018-2040, em homens e mulheres e em todas as idades. B) Nº estimado de mortes com carcinoma gástrico em Portugal, de 2018-2040, em homens e mulheres e em todas as idades.
- **Gráfico 8:** Classificação do carcinoma gástrico.
- **Gráfico 9:** Percentagem de casos por estadio no carcinoma gástrico.
- **Gráfico 10:** Sobrevida relativa aos 5 anos no carcinoma gástrico.
- **Gráfico 11:** A) Resultados da sobrevida global, de ambos os braços do estudo. B) Resultados da sobrevida livre de progressão, de ambos os braços do estudo. C) Resultados da máxima redução da carga tumoral, de ambos os braços do estudo.
- **Gráfico 12:** Resultados da máxima redução da carga tumoral.
- **Gráfico 13:** Sobrevida global em doentes com CG/CJGE avançado, com PD-L1 CPS $\geq$ 1 e numa população com MSI-H.

▪ Tabelas

- **Tabela I:** Regimes terapêuticos anti-H. pylori.
- **Tabela II:** Sintomologia mais frequente, presente em 18 363 doentes com carcinoma gástrico.
- **Tabela III:** Exames complementares de diagnóstico e estadiamento no carcinoma gástrico.
- **Tabela IV:** Estadiamento patológico (pTNM) do carcinoma gástrico, 8ª edição, American Joint Committee on Cancer (AJCC).
- **Tabela V:** Escalas de avaliação funcional: Karnofky e ECOG.
- **Tabela VI:** Principais semelhanças e diferenças dos checkpoints imunes: CTLA-4 e PD-1/PD-L1.
- **Tabela VII:** Indicações para utilização de inibidores dos checkpoints imunes, aprovados pelo FDA e EMA.
- **Tabela VIII:** Ensaios clínicos em curso, utilizando inibidores dos checkpoints imunes, no carcinoma gástrico.

▪ Diagramas

- **Diagrama 1:** Gestão do doente com carcinoma gástrico localmente avançado/recorrente irressuscável ou metastizado.
- **Diagrama 2:** Resumo de decisão terapêutica no carcinoma gástrico metastizado ou inoperável.

▪ Figuras

- **Figura 1:** Sequência de Correea.
- **Figura 2:** Subtipos moleculares do carcinoma gástrico.
- **Figura 3:** Características do cancro.
- **Figura 4:** Mecanismo de imunossupressão induzido pela via PD-1/PD-L1 no microambiente tumoral.
- **Figura 5:** Mecanismo de imunossupressão induzido pela via CTLA-4 no microambiente tumoral.
- **Figura 6:** Principais diferenças e semelhanças dos checkpoints imunes: CTLA-4 e PD-1/PD-L1.
- **Figura 7:** Diversos irAEs associados a inibidores checkpoints imunes em doentes com cancro.

## Resumo

O carcinoma gástrico é a 6<sup>a</sup> neoplasia maligna mais frequente e a 5<sup>a</sup> causa de morte, a nível mundial, com uma sobrevivência, aos 5 anos, de 31,5%. É uma doença complexa, heterogénea e multifatorial, com diferentes fenótipos e diferente distribuição geográfica. A maioria dos casos são adenocarcinomas e, nos países ocidentais, de diagnóstico tardio e estadio avançado de doença. A quimioterapia clássica continua a ser a primeira opção terapêutica do carcinoma gástrico metastizado. A introdução da nova classificação molecular e o desenvolvimento da imunoterapia, com resultados comprovados em outros tipos de cancros, desenvolveram o panorama de investigação científica deste tumor.

Os objetivos deste trabalho de revisão foram avaliar os fármacos utilizados na imunoterapia para o carcinoma gástrico, integrando-os no conhecimento atual da doença, bem como ilustrar os ensaios clínicos em curso.

Promoveu-se uma breve caracterização epidemiológica, clínica, histológica e molecular do carcinoma gástrico. Discutiu-se a terapêutica corrente do carcinoma gástrico metastizado e efetuou-se a revisão dos ensaios clínicos mais relevantes e das novas perspetivas da imunoterapia.

Apesar de todo o progresso já alcançado, não existem estudos a longo prazo do efeito da imunoterapia. No entanto, toda a investigação relativa a este novo paradigma na área oncológica irá prosseguir no sentido de otimizar esta linha terapêutica.

- *Palavras-chaves:* cancro gástrico metastizado; inibidores de checkpoints imunes; imunoterapia; PD-1/PD-L1; CTLA-4

## Abstract

Gastric carcinoma is the 6th most common tumor and the 5th cause of death, worldwide, with a 5-year survival rate of 31.5%. It is a complex, heterogeneous and multifactorial disease with different phenotypes and different geographical distributions. The majority of the cases are adenocarcinomas and, in western countries, with delayed diagnosis and advanced disease. Classical chemotherapy remains the first option treatment of metastatic gastric carcinoma. The introduction of the new molecular classification and the development of immunotherapy, with approved results in other types of cancer, increased the perspective of scientific investigation of this tumor.

The objectives of this review were to evaluate the drugs used in immunotherapy for gastric carcinoma, by integrating them in the current knowledge of the disease, as well as to illustrate the ongoing clinical trials.

It was promoted a brief epidemiological, clinical, histological and molecular characterization of gastric carcinoma. The current therapy for metastatic gastric carcinoma was discussed and the most relevant clinical trials and new perspectives on immunotherapy were reviewed.

Despite all the progress already achieved, there are no long-term studies on the effect of immunotherapy. However, all research regarding this new paradigm in the oncology area, will continue to optimize this therapeutic line.

- *Keywords:* metastatic gastric cancer, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, PD-1 / PD -L1, CTLA-4

## Introdução

O carcinoma gástrico constitui a 6<sup>a</sup> neoplasia maligna mais frequente, a nível mundial, e a 5<sup>a</sup> causa de morte. Está associado a vários fatores de risco, agentes infecciosos e fatores genéticos. Em Portugal, o rastreio do carcinoma gástrico apenas está indicado para indivíduos de alto risco, no entanto, estudos recentes evidenciaram benefício custo-efetivo na sua extensão a toda a população, em associação ao rastreio do cancro colorretal.

A quimioterapia clássica continua a ser a primeira opção na terapêutica do carcinoma gástrico metastizado. Contudo, os avanços da biologia molecular e o desenvolvimento da imunoterapia permitiram que novas abordagens terapêuticas apresentassem resultados promissores.

## Objetivos

Os objetivos deste estudo são avaliar os fármacos utilizados na imunoterapia para o carcinoma gástrico, integrados no conhecimento atual da doença, bem como ilustrar os ensaios clínicos em curso, utilizando inibidores dos checkpoints imunes.

## Material e Métodos

Para a realização e construção deste trabalho foram pesquisados artigos científicos, publicados na PubMed, Journal of Clinical Oncology e UptoDate, utilizando as seguintes palavras-chave: “metastatic gastric cancer”, “immune checkpoint inhibitor”, “immunotherapy”, “PD-1 / PD -L1 ”, “CTLA-4 ”.

Todos os artigos selecionados, tanto de revisão como ensaios clínicos, encontravam-se nas línguas inglesa e/ou portuguesa e foram publicados nos últimos 10 anos, embora artigos mais antigos, tenham sido consultados pela sua relevância. As figuras, tabelas, gráficos e diagramas utilizados ao longo do trabalho foram adaptados dos artigos pesquisados.

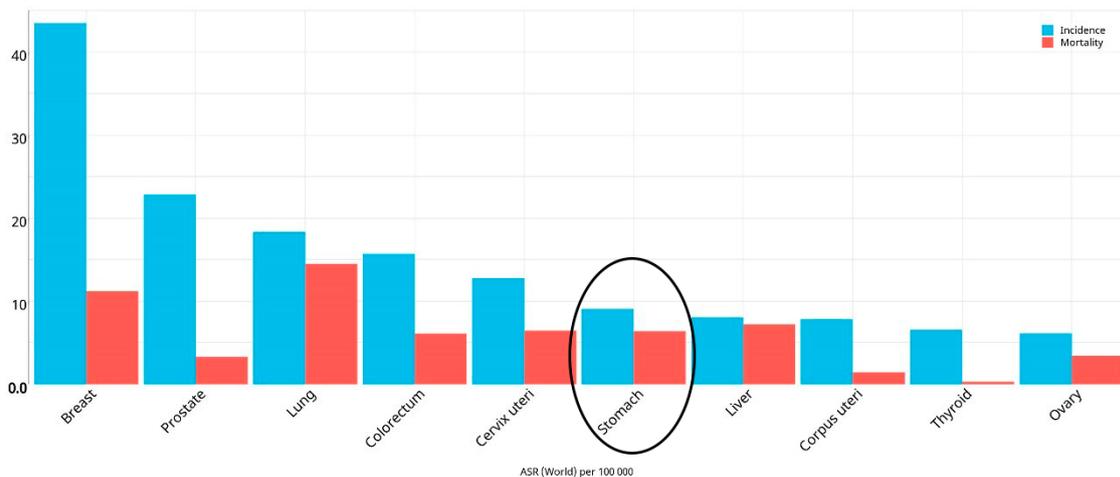
Os dados dos ensaios clínicos em curso, relativos à imunoterapia no carcinoma gástrico avançado e metastizado, presentes no portal *International Clinical Trials Registry Platform*, da Organização Mundial de Saúde, foram colhidos até 8 de novembro de 2019.

A consulta de *guidelines* internacionais do carcinoma gástrico metastizado, os dados estatísticos presentes no *Health Global Observatory*, da Organização Mundial de Saúde, e na *SEERs database*, bem como os Resumos das Características dos Medicamentos foram utilizados para completar esta revisão.

Após a pesquisa da informação e da sua leitura pormenorizada, recolheram-se e selecionaram-se os artigos científicos mais relevantes. Posteriormente, esquematizaram-se os principais tópicos da estrutura da revisão e foi feito um planeamento do trabalho, que permitiu utilizar as ideias-chave nos diversos capítulos, resultando no texto apresentado.

## Epidemiologia

A nível mundial, o carcinoma gástrico (CG) é o 6º cancro mais frequente e o 5º com maior mortalidade (gráfico 1) (1).

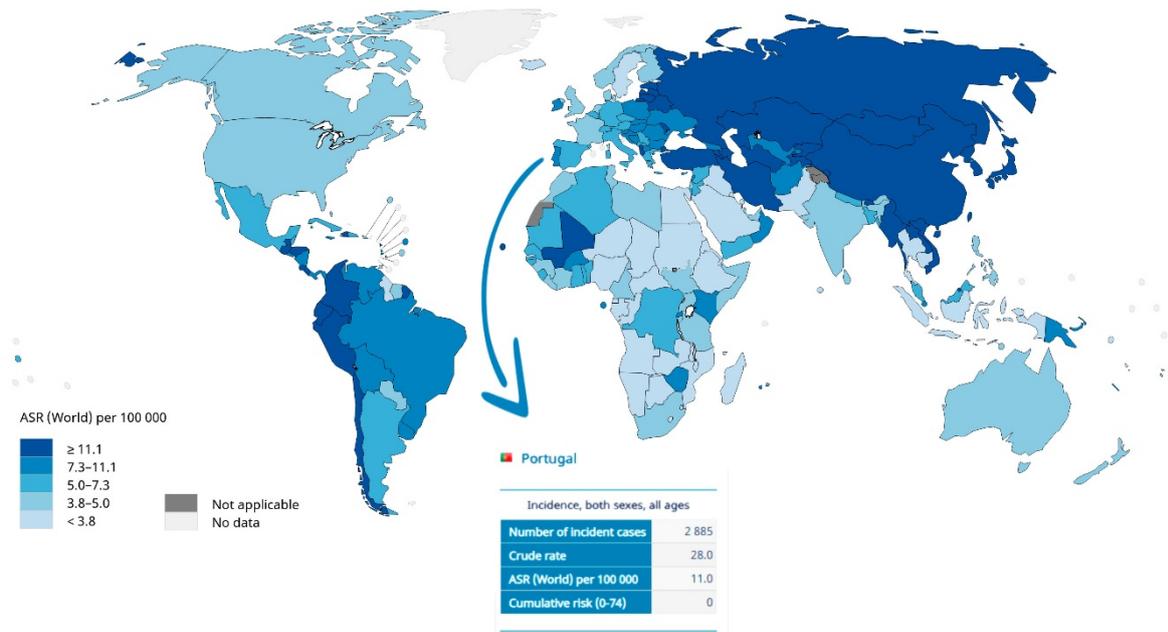


**Gráfico 1: Taxas estimadas de incidência e mortalidade padronizadas por idade, a nível mundial em 2018, em ambos os sexos e em todas as idades.**

Fonte: Globocan 2018

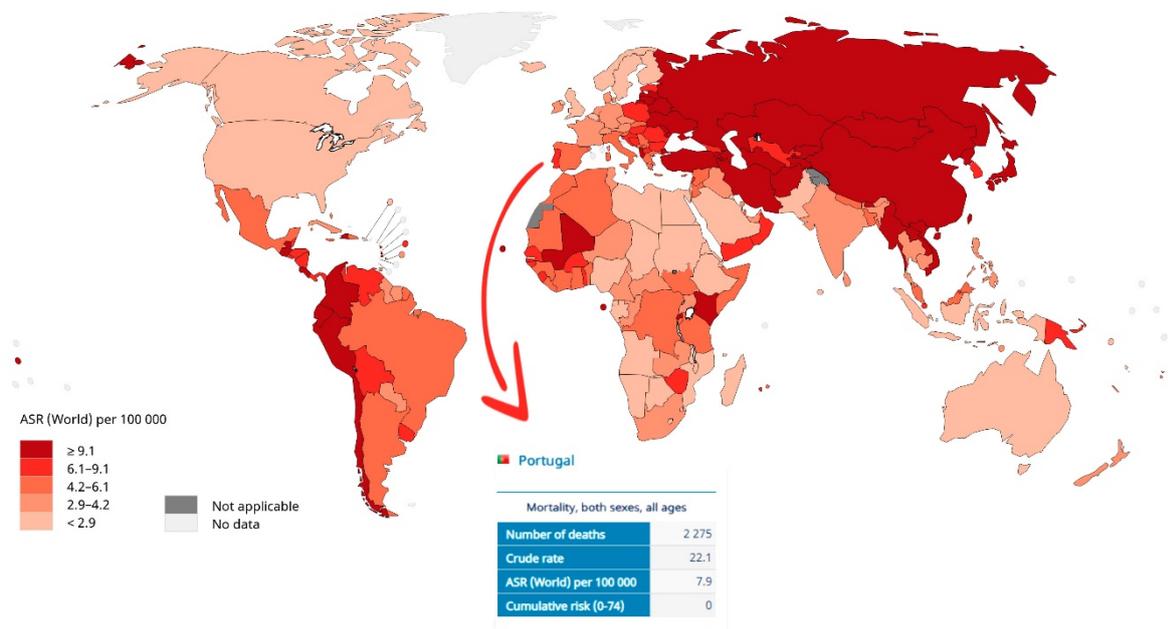
Segundo o Globocan, em 2018, foi estimada uma incidência mundial, em ambos os sexos e para todas as idades, de cerca de 11,1 e uma mortalidade de 8,2 por 100 000 habitantes (1).

O CG apresenta uma distribuição geográfica mundial muito assimétrica, sendo que os países com maior incidência são a Coreia do Sul (39,6%), a Mongólia (33,1%) e o Japão (27,5%), registando-se as incidências mais baixas na América do Norte e em algumas partes de África (gráfico 2). Relativamente à mortalidade, destaca-se a Ásia Oriental (15,9 por 100 000 habitantes), conforme representado no gráfico 3 (1).



**Gráfico 2: Taxa estimada de incidência padronizada por idade, a nível mundial e em Portugal, em 2018, em ambos os sexos e em todas as idades.**

Fonte: Adaptado de Globocan 2018



**Gráfico 3: Taxa estimada de mortalidade padronizada por idade, a nível mundial e em Portugal, em 2018, em ambos os sexos e em todas as idades.**

Fonte: Adaptado de Globocan 2018

Em 5 anos, calcula-se uma prevalência mundial de 1 589 752 casos, ocupando o 7º lugar entre todos tipos de cancro (1).

O CG é mais comum no sexo masculino (cerca de 2:1), com maior frequência nas raças negra, asiática e hispânica, apresentando, conseqüentemente, uma maior mortalidade nestes indivíduos (gráfico 4) (1,2).

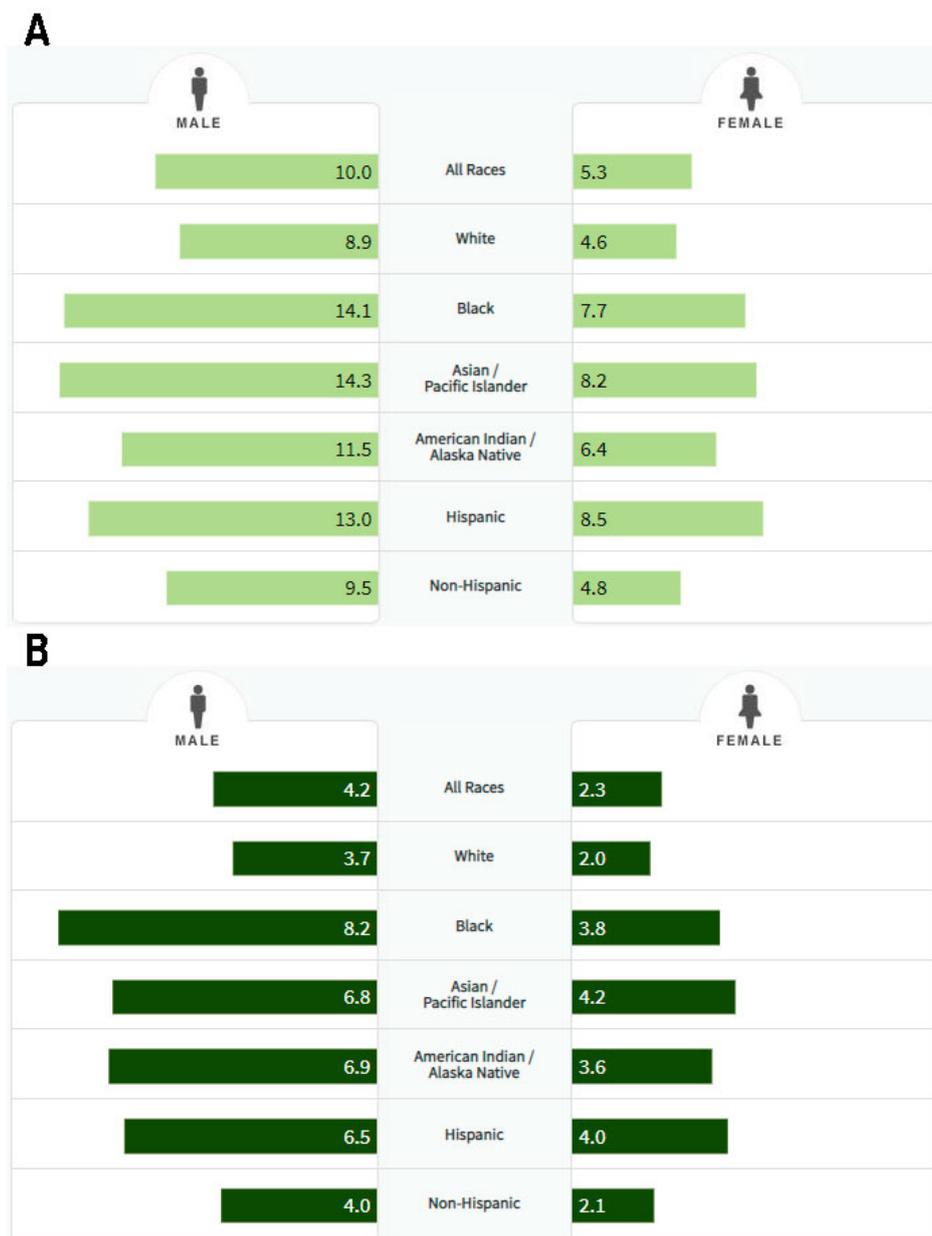


Gráfico 4: **A** – Nº de novos casos por 100 000 habitantes por raça/etnia e sexo no carcinoma gástrico.

**B** – Nº de mortes por 100 000 habitantes por raça/etnia e sexo no carcinoma gástrico.

Fonte: Adaptado de SEER Database, 2012-2016

A percentagem de sobrevivência, aos 5 anos (2009-2015), foi de 31,5% (2).

O CG é mais frequentemente diagnosticado entre os 65-74 anos, com uma idade média de 68 anos, e a percentagem de morte é superior na população entre os 75-84 anos, com uma idade média de 71 anos, como se constata no gráfico 5 (2).

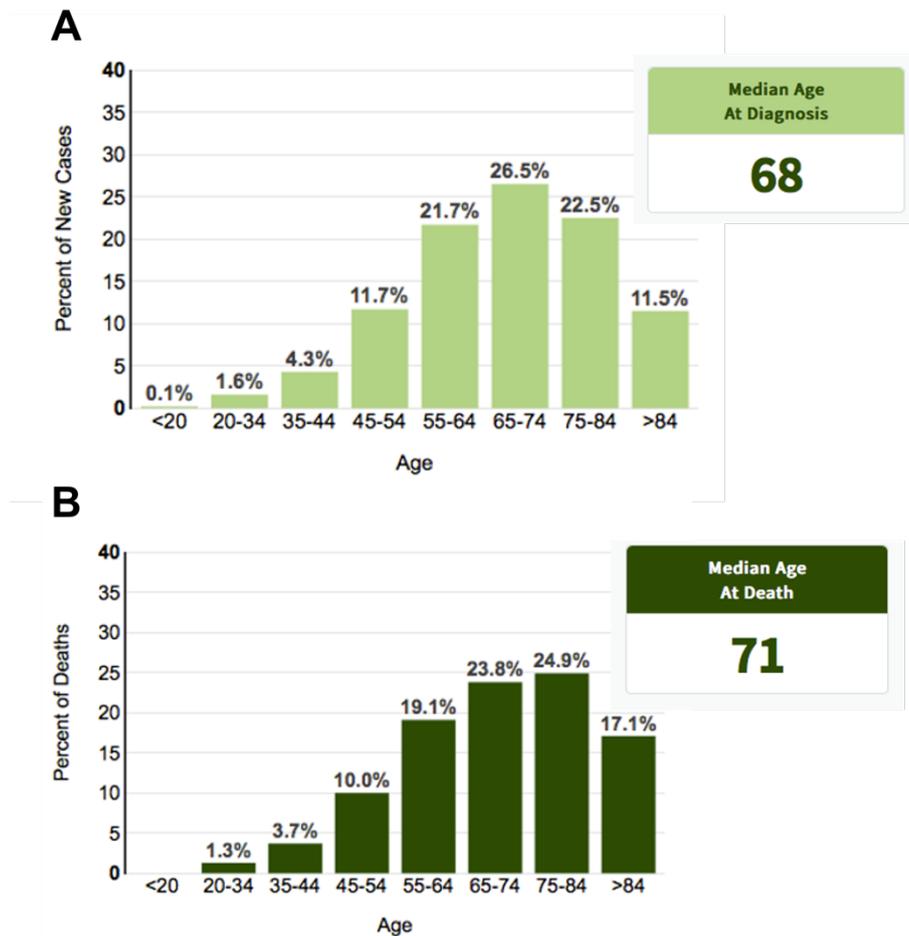
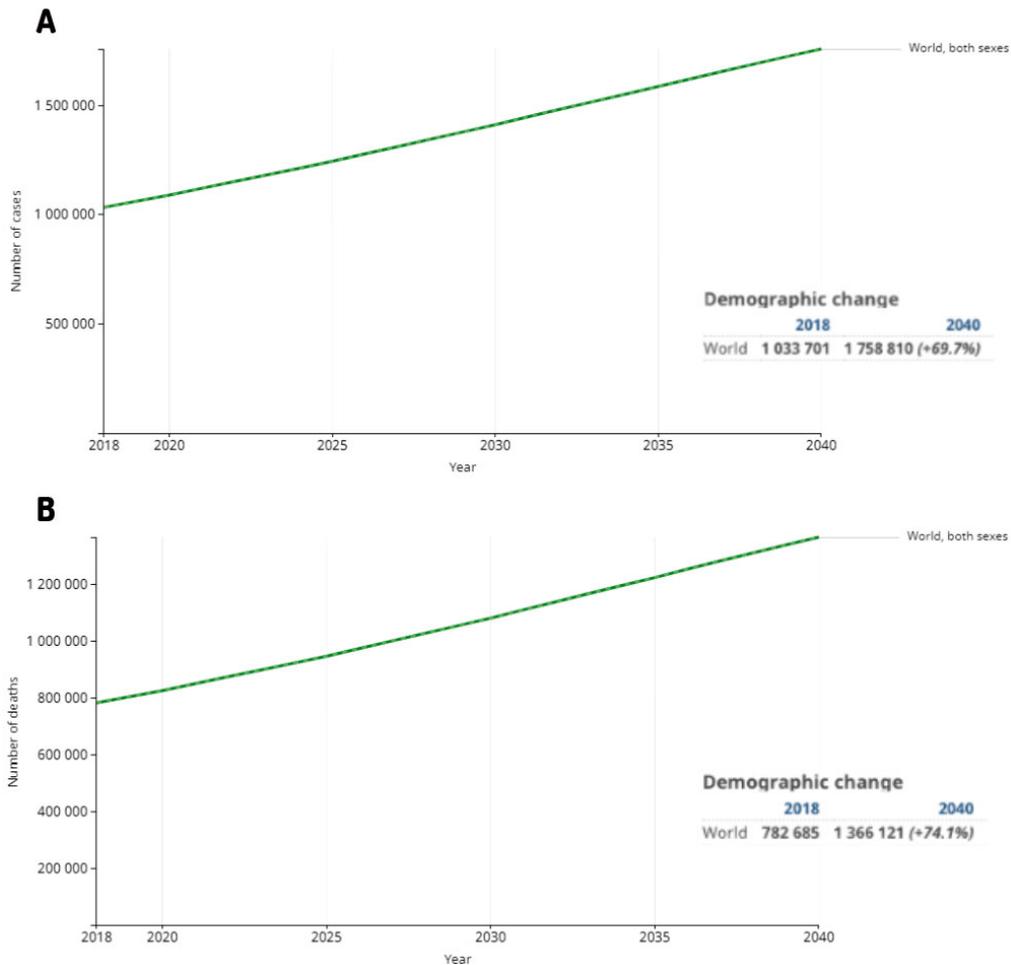


Gráfico 5: **A** – Percentagem de novos casos de carcinoma gástrico por grupos de idade.

**B** – Percentagem de mortes por carcinoma gástrico por grupos de idade.

Fonte: Adaptado de SEER Database, 2012-2016

Segundo as estatísticas, a nível mundial, prevê-se que o número de casos, assim como a taxa de mortalidade, tenham tendência a aumentar até 2040 (gráfico 6) (1).

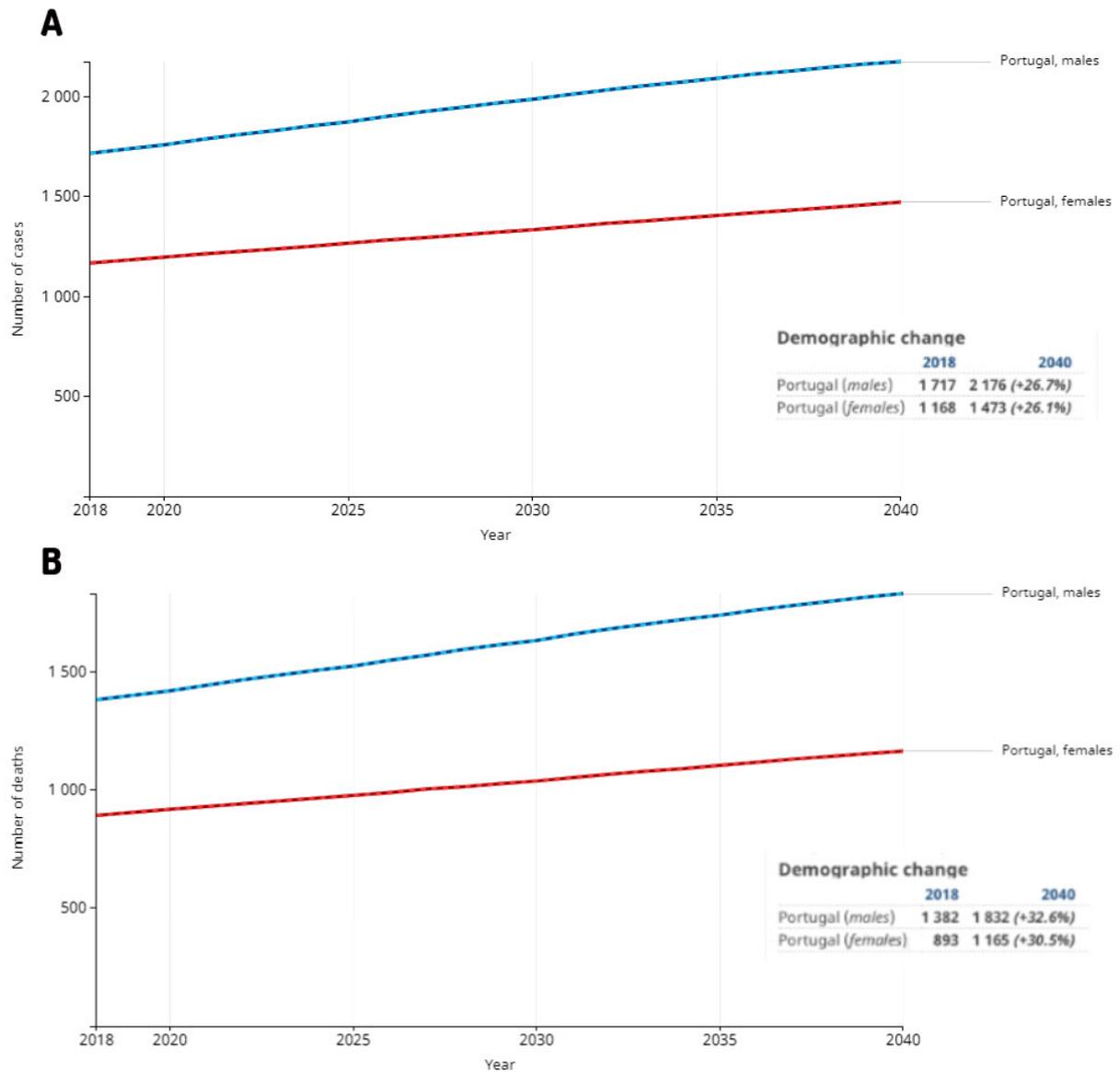


**Gráfico 6: A – Nº estimado de casos incidentes de carcinoma gástrico, de 2018-2040, em ambos os sexos e em todas as idades.**

**B – Nº estimado de mortes com carcinoma gástrico, de 2018-2040, em ambos os sexos e em todas as idades.**

Fonte: Adaptado de Globocan 2018

Relativamente a Portugal, em 2018, a incidência estimada de CG foi de 11%, com uma mortalidade de 7,9% (gráficos 2 e 3) e prevalência, aos 5 anos, de 16,8%. Registaram-se 2885 novos casos, 1 717 em homens e 1 168 em mulheres. Em concordância com os dados mundiais, a incidência tem tendência a aumentar, estimando-se que, em 2040, seja de 2 176 para os homens e 1 473 para mulheres. Relativamente à mortalidade, a tendência mantém-se, com o sexo masculino apresentando um valor absoluto superior e com uma estimativa de aumentar até 2040 (gráfico 7) (1).



**Gráfico 7: A – N° estimado de casos incidentes de carcinoma gástrico em Portugal, de 2018-2040, em homens e mulheres e em todas as idades.**

**B – N° estimado de mortes com carcinoma gástrico em Portugal, de 2018-2040, em homens e mulheres e em todas as idades.**

Fonte: Adaptado de Globocan 2018

É importante realçar que a incidência mundial de CG tem diminuído nas últimas décadas, parcialmente justificada pela melhoria de condições higiénicas e conservação de alimentos, pelo aumento do consumo de frutas e vegetais e erradicação do *Helicobacter pylori* (H. pylori) (3,4).

Nos países asiáticos, com elevada incidência de CG, a realização de programas de rastreio parece ter contribuído para uma deteção de CG em estadios iniciais e para um declínio da sua mortalidade (5).

Apesar deste decréscimo global da incidência mundial, o número de casos por ano continua a aumentar, predominantemente devido ao envelhecimento da população (3).

## Fatores de risco e prevenção do carcinoma gástrico

O CG é uma doença multifatorial, sendo uma combinação de fatores ambientais, dietéticos, infecciosos e alterações genéticas (6,7).

Dadas a incidência e mortalidade significativas do CG, impõe-se uma necessidade de conhecer os seus principais fatores de risco e adotar medidas preventivas com o objetivo de reduzir a sua incidência (7).

A idade avançada (média ao diagnóstico de 68 anos), o sexo masculino e a raça (mais comum nas raças negra, asiática e hispânica) são dos principais fatores de risco para o CG. Está comprovado que uma baixa condição socioeconómica se relaciona com um maior risco de mortalidade (2,7).

Segundo o estudo japonês de Haenszel W. e Kurihara M., a migração, especialmente a internacional, pode levar a uma alteração no padrão de risco, uma vez que os migrantes, particularmente da 2ª e 3ª geração, adotam o estilo de vida e consequentemente os padrões locais de doença (3).

Existem determinadas profissões que se associam a um maior risco de CG como mineiros, pescadores, agricultores, operadores de refinaria e de máquinas, enfermeiros, domésticas e cozinheiros. Atividades com exposição a poeiras, radiação, óxido de nitrogénio, compostos de N-nitroso e altas temperaturas estão associadas a um aumento de risco CG do subtipo difuso (4,8).

O acompanhamento dos sobreviventes da exposição a radiação em Hiroshima e Nagasaki permitiu definir que a radiação é um fator de risco para CG. Um estudo recente em sobreviventes de Linfoma de Hodgkin revelou que a radiação sobre o estômago apresenta uma associação dose-resposta com alto risco de CG, sobretudo os que receberam procarbazina concomitantemente (7).

A cirurgia gástrica é também um fator de risco, sobretudo quando associada a uma reconstrução em Billroth II, sendo que o risco aumenta com a duração do seguimento após cirurgia (9).

O trabalho de Sjödahl K. *et al.* demonstrou uma relação direta entre o consumo de álcool e tabaco e o risco de CG, sendo que o tabagismo está associado a aproximadamente 18% dos casos de CG (6,8). O álcool é um irritante gástrico, contribuindo como um fator de risco para o CG, contudo a sua associação ao CG permanece controversa (8,10). Todavia, existem estudos que demonstram um aumento do risco de CG distal para os que consomem mais que 15g de álcool por dia (10).

A ingestão excessiva de sal, comidas mal preservadas ou defumadas estão associadas a um aumento do risco de CG (6,10). O sal danifica diretamente a mucosa gástrica provocando gastrite, hipergastrinémia e mutações endógenas, promovendo a proliferação de células epiteliais que, eventualmente, levam à perda de células parietais e à progressão do cancro, aumentando o risco para 22% (7,8).

O aumento do consumo de fruta fresca e vegetais, dieta mediterrânea, baixo consumo de sal (< 5g/dia) e uma dieta rica em fibras e anti-oxidantes podem associar-se a uma diminuição do risco (4,7).

O estudo de Singh S. demonstrou uma redução de 21% do risco de CG em indivíduos mais ativos, comparativamente à população mais sedentária (7).

O uso de aspirina e anti-inflamatórios não esteroides mostraram evidência na diminuição do risco de CG, contudo, os efeitos adversos destes fármacos (hemorragias, perfuração e oclusão intestinal) fazem com que estejam contraindicados em doentes com história de queixas digestivas (4,7).

Alterações na microbiota do estômago têm uma influência prolongada nas variadas condições gástricas, podendo contribuir para a carcinogénese (6).

O vírus Epstein-Barr (EBV) apresenta um papel na carcinogénese gástrica, representando aproximadamente 5-10% dos tumores gástricos (6,9).

O *H. pylori* é um bacilo gram-negativo, microaerófilico, em forma de espiral, com 2-6 flagelos unipolares com 3-5 µm, identificado em 1982 por Barry Marshall e Robin Warren, em doentes com doença ulcerosa péptica (4,10,11). Após estudos em modelos animais e humanos, foi provado que é um fator de risco causador de CG, sendo responsável por 1 a 3% dos casos (4,8,10). Em 1994, a *International Agency for Research on Cancer* identificou este bacilo como um agente carcinogénico tipo I (6).

Aproximadamente, 60% da população geral apresenta infeção pelo *H. pylori*, estimando-se que cerca de 85% dos doentes com CG apresentem infeção positiva (4). Em Portugal, a prevalência da infeção por *H. pylori*, aos 13 anos de idade, é de 66,2%, ultrapassando os 80% na idade adulta. A infeção adquirida ocorre sobretudo durante a infância, por contacto interpessoal (por via oral-oral ou fecal-oral). Contudo, os mecanismos de transmissão exatos são desconhecidos e possivelmente múltiplos (11).

Relativamente à carcinogénese induzida pelo *H. pylori*, é importante reforçar que a virulência do organismo, o ambiente propício e uma suscetibilidade genética do hospedeiro são essenciais, promovendo o desencadeamento de uma cascata de eventos com alteração do epitélio, levando a uma displasia que culmina num carcinoma (sequência de Correa – fig. 1) (11).

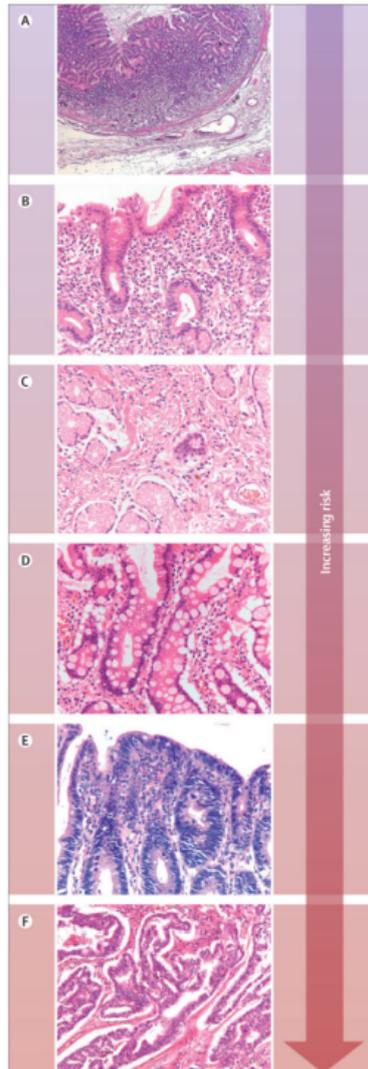


Figura 1: **Sequência de Correa.**

Fonte: Adaptado de Hartgrink, H.H., *et al.*, Gastric cancer. Lancet, 2009. 374(9688): p. 477-90

Fuccio L *et al.* demonstraram que a erradicação do *H. pylori* reduz o risco de CG em 35% (12). Estudos epidemiológicos sugerem que 70% dos CG podem ser prevenidos se for feita erradicação do *H. pylori*, sendo que o rastreio e tratamento deste bacilo é mais eficaz em idades mais jovens, 10-20 anos antes do rápido aumento de incidência de CG (30-40 anos), uma vez que o tratamento é menos útil quando já ocorreu displasia (7,10). No entanto, o rastreio do *H. pylori*, em indivíduos assintomáticos e sem doenças conhecidas, não está recomendado (5).

Segundo as recomendações da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia (SPG), são indicações para pesquisa e tratamento do *H. pylori*, os doentes com doença ulcerosa gastroduodenal, gastroduodenopatia associada a anti-inflamatórios não esteroides e/ou antiagregantes plaquetários, CG, linfoma MALT gástrico, dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico (13).

As linhas de tratamento de erradicação do bacilo, segundo as recomendações da SPG, encontram-se descritas na tabela I.

Tabela I: Regimes terapêuticos anti-*H. pylori*.

---

• **Terapêutico de 1ª linha**

- IBP 2id + Claritromicina 500mg 2id + Amoxicilina 1g 2id – 7 dias
- IBP 2id + Claritromicina 500mg 2id + Metronidazol 500mg 2id– 7 dias

• **Terapêutico de 2ª linha**

- IBP 2id + Subcitrato/subsalicilato de bismuto 120mg 4id + Metronidazol 500mg 3id + Tetraciclina 500mg 4id – 14 dias
  - IBP + Metronidazol 500mg 2id + Amoxicilina 1g 2id (ou Tetraciclina 500mg 4id) – 14 dias
- 

Fonte: Adaptado de normas de orientação clínica – *Helicobacter pylori* – Sociedade Portuguesa de Gastreterologia, 2007

A gastrite atrófica (lesão pré-maligna mais comum), acloridria, anemia perniciosa, pólipos adenomatosos e doença de Ménétrier são condições predisponentes que também estão associadas a um aumento da incidência de CG (3).

A maioria dos CG são esporádicos, sendo que aproximadamente 1-3% dos mesmos são associados a síndromes hereditárias, onde se encontram incluídos o carcinoma gástrico hereditário difuso (HDGC), polipose adenomatosa familiar (PAF), síndrome de Peutz-Jeghers, adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago, carcinoma gástrico intestinal familiar (FIGC), síndrome de Lynch, síndrome Li-Fraumari, síndrome de Cowden, síndrome polipose juvenil, síndrome do cancro hereditário da mama e ovário, polipose adenomatosa

familiar atenuada, polipose associada a MUTYH, síndrome polipose serrada/hiperplásica e cancro pancreático hereditário (9,14). Dentre estes, destacam-se o FIGC e HDGC.

O FIGC deve ser pensado quando se encontra presente, histopatologicamente, um CG do tipo intestinal, que ocorre em famílias sem polipose gástrica. Apesar da causa genética permanecer desconhecida e haver pouca informação sobre esta entidade, uma herança autossómica dominante foi descrita em várias famílias (9). Comparativamente à população em geral, estima-se que os familiares de primeiro grau de doentes com FIGC apresentam um risco 2-3 vezes superior de CG (15).

O HDGC trata-se de uma doença autossómica dominante, rara, associada a um tumor difuso altamente invasivo, com uma apresentação tardia e com mau prognóstico (7). Estes tumores caracterizam-se por um subtipo histológico difuso com células em anel de sinete. Os focos tumorais podem ser múltiplos e espalham-se por toda a mucosa gástrica, com maior concentração no antro e na transição corpo-antro (15). A idade de início do HDGC pode ser muito variável (14-85 anos) (16). Estima-se que cerca de 25% das famílias com HDGC apresentem mutação do gene *epitelial cadherin 1* (CDH1) por inativação, não ocorrendo num local específico, mas possivelmente distribuídas ao longo dos diferentes exões do gene (9,15). A inativação deste gene ocorre por diversos mecanismos, destacando-se a hipermetilação do promotor, mutação e perda de heterozigosidade. O gene CDH1 codifica a proteína de adesão celular E-caderina. Neste gene, a mutação apresenta uma penetrância elevada, estimando-se um risco cumulativo de CG, aos 80 anos, de 70% em homens e de 56% em mulheres (9). Recentemente, o gene *catenin alpha 1* (CTNNA1), que codifica a  $\alpha$ -E-catenina, também foi implicado nesta doença (16). Aproximadamente 1-3% dos CG difusos são atribuídos ao HDGC (14).

O risco de desenvolver um CG é de 1,5-3 vezes superior em indivíduos com história familiar de CG (4). Geralmente, os membros da mesma família partilham o ambiente e o nível socioeconómico, podendo associar-se estes fatores de risco, atuando independente ou em associação aos fatores genéticos, ao aumento do risco de CG (8).

## Rastreio

O rastreio do CG é apenas custo-efetivo em países de risco elevado ( $\geq 20$  por 100 000 habitantes), como no Japão e Coreia do Sul (17). No Japão, está recomendado realizar radiografia convencional de bário com duplo contraste com fotofluorografia anual ou endoscopia digestiva alta (EDA), em cada 2-3 anos, em indivíduos com mais de 50 anos de idade. Na Coreia do Sul, está protocolada a realização de uma EDA, a cada 2 anos, em indivíduos com idades compreendidas entre os 40-75 anos (5).

Por contraste, em países como os Estados Unidos da América (EUA), que apresentam uma incidência muito baixa ( $<10$  por 100 000 habitantes), o rastreio é caro e injustificado. Apenas em indivíduos com maior risco (atrofia gástrica crónica, anemia perniciosa, polipose gástrica, status pós-gastrectomia parcial, PAF e cancro hereditário cólico não poliposo) se justifica a realização de rastreio (7). O rastreio pode passar pela realização de EDA e/ou radiografia convencional com duplo-contraste (5,17).

Em países como Portugal, com risco intermédio de CG, a realização de rastreio endoscópico não é tão clara. Segundo as recomendações, a realização de uma vigilância endoscópica, de 3 em 3 anos, está indicada em doentes com alto risco. Contudo, em 2017, Areias *et al.* publicaram um estudo custo-efetivo em países com risco intermédio de CG, como Portugal, concluindo que a realização de uma EDA, como rastreio do CG na Europa, pode ser custo-efetivo, se combinada com o rastreio da colonoscopia, em países com risco CG  $\geq 10$  por 100 000 habitantes (17).

Posto isto, o rastreio permite uma oportunidade de um diagnóstico mais precoce e associada uma possível diminuição da mortalidade, uma vez que, quando sintomático, o CG é um dos cancros com pior prognóstico.

## Classificação do carcinoma gástrico

O CG pode dividir-se em 4 subtipos: CG esporádico, CG de início precoce, CG do coto e o HDGC, inframencionados no gráfico 8. O subtipo esporádico é o mais frequente (80%), sendo mais comum no sexo masculino, que é duas vezes mais afetado, e em doentes com mais de 45 anos, expostos a fatores de risco ambientais. O CG de início precoce representa, aproximadamente 10% dos CG, e ocorre predominantemente antes dos 45 anos. Neste subtipo, o papel genético parece ser o principal fator de risco, afetando mais doentes do sexo feminino, apresentando-se, sobretudo, sob a forma de tumores multifocais e difusos. O cancro do coto gástrico é definido como o carcinoma que ocorre no remanescente gástrico, pelo menos nos 5 anos após a cirurgia de úlcera péptica. Representa cerca de 7% dos CG, sendo o sexo masculino mais frequentemente afetado. A gastrectomia é um fator de risco bem estabelecido para este subtipo de CG. Por fim, o HDGC ocorre em cerca de 3% dos CG (4).

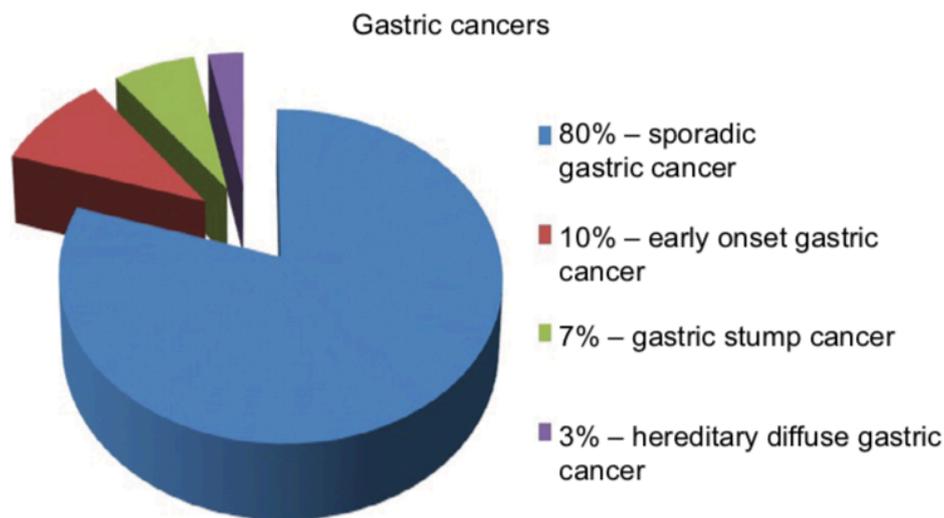


Gráfico 8: **Classificação do carcinoma gástrico.**

Fonte: Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification and treatment, Sitarz *et al.*

## Histologia

Aproximadamente 95% dos CG são adenocarcinomas (de origem epitelial), existindo outros tipos de tumores mais raros como o adenoescamoso, escamoso e indiferenciado (8).

Segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), o CG pode ser classificado como adenocarcinoma, carcinoma com células em anel de sinete e carcinoma indiferenciado. No entanto, a classificação de Lauren, mais utilizada, distingue o CG em dois subtipos principais – intestinal e difuso (4).

O subtipo intestinal é caracterizado, histologicamente, por células neoplásicas coesas e estruturas tubulares semelhantes a glândulas que, frequentemente, ulceram. É mais comum no sexo masculino, em idades avançadas, em populações de alto risco e mais frequentemente esporádico (18). Nos países europeus, este é o subtipo mais frequente, ocorrendo sobretudo na porção distal do estômago (4). Representa o produto final de uma cascata de eventos que se inicia com a gastrite atrófica multifocal, após exposição ambiental a fatores de risco, como a infecção pelo *H. pylori*, mas também pela exposição a outros fatores, como a dieta (rica em sal, pobre em frutas e legumes), álcool e tabaco (18,19). Ao longo das últimas décadas, é o subtipo histológico que mais marcadamente tem diminuído de incidência. Em populações com baixo risco, a sua frequência é semelhante à incidência do subtipo difuso, contudo o subtipo intestinal caracteriza-se por um melhor prognóstico (8,18).

O subtipo difuso é caracterizado por uma infiltração de células tumorais e espessamento da parede gástrica (8). Exibe uma perda de expressão da proteína de adesão celular, E-caderina (codificada pelo gene *CDH1*), resultando num defeito de adesão celular. Caracteriza-se por um elevado poder metastático, rápida progressão de doença e grande tendência para invasão da parede gástrica podendo, por vezes, estender-se até ao esófago distal ou duodeno (18). Este subtipo é mais frequente em regiões endémicas, no sexo feminino e em idades mais jovens, existindo uma associação ao grupo sanguíneo A (indicativo de suscetibilidade genética) (8). Ao contrário do subtipo intestinal, o subtipo difuso não está claramente associado a lesões pré-cancerosas, mesmo quando associado a infecção por *H. pylori* (18).

Também foram identificados os carcinomas gástricos mistos, ou seja, com componentes intestinal e difuso (8).

## Classificação molecular

Em 2014, a investigação *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) publicou uma classificação molecular do CG, dividindo-o em 4 subtipos genómicos com impacto clínico: tumores com elevada instabilidade cromossómica, tumores com estabilidade genómica, tumores com instabilidade microssatélite e tumores com vírus Epstein-Barr positivo (fig. 2) (20).

Estes 4 subgrupos foram agrupados com base em 6 abordagens de biologia molecular: análise de variação de número de cópias, análise de sequenciação de exões, metilação do DNA, sequenciação de mRNA, sequenciação micro-RNA e matriz de proteínas de fase reversa (21).

A classificação molecular do CG ajuda a identificar alterações moleculares que funcionam como alvo para tratamento, permitindo reconhecer biomarcadores que podem apresentar respostas favoráveis (22).

### ▪ **Epstein-Barr positivo (EBV)**

Os tumores EBV positivo, detetados por reação em cadeia da polimerase ou hibridização in situ, representam 9% de todos os CG, sendo mais prevalentes no sexo masculino (2:1), em idades mais jovens, sem diferenças entre os 2 subtipos histológicos (23).

Este subtipo molecular localiza-se, sobretudo, no fundo ou corpo gástrico (6). O EBV representa um risco aproximadamente 10 vezes superior de desenvolver CG, predominantemente em doentes do Extremo Oriente Asiático (20).

Estes tumores apresentam uma elevada prevalência de hipermetilação da região promotora do gene CDKN2A, translocações A para C, mutações PIK3CA, amplificações recorrentes JAK2 e ERBB2, sinalização mediada de interleucina-12 (IL-12) e elevada expressão de *Programmed Death Ligand 1/2* (PD-L1/2) (22). Com base na evidência, aproximadamente 15% dos tumores EBV positivos apresentam amplificação da região cromossomal 9p24.1 (locus do PD-L1 e PD-L2), assim como expressão de PD-L1, presente em 50% das células tumorais e 94% das células imunes (20).

Segundo o TCGA, a presença da amplificação do gene PD-L1 nos tumores EBV positivos, demonstra a alta imunogenicidade deste subtipo molecular, apresentando não só uma melhor resposta à imunoterapia, mas também uma melhor sobrevida (20,21). Além disso, a forte sinalização mediada por IL-12 sugere a presença de células imunes que, quando

associadas à expressão exagerada de PD-L1/2, reforçam a ideia de uma terapêutica imune direcionada (22).

A alta prevalência da mutação no PIK3CA sugere que a inibição da via do PIK3 possa ser um alvo útil no tratamento destes tumores (24).

#### ▪ **Instabilidade cromossômica (CIN)**

Os CIN são definidos por mutações somáticas a nível citogenético, comprometendo alterações do número de cópias do DNA, bem como anormalidades estruturais em algumas regiões cromossômicas. São identificados por um ganho/perda de genes essenciais, como oncogenes e genes supressores tumorais (21).

Representam cerca de 50% dos CG, ocorrendo sobretudo na junção gastroesofágica/cardia. Caracterizam-se por um predomínio do subtipo histológico intestinal, uma vez que há um ganho do número de cópias dos cromossomas 8q, 17q e 20q, enquanto o subtipo difuso é caracterizado por um ganho de cópias dos cromossomas 12q e 13q (21).

Está demonstrado uma alta prevalência de mutações no gene TP53 (71%), mas também amplificações dos genes do ciclo celular (ciclina E1, ciclina D1 e ciclina dependente-quinase 6), assim como em oncogenes (sinalização RTK/RAS/MAPK, incluindo HER2, BRAF, MET, FGFR2, RAS), destacando-se a prevalência significativa da fosforilação do *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e a amplificação recorrente do ligando de codificação do gene VEGFA (21,22).

EGFR, também denominado ERBB1, pertence aos recetores de tirosina cinase (RTK) e é considerado o segundo RTK mais frequente, nas fases iniciais e progressão do CG. A sua expressão no CG encontra-se entre os 24-27%, sendo esta mais frequente no subtipo histológico intestinal e estando, sobretudo, associada a uma invasão em profundidade do tumor. A eficácia de anticorpos monoclonais anti-EGFR no CG ainda não foi demonstrada (21).

#### ▪ **Estabilidade genómica (GS):**

Segundo a TCGA, este tipo de tumor está associado a 20% de todos os CG, apresentando uma frequência igual em ambos os sexos, sendo predominante no subtipo difuso (20,21).

Relativamente à sua localização, 25% encontra-se no antro, 20% na junção gastroesofágica/cardia e 15% no fundo e corpo gástrico (21).

As principais alterações genómicas somáticas observadas neste subtipo envolvem os genes CDH1, ARID1A e RHOA, destacando-se também a recorrente translocação intercromossomal entre o CLDN18 e o ARHGAP26, implicada na morte celular em 30% dos casos (20,22).

▪ **Instabilidade microssatélite (MSI):**

Este subtipo molecular ocorre em cerca de 22% dos CG, sendo mais comum no subtipo intestinal, no sexo feminino, em idades mais avançadas e no antro (20,24).

Microssatélites são sequências repetitivas de DNA, em que há entre 1-6 longos nucleótidos, sendo extensões não aleatórias em ambos os genomas eucarióticos e procarióticos, nas regiões codificadas e não codificadas (6).

MSI é definida pela presença de erros replicados numa sequência simples, repetitiva de microssatélites, devido a defeitos em genes de reparação de incompatibilidade de DNA. Ou seja, a ocorrência de MSI é devida à replicação dos erros nos 4 principais genes *Mismatch Repair* (MMR), que incluem MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Porém, não são apenas estes genes que se encontram alterados, existindo também alterações nos genes de reparação DNA/regulação da estrutura cromatina (CHK1, MRE11, RAD50), genes de transdução sinal (IGF11R, TGF $\beta$ R11), genes de regulação da transcrição (E2F4), genes reguladores do miRNA (APAF1), genes da apoptose (caspases, BCL10) e genes da remodelação da cromatina (ARID1A) (6). Além disso, também está identificada uma frequência elevada de mutações nos genes PIK3CA, ERBB3, ERBB2 e EGFR tirosina cinase (24).

A metanálise realizada por Zhu *et. al.* demonstrou uma diminuição do risco de mortalidade de 37% e um aumento da sobrevivência global (OS) dos doentes com CG com MSI-H (instabilidade de microssatélite de alto grau) versus MSI-L (estabilidade microssatélite) (20).

Este tipo de CG é caracterizado por um aumento do infiltrado linfocítico, que pode refletir ativação de linfócitos T contra antígenos tumorais e alterações genómicas das células tumorais ligadas à expressão de PD-L1, indicando um potencial para a imunoterapia (23).

Tendo em conta as características dos 4 subtipos do CG, enaltece-se que os tumores EBV positivos e os MSI-H estão associados a uma melhor resposta à imunoterapia, uma vez que ambos apresentam uma elevada carga mutacional somática (11,20).

Em conclusão, os sistemas de classificação molecular do CG determinam as bases para a imunoterapia, permitindo a estratificação dos doentes para ensaios clínicos e tratamento, bem como para uma melhoria de prognóstico (22).

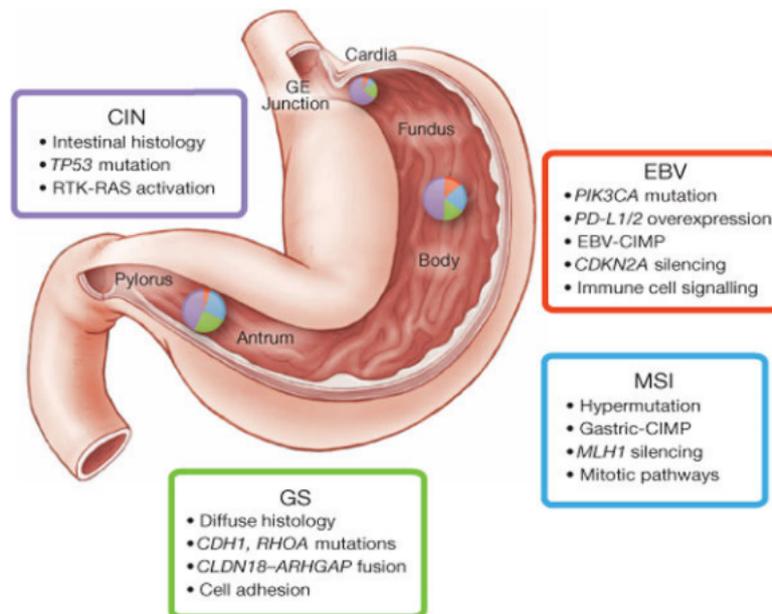


Figura 2: **Subtipos moleculares do carcinoma gástrico.**

Fonte: Garattini SK *et al.* Molecular classifications of gastric cancer

## Manifestações Clínicas

A localização, o tamanho e o crescimento do tumor influenciam a sua sintomatologia. Clinicamente, a perda ponderal e a dor abdominal persistente são os sintomas mais comuns no diagnóstico inicial. A perda ponderal resulta de uma insuficiência de ingestão calórica (e não tanto por um catabolismo aumentado), acompanhada por anorexia, náuseas, dor abdominal, saciedade precoce e/ou disfagia (25).

A dor abdominal é caracteristicamente epigástrica, vaga e leve no início da doença, contudo tende a tornar-se mais severa e constante. A presença de náuseas e saciedade precoce devem-se à existência da massa tumoral ou má distensibilidade gástrica (associado a linite plástica). Hemorragias gastrointestinais ocultas (associadas ou não a anemia ferripriva) são comuns, enquanto melenas ou hematemeses ocorrem em menos de 20% dos casos. Cerca de 25% dos doentes apresentam história de úlcera gástrica. O envolvimento do plexo de Auerbach, quer por extensão local quer por obstrução maligna junto à junção gastroesofágica, pode causar uma síndrome pseudoacalásia, particularmente nos idosos. Ao exame objetivo, o sinal mais comum é a palpação de uma massa abdominal, indicando doença avançada. A tabela II representa os sintomas mais frequentemente presentes no CG, segundo Wanebo *et al.* (25).

Devido à disseminação local, invasão linfática e metastização à distância, existem outros sinais e sintomas que nos permitem estar alerta para este diagnóstico, sendo a obstrução cólica um exemplo comum. Os principais locais de metastização do CG são o fígado, a superfície peritoneal e os nódulos linfáticos (regionais ou à distância). No entanto, a metastização para o ovário, fundo de saco de Douglas, sistema nevoso central, osso, pulmão e tecidos moles também pode ocorrer. A presença de ascite pode ser o primeiro indicador de carcinomatose peritoneal e a palpação de hepatomegália pode sugerir a existência de metastização hepática (25).

Ao exame objetivo podem ser detetados sinais de doença metastizada, como a presença de uma adenopatia supraclavicular esquerda (nódulo de Virchow), nódulo periumbilical (nódulo Sister Mary Joseph), nódulo axilar esquerdo (nódulo de Irish), uma massa no fundo de saco ao toque retal (prateleira de Blumer) ou a presença massas ováricas aumentadas (tumor de Krukenberg) (25).

Tabela II: **Sintomatologia mais frequente, presente em 18 363 doentes com carcinoma gástrico.**

Sintoma	Percentagem (%)
Perda ponderal	62
Dor abdominal	52
Náusea	34
Disfagia	26
Melenas	20
Saciedade precoce	18
Dor tipo úlcera	17

Fonte: Adaptado de Wanebo, HJ, Kennedy, BJ, Chmiel, J, *et al.*, Ann Surg 1993; 218:583

## Diagnóstico e Estadiamento

Perante um doente com história clínica e exame objetivo sugestivos de CG, deve ser realizado o seguinte estudo diagnóstico, destacado na tabela III.

Tabela III: **Exames complementares de diagnóstico e estadiamento no carcinoma gástrico.**

Procedimento	Motivo
Hemograma completo	Pesquisa de anemia ferropénica
Função renal e hepática	Determinação da melhor abordagem terapêutica
Endoscopia com biópsia	Para diagnóstico, classificação histológica e determinação de biomarcadores moleculares
TAC toraco-abdomino- ±pélvica	Estadiamento tumoral: determinação de linfadenopatias locais ou à distância bem como pesquisa de doença metastizada ou ascite
Eco-endoscopia	Determinação do estadio T e N em tumores potencialmente operáveis bem como determinação da extensão proximal e distal do tumor
Laparoscopia ± lavagem peritoneal para citologia	Exclusão de doença metastática oculta com envolvimento do peritoneu/diafragma
PET (se disponível)	Aperfeiçoamento na deteção de doença metastática oculta em alguns casos

Fonte: Adaptado de Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol 2016

Aquando do diagnóstico de CG, torna-se essencial o seu estadiamento, podendo ser dividido em localizado, regional e metastizado (gráfico 9), fundamental para o planeamento do tratamento. O estadiamento do CG encontra-se descrito na tabela IV e a percentagem de sobrevivência por estadios no gráfico 10, destacando-se a baixa sobrevivência de CG metastizado (5,3%).

Tabela IV: Estadiamento patológico (pTNM) do carcinoma gástrico, 8ª edição, American Joint Committee on Cancer (AJCC)

	<b>pT</b>	<b>pN</b>	<b>pM</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
<b>Estadio IIIC</b>	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a ou N3b	M0
<b>Estadio IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptado de National Comprehensive Cancer Network Guidelines – Gastric Cancer – Version 1.2019

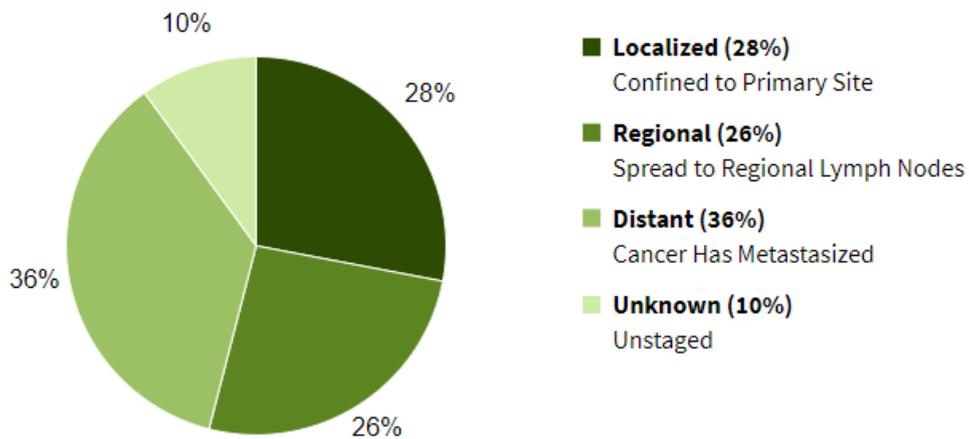


Gráfico 9: **Percentagem de casos por estadio no carcinoma gástrico.**

Fonte: SEER 18 2009-2015, All Races, Both Sexes by SEER Summary Stage 2000

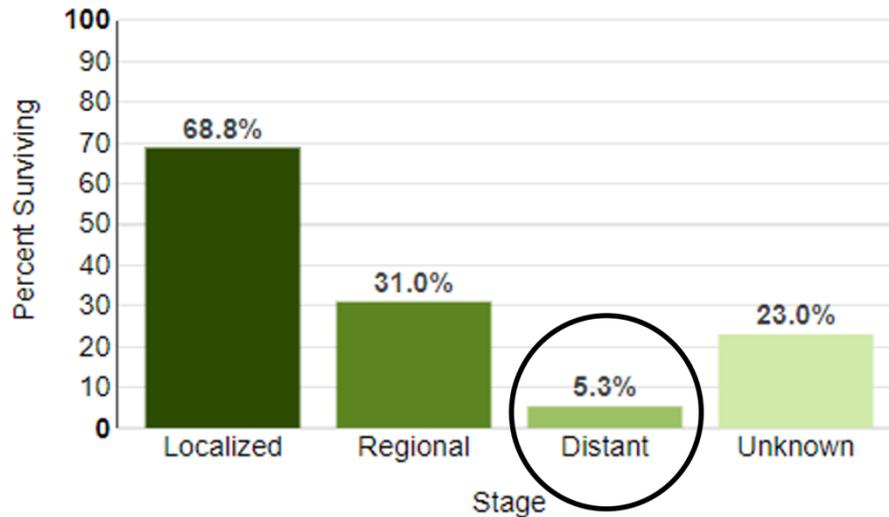


Gráfico 10: **Sobrevida relativa aos 5 anos no carcinoma gástrico.**

Fonte: SEER 18 2009-2015, All Races, Both Sexes by SEER Summary Stage 2000

## **Tratamento atual no carcinoma gástrico metastático**

Em doentes com CG irressecável, localmente avançado ou metastizado, a OS média é inferior a 12 meses (23). O tratamento sistémico com quimioterapia (QT) revelou uma melhoria na qualidade de vida e sobrevivência relativamente ao tratamento paliativo de suporte, contudo, as comorbilidades, função orgânica e estado funcional do doente devem ser sempre tidos em consideração (26).

A escala ECOG (desenvolvida pelo Eastern Cooperative Oncology Group) e a escala de Karnofsky, descritas na tabela V, permitem classificar o doente de acordo com o seu comprometimento funcional, comparar a eficácia das terapêuticas instituídas e avaliar o prognóstico do doente.

Perante o diagnóstico de um tumor localmente avançado/recorrente irressecável ou metastizado, a orientação do doente pode ser delineada de acordo com o esquema apresentado no diagrama 1.

Tabela V: **Escalas de avaliação funcional: Karnofky e ECOG**

Definição	Escala Karnofsky	Escala ECOG	Definição
Normal, sem queixas;	100%	0	Totalmente ativo; Sem restrições de atividade;
Capaz de exercer uma atividade normal; Sinais e sintomas minor de doença;	90%	1	Restrito em atividades físicas intensas, mas ambulatorio e apto para trabalhos ligeiros ou de natureza sedentária;
Atividade normal com esforço;	80%	1	
Cuidados para si; Incapaz de exercer uma atividade normal ou para fazer um trabalho ativo;	70%	2	Ambulatorio e capaz de cuidar de si mas incapaz de atividades laborais; Em ortostatismo aproximadamente >50% de horas acordado;
Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das suas necessidades;	60%	2	
Requer consideravelmente assistência e cuidados médicos frequentes;	50%	3	Capaz para limitados cuidados a si; Confinado ao leito ou cadeira >50% das horas acordado;
Com deficiência; Requer cuidados e assistência especiais;	40%	3	
Com deficiência severa; Hospitalização indicada embora morte não iminente;	30%	4	Com deficiência completa; Incapaz de cuidar de si; Totalmente confinado ao leito ou cadeira;
Muito doente; Hospitalização necessária; Necessário tratamento de suporte ativo;	20%	4	
Moribundo;	10%	4	
Morte	0%	5	Morte

Fonte: Adaptado de OncologyPRO – Performance-Scales

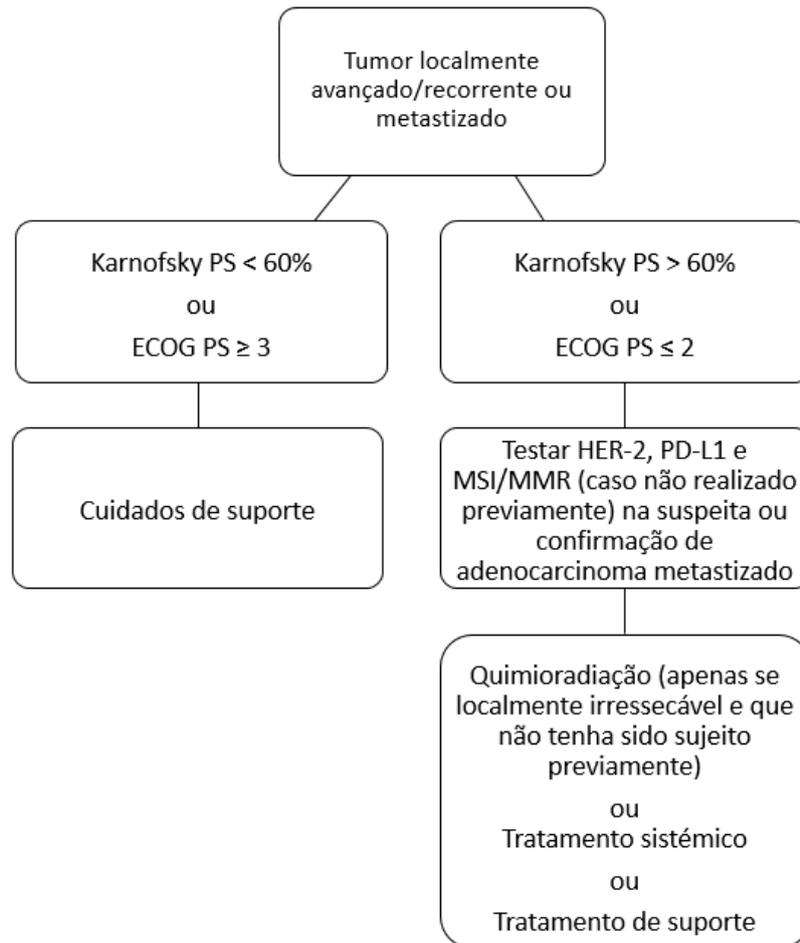


Diagrama 1: **Gestão do doente com carcinoma gástrico localmente avançado/recorrente irressecável ou metastizado.**  
Fonte: Adaptado de National Comprehensive Cancer Network Guidelines – Gastric Cancer – Version 1.2019

A determinação da expressão de PD-L1 e MSI não são realizadas, por rotina, em todos os centros. No entanto, poderão ser necessárias para as novas opções terapêuticas e, fundamentalmente, para a caracterização molecular dos doentes com CG e melhor definição desta patologia.

No âmbito deste trabalho, a abordagem terapêutica do CG metastizado, segundo as *guidelines* da ESMO (26,27), pode esquematizar-se da seguinte forma:

Recomendações - 1ª linha terapêutica:

- Os dupletos combinando platina/fluoropirimidinas são recomendados para doentes com CG avançado e com boa performance status (PS) [I, A] (27);
- Os tripletos compostos por platina/fluoropirimidinas/taxanos são opções para doentes com CG avançado e com boa PS [I, A] (27);
- Doentes com doença avançada, inoperável ou metastática (estádio IV) devem ser considerados para terapêutica sistémica (QT), que demonstrou uma melhoria na sobrevivência e qualidade de vida, em comparação com a terapêutica de suporte [I, A]. No entanto, comorbilidades, função orgânica e PS devem sempre ser considerados [II, B] (27);
- Capecitabina ou S-1 podem ser alternativas ao 5-fluorouracilo (5-FU) infusional nos dupletos [I, A] (27);

A cisplatina e a oxaliplatina demonstraram eficácia semelhantes, como componentes dos dupletos e tripletos, no tratamento dos doentes ocidentais e asiáticos com CG. Porém, a oxaliplatina é a opção de escolha, dado o perfil de segurança e a facilidade de administração (27).

Das três fluoropirimidinas disponíveis (5-FU, capecitabina e S-1), a capecitabina tende a ser preferida, dada a sua fácil administração e a não inferioridade em relação ao 5-FU infusional nos dupletos e triplete. Uma meta-análise não identificou diferenças na OS nem na sobrevivência livre de doença (PFS), nos regimes com capecitabina versus 5-FU, S-1 versus 5-FU e S-1 versus capecitabina. Além disso, os efeitos foram semelhantes nos subgrupos ocidentais e asiáticos. De referir que o S-1 não está disponível nos países ocidentais (27).

O triplete composto por docetaxel, cisplatina e 5-FU (DCF) demonstrou melhoria da OS em comparação com o duplete cisplatina/5-FU. No entanto, o seu perfil de toxicidade limita o seu uso. Ainda que uma meta-análise tenha demonstrado um benefício significativo na adição de uma antraciclina ao duplete platina/fluoropirimidina, não houve melhoria na resposta ou sobrevivência nos doentes asiáticos, não sendo, por isso, recomendada esta associação. Ensaios com dupletos sem platina contendo fluoropirimidinas com docetaxel ou paclitaxel (realizados com doentes asiáticos) ou irinotecano (realizados nos países ocidentais), apresentaram eficácia similar ao duplete platina/fluoropirimidina (27).

Recomendação - Tratamento de doentes idosos:

- A monoterapia com uma fluoropirimidina pode ser recomendada para doentes idosos frágeis [III, B] (27);
- O duplete platina/fluoropirimidina é recomendado para doentes idosos com boa PS [III, B] (27).

Os doentes idosos com CG estão pouco representados nos ensaios clínicos, havendo poucos dados randomizados nesta população. Os regimes em ensaios de fase II, especificamente dirigidos a doentes idosos, com resultados de sobrevivência comparáveis, incluem capecitabina e oxaliplatina, FOLFOX (leucovorina, 5-FU e oxaliplatina), monoterapia com capecitabina e S-1 (em doentes asiáticos) [III, B] (26).

Recomendação - 2ª linha e posteriores:

- A 2ª linha de QT com um taxano (docetaxel, paclitaxel), ou irinotecano, ou ramucirumab em monoterapia ou em associação com o paclitaxel está recomendada em doentes com PS 0-1 [I, A] (27);
- Em doentes tratados com QT, que pararam antes da progressão e que não progrediram em 3 meses, pode ser apropriado considerar a reintrodução das mesmas combinações de drogas, desde que quaisquer toxicidades estejam resolvidas [IV, C] (27);
- Nivolumab, pembrolizumab ou trifluridina/tipiracilo (TAS-102) devem ser considerados como opções de tratamento em 3ª linha ou em linhas posteriores, se aprovados. Irinotecano ou um taxano (se não usados em linhas anteriores) também são opções de terceira linha ou linhas posteriores [V, C] (27);
- Apatinib também pode ser considerado, mas apenas na China [I, A] (27).

A associação paclitaxel com ramucirumab é, atualmente, a opção terapêutica de 2ª linha recomendada no CG metastizado com PS 0-1, baseado nos resultados do ensaio clínico de fase III (RAINBOW), conduzido em 27 países, a nível mundial, com cerca de 35% de doentes asiáticos. O ramucirumab, em monoterapia, também é uma opção terapêutica em 2ª linha, de acordo com os resultados do ensaio de fase III, randomizado (REGARD), com cerca de 16% de doentes asiáticos (27).

O irinotecano ou um taxano, em monoterapia, são consideradas alternativas terapêuticas, em 2ª linha, para os doentes com CG metastizado, que não são candidatos à terapêutica com o ramucirumab ou quando este não está disponível (27).

O docetaxel e irinotecano demonstraram eficácia como terapêutica de resgate. Assim, para doentes com progressão de doença após terapêutica com um taxano +/- ramucirumab, o irinotecano é uma opção terapêutica (27).

O TAS 102 demonstrou eficácia, com um perfil de toxicidade aceitável, num estudo de fase II, realizado no Japão (27). Recentemente, foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA), no tratamento dos doentes com CG avançado, após progressão com duas linhas terapêuticas (28).

O apatinib está aprovado em 3ª linha, ou posterior, na China (27).

O nivolumab em monoterapia, está aprovado no tratamento do CG metastático com PS 0-1, em 3ª linha ou posteriores, na população asiática (27).

O pembrolizumab em monoterapia foi incluído no tratamento do CG metastizado, em 2ª linha ou posterior, nos tumores MSI-H/dMMR (preferido) ou em 3ª linha ou posterior, no CG com expressão de PD-L1 (*combined positive score* (CPS)  $\geq 1$ ), pela *Food and Drug Administration* (FDA) (29).

O diagrama 2 representa o resumo das opções terapêuticas apresentadas.

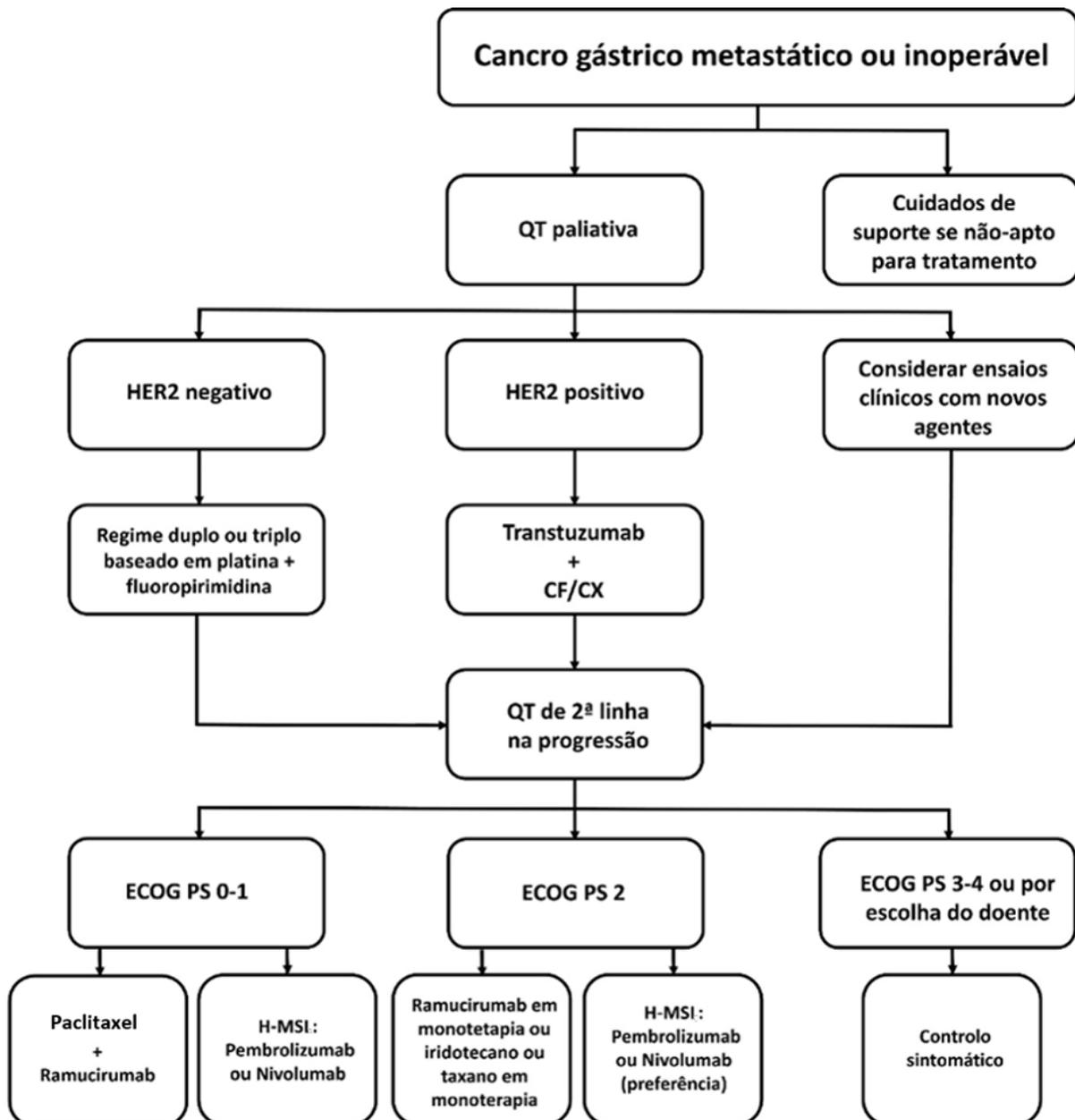


Diagrama 2: **Resumo de decisão terapêutica no carcinoma gástrico metastizado ou inoperável.**

Fonte: Muro *et al.* - Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS - *Annals of Oncology* 30: 19–33, 2019

## Imunoterapia

### ▪ Introdução

O sistema imune desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e controlo da carcinogénese. Douglas Hanahan, na sua publicação “*Hallmarks of Cancer: The Next Generation*”, descreveu a capacidade das células cancerígenas de evitarem a destruição imune como uma das características basilares para a carcinogénese (fig. 3) (30).

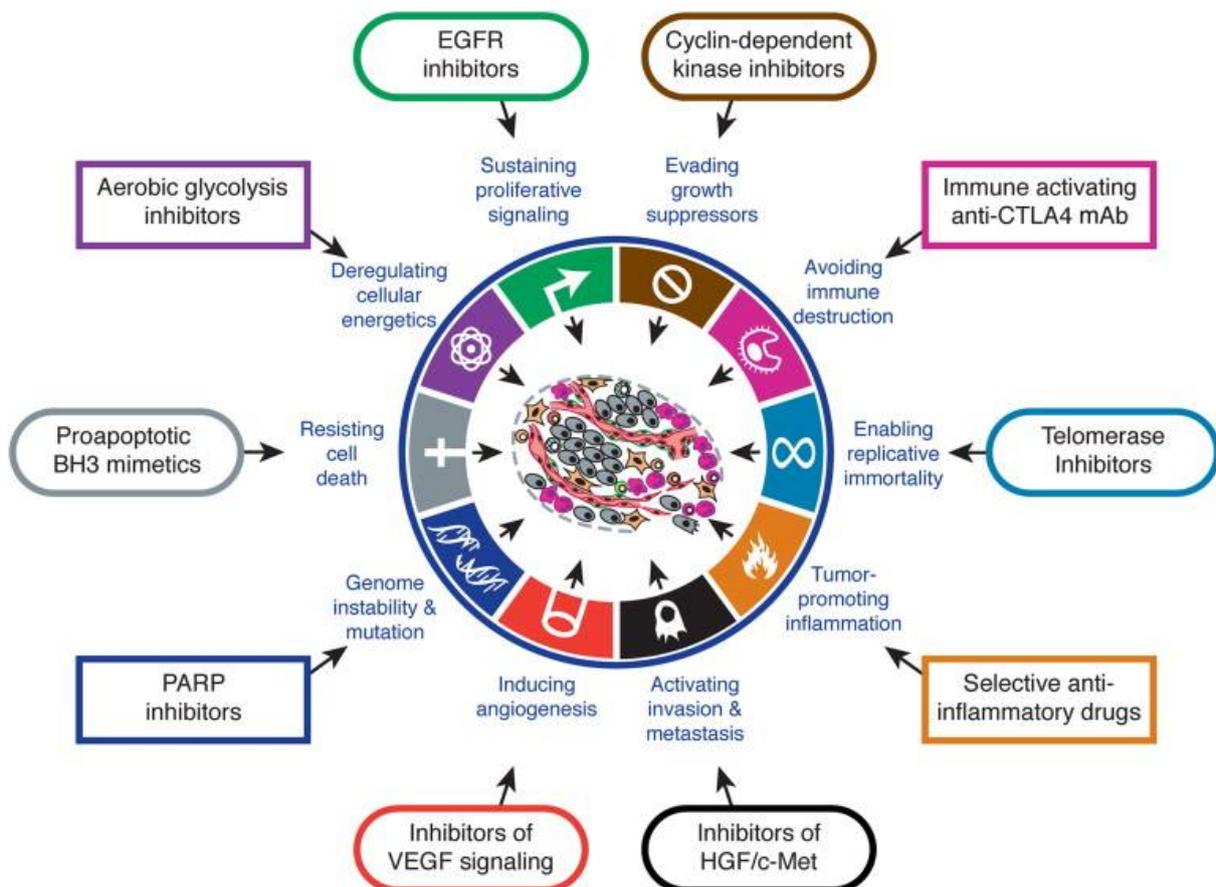


Figura 3: **Características do cancro**

Fonte: Adaptado de Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg – *Hallmarks of Cancer; The Next Generation* - Cell 2011.

Já no século XIX, as potencialidades do sistema imune no tratamento do cancro foram exploradas pelo cirurgião americano William Coley. Este desenvolveu um método experimental de tratamento em doentes com cancros inoperáveis, a sua maioria sarcomas,

que envolvia a administração de bactérias inativadas pelo calor. Foi relatado um número significativo de regressões e curas em mais de 1000 doentes. Apesar do sucesso descrito, a incapacidade de obter resultados reprodutíveis de forma consistente levou ao abandono desta técnica (31,32).

Os princípios de Coley voltaram a ser usados em 1976, quando Morales *et al.* demonstraram a eficácia da bactéria *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) no tratamento do cancro da bexiga superficial, que se mantém, até aos dias de hoje, como opção terapêutica (33).

Atualmente, estão sob investigação várias abordagens terapêuticas que exploram as potencialidades do sistema imune no tratamento de diversos tipos de cancro, nomeadamente o uso de vacinas, vírus oncolíticos, terapia com células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) e inibidores dos checkpoints imunes (ICI).

No CG, a evidência que iremos apresentar e discutir é relativa ao uso dos ICI.

- **Checkpoints imunes**

O CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) e o PD-1 correspondem a checkpoints imunes que inibem a resposta das células T, permitindo um mecanismo de fuga das células tumorais da atividade anti-tumoral das células T (23).

- PD-1/PD-L1:

O PD-1 é expresso em baixos níveis nas células T no timo, células natural killer ativadas, células B, monócitos, TAM (macrófagos associados a tumor), células imaturas de Langerhans e cardiomiócitos (34).

Esta proteína transmembranar induz uma desregulação nas células T efectoras ao interagir com os seus ligandos, PD-L1 e PD-L2, nas células tumorais, resultando numa diminuição da citotoxicidade (34,35).

Os anticorpos anti-PD-1, inibindo a interação entre o PD-1 e o PD-L1 e/ou PD-L2, permitem um aumento da citotoxicidade das células T, com um aumento da produção das citocinas, culminando numa maior atividade anti-tumoral (fig. 4) (35).

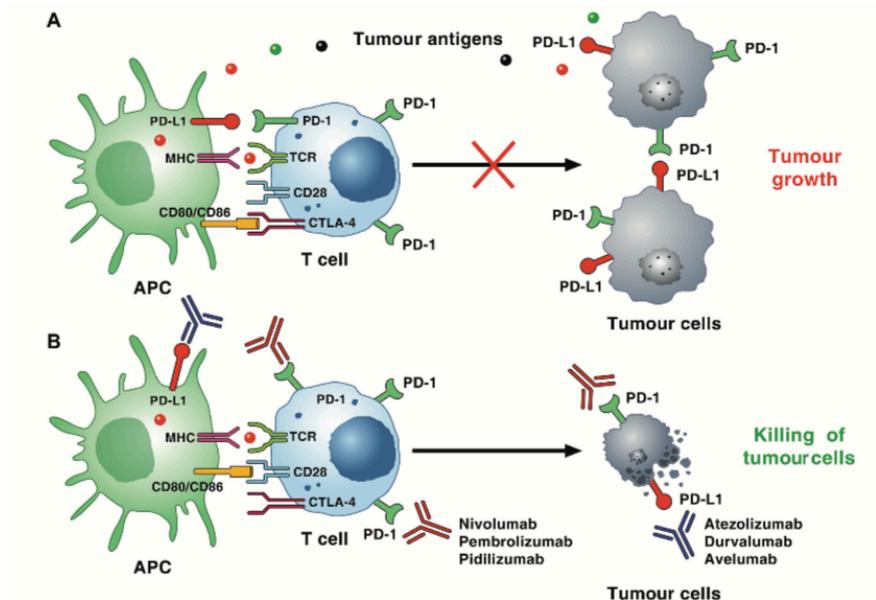


Figura 4: Mecanismo de imunossupressão induzido pela via PD-1/PD-L1 no microambiente tumoral.

Fonte: Varricchi G, et al. ESMO Open 2017

- CTLA-4:

O CTLA-4 é expresso, quase exclusivamente, nas células T, modulando a amplitude da ativação destas células em estadios iniciais. O CTLA-4 e o CD28 partilham ligandos semelhantes, o CD80/CD86, que são expressos pelas células apresentadoras de antígenos. A interação do CTLA-4 e o CD80/CD86 resulta num sinal inibitório para as células T, permitindo a carcinogénese. A atividade imunossupressora do CTLA-4 é mediada pela desregulação das células T helper CD4+ e por um aumento das células T reguladoras. Assim sendo, o bloqueio do CTLA-4 resulta numa melhoria da resposta imune contra os neoantígenos expressos pelas células tumorais, promovendo a morte das mesmas (fig. 5) (34).

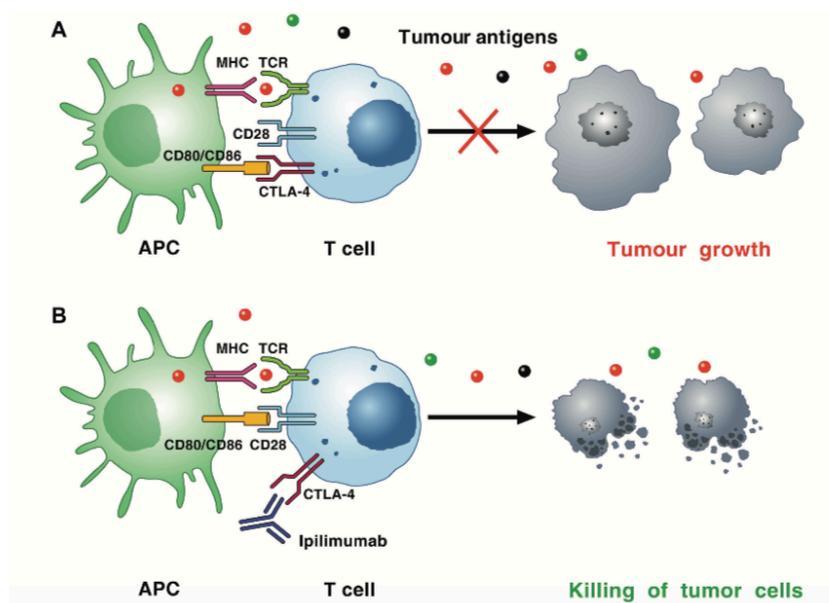


Figura 5: **Mecanismo de imunossupressão induzido pela via CTLA-4 no microambiente tumoral.**

Fonte: Varricchi G, et al. ESMO Open 2017

As principais diferenças e semelhanças destes checkpoints imunes encontram-se detalhadas na tabela VI.

Tabela VI: Principais semelhanças e diferenças dos checkpoints imunes: CTLA-4 e PD-1/PD-L1.

Semelhanças	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Membros da família do recetor B7</li><li>• Expressados por células T ativadas</li><li>• Nível de expressão afetado pela duração ou intensidade da sinalização TCR</li><li>• Regulam um conjunto sobreposto de proteínas de sinalização de células T intracelulares</li><li>• Reduzem a proliferação de células T, metabolismo da glicose, produção e sobrevivência de citocinas</li></ul>	
Diferenças	
<b>CTLA-4</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Limita a resposta das células T precocemente, numa resposta imune, primariamente nos tecidos linfóides</li><li>• Expressa pelas células T</li><li>• Os seus ligandos são expressos pelas células apresentadoras de antígenos</li><li>• Afeta o funcionamento das células T reguladoras</li></ul>	<b>PD-1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Limita a resposta das células T tardiamente, numa resposta imune, primariamente nos tecidos periféricos</li><li>• Expressa pelas células T e outras células imunes</li><li>• Os seus ligandos são expressos pelas células apresentadoras de antígenos e outras células imunes/não imunes, incluindo células tumorais</li><li>• O seu papel sob as células T reguladoras não é claro</li></ul>
O envolvimento de PD-1 interfere com mais vias de sinalização de células T do que o envolvimento de CTLA-4	

Fonte: Adaptado de Buchbinder E. and Desai A. - CTLA-4 and PD-1 Pathways: Blockade in Cancer - American Journal of Clinical Oncology, 2016

▪ **Ensaaios clínicos**

○ Anti-CTLA-4:

- Ipilimumab (Yervoy ®)

É um anticorpo monoclonal IgG1 humano, que previne a interação entre CTLA-4 e CD80/CD86 (36).

O ensaio clínico de fase II (NCT01585987) avaliou a eficácia do ipilimumab no CG/carcinoma da junção gastroesofágica (CJGE) irressecável ou metastático, com resposta parcial ou doença estável após 1ª linha de QT, comparando-a com a terapêutica de suporte (37).

No estudo foram selecionados 143 doentes, sendo randomizados 57 por cada braço, recebendo terapêutica de suporte ou 10mg/kg de ipilimumab, a cada 3 semanas, num total de 4 doses, seguido de 10mg/kg de ipilimumab, a cada 12 semanas, durante 3 anos (37).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas da PFS entre os 2 grupos (HR=1.44 [80% CI: 1.09-1.91],  $p=0.097$ ). A OS média foi de 12,7 meses com terapêutica de suporte e 12,1 meses com o ipilimumab (37,38).

- Tremelimumab

É um anticorpo monoclonal IgG2 humano, que inibe a ligação do B7-1 e B7-2 ao CTLA-4 (35).

O tremelimumab foi testado num ensaio clínico de fase II, unicêntrico, não randomizado, como terapêutica de 2ª linha em doentes com CG, esofágico ou CJGE metastizado. O *endpoint* primário do estudo foi a taxa de resposta objetiva (ORR). Durante o período de recrutamento, 18 doentes foram tratados com 15 mg/kg de tremelimumab, a cada 3 meses, até sinais de progressão sintomática da doença. Apenas um doente apresentou resposta parcial e 4 doença estável. O tempo médio até progressão da doença foi de 2,83 meses e a OS média de 4,83 meses (39).

○ Anti-PD-1/Anti-PD-L1:

- Nivolumab (Opdivo ®)

É um anticorpo monoclonal IgG4 humano anti-PD-1, prevenindo o contacto do recetor PD-1 com os seus ligandos, PD-L1 e PD-L2 (23).

O ensaio clínico randomizado de fase I/II, CHECKMATE-032, avaliou a eficácia e segurança do nivolumab, em monoterapia ou em combinação com ipilimumab, em 6 tipos de tumores sólidos, entre os quais CG e CJGE metastático ou localmente avançado. O *endpoint* primário do estudo foi a determinação da ORR. Os *endpoints* secundários incluíram a OS, segurança e avaliação de biomarcadores. Neste estudo, foram incluídos 160 doentes com CG metastizado, refratários à QT clássica, com ECOG-PS 0-1 e sem doenças autoimunes conhecidas. Dos doentes selecionados, 79% já tinham recebido previamente, pelo menos, 2 linhas terapêuticas. Os doentes foram randomizados por 3 braços: 59 doentes com NIVO3 (3mg/kg de nivolumab, a cada 2 semanas); 49 com NIVO1+IPI3 (1mg/kg de nivolumab + 3mg/kg de ipilimumab), a cada 3 semanas; e 52 com NIVO3+IPI1 (3mg/kg de nivolumab + 1mg/kg de ipilimumab), a cada 3 semanas, durante 4 ciclos. Nestes braços de combinação de imunoterapia, seguiu-se a administração de 3mg/kg de nivolumab, a cada 2 semanas, até sinais de progressão da doença e/ou intolerabilidade da terapêutica (40).

As biópsias tumorais foram avaliadas para a expressão de PD-L1 e MSI, em 79% e 45% dos doentes, respetivamente, de forma a identificar potenciais biomarcadores de resposta ao nivolumab e nivolumab+ipilimumab. As respostas ao tratamento foram observadas independentemente do estado de PD-L1. Embora a ORR aparentasse ser numericamente mais alta em doentes com tumores PD-L1+<sup>1</sup>, comparativamente aos tumores PD-L1-, o tamanho da amostra foi pequeno, com intervalos de confiança (CI) sobrepostos entre esses grupos. As ORR avaliadas, independentemente do estado do PD-L1, foram de 12% (NIVO3), 24% (NIVO1+IPI3) e 8% (NIVO3+IPI1). Em doentes com tumores PD-L1+, foi observado uma ORR de 40% no grupo NIVO1+IPI3, comparativamente a 22% em tumores PD-L1-. A média de duração de resposta foi de 7,1 meses e 7,9 meses para os grupos NIVO3 e NIVO1+IPI3, respetivamente, sendo que para o grupo NIVO3+IPI1, o resultado ainda não foi alcançado (NR). A taxa de PFS aos 12 meses foi de 8% (NIVO3), 17% (NIVO1+IPI3) e de 10% (NIVO3+IPI1). A taxa de OS aos 12 meses foi de 39% (NIVO3), 35% (NIVO1+IPI3) e de 24% (NIVO3+IPI1) (40).

Os efeitos adversos imuno-relacionados (irAEs) grau 3/4 foram reportados em 17% (NIVO3), 47% (NIVO1+IPI3) e 27% (NIVO3+IPI1), sendo necessário descontinuar o tratamento em 3%, 20% e 13% dos doentes de cada grupo, respetivamente. A maioria destes eventos foram diarreia e elevação das enzimas hepáticas, que foram resolvidos através de algoritmos específicos de atuação (40).

Com este estudo, foi possível observar uma atividade clínica deste fármaco, independentemente da expressão PD-L1 do tumor. Com base na ORR (24%), bem como na PFS aos 12 meses (35%) no grupo NIVO1+IPI3, apesar da sua percentagem mais elevada

1. Expressa  $\geq 1\%$  de células tumorais ou estromais;

de irAEs, este esquema terapêutico foi selecionado para avaliação num ensaio fase III, em tratamento de 1ª linha de CG/CJGE avançado/metastático (CheckMate-649) (40).

O ensaio clínico de fase III (CheckMate-649) é um ensaio multicêntrico, randomizado e sem ocultação, que se encontra ativo, mas não está a recrutar. Foram selecionados 1266 doentes com CG/CJGE avançado ou metastático, independentemente da expressão de PD-L1, não tratados previamente. Foram excluídos todos os doentes com tumores HER2+, suspeitos de doenças auto-imunes, neuropatias periféricas superiores a grau 1 e doentes com infeções ativas. Os doentes foram aleatoriamente divididos, recebendo nivolumab+ipilimumab (N+I) ou nivolumab+QT (FOLFOX ou XELOX) (NQT) versus QT clássica (FOLFOX ou XELOX) (41).

O *endpoint* primário do estudo é comparar a OS, bem como a PFS, em doentes com CG/CJGE avançado/metastático, após receberem N+I ou NQT, relativamente aos doentes que recebem apenas QT. Os *endpoints* secundários pretendem avaliar a ORR e o tempo de deterioração sintomática nos doentes que receberem N+I versus QT (41).

O braço N+I foi encerrado precocemente, relativamente aos outros braços, por recomendação da *Data Monitoring Committee*. Apesar de ainda não se saber exatamente o motivo do seu encerramento precoce, pensa-se que se relacione com o aumento da toxicidade e/ou diminuição da eficácia, face aos restantes braços contendo QT (42). A respeito dos restantes braços do estudo, aguarda-se a publicação dos resultados.

O ensaio clínico de fase III ONO-12 (ATTRACTION 2) é um estudo multicêntrico, randomizado (2:1), com dupla ocultação, que avaliou a eficácia e segurança do nivolumab em doentes asiáticos, idade igual ou superior a 20 anos, com CG/CJGE avançado irresssecável e recorrente, após progressão de 2 ou mais linhas de QT e com PS 0-1. Este estudo foi apenas realizado em países asiáticos (Japão, Coreia do Sul e Taiwan). Entre novembro de 2014 e fevereiro de 2016, foram selecionados 493 doentes que foram randomizados (2:1) entre o braço de tratamento (3 mg/Kg de nivolumab i.v. a cada 2 semanas) e o braço de controlo (placebo) (43).

Relativamente ao *endpoint* primário, a OS com nivolumab foi de 5,32 meses (95% CI: 4.63-6.41) versus 4,14 meses (3.42-4.86) com placebo (HR=0.63 [95% CI: 0.51–0.78],  $p<0.0001$ ). Os doentes tratados com nivolumab apresentaram uma OS significativamente mais longa, comparativamente ao grupo placebo (gráfico 11) (43).

A taxa de OS aos 12 meses foi também estatisticamente superior com o nivolumab, comparativamente ao placebo, 26,6% (95% CI: 21.1-32.4) versus 10,9% (6.2-17.0),

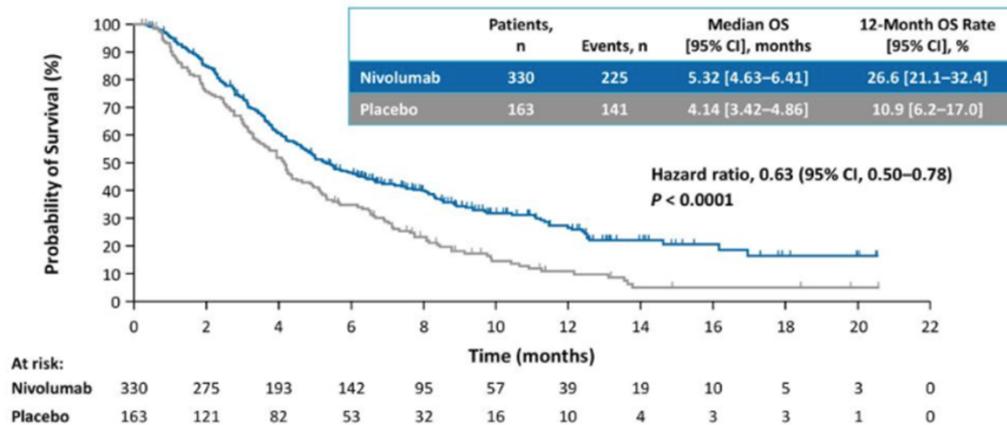
respetivamente (gráfico 12). Perante a análise da expressão do PD-L1, verificou-se que tumores PD-L1+ apresentam OS de 5,22 meses com nivolumab versus 3,83 meses com placebo. Já em tumores PD-L1-, verificou-se uma OS de 6,05 versus 4,19 meses para o nivolumab e placebo, respetivamente. A PFS média foi de 1,61 e 1,45 meses e a taxa PFS aos 12 meses de 7,6 e 1,5 meses para o nivolumab e placebo, respetivamente (gráfico 12). Verificou-se uma ORR de 11,2% com nivolumab (todos com resposta parcial) e 0% com o placebo. O máximo de redução de carga tumoral foi de 37,3% com nivolumab e de 12,4% com placebo (gráfico 11) (43).

A taxa de descontinuação do tratamento devido aos irAEs foi baixa em ambos os braços (2,7% com nivolumab e 2,5% com placebo). As irAEs de grau 3/4 foram observadas em 10% e 4% dos doentes com nivolumab e placebo, respetivamente (43).

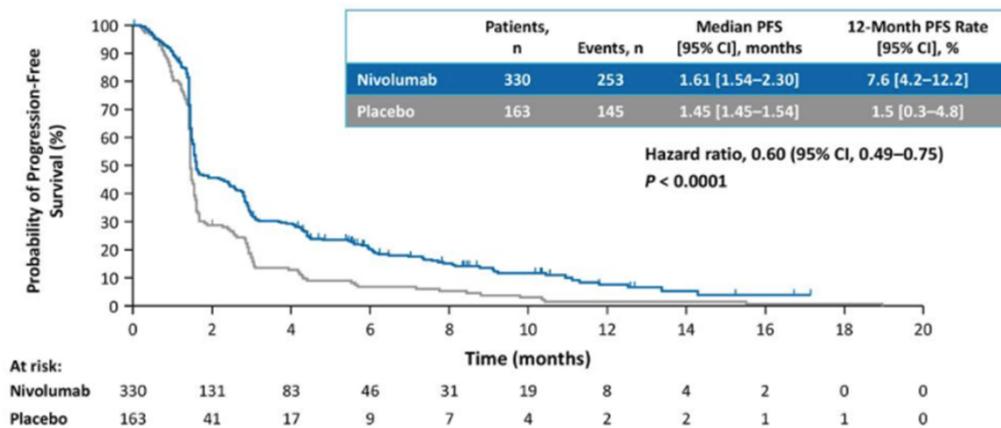
Este ensaio foi o primeiro estudo randomizado de fase III de um ICI, em doentes com CG/CJGE. Os doentes tratados com nivolumab obtiveram OS mais longa do que os tratados com placebo, com respostas precoces, duradouras e um perfil de segurança manejável. A HR da OS foi de 0,63 e a proporção de doentes com OS, aos 12 meses, no grupo nivolumab foi superior, comparativamente ao grupo placebo. Os doentes tratados com nivolumab obtiveram um benefício de sobrevivência, independente do status para PD-L1 (43).

Com base nos resultados deste estudo, o nivolumab foi aprovado em 2017, pelo Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), como uma opção de 3ª ou pós-3ª linha, no Japão, em doentes com CG avançado ou metastático (44).

**A**



**B**



**C**

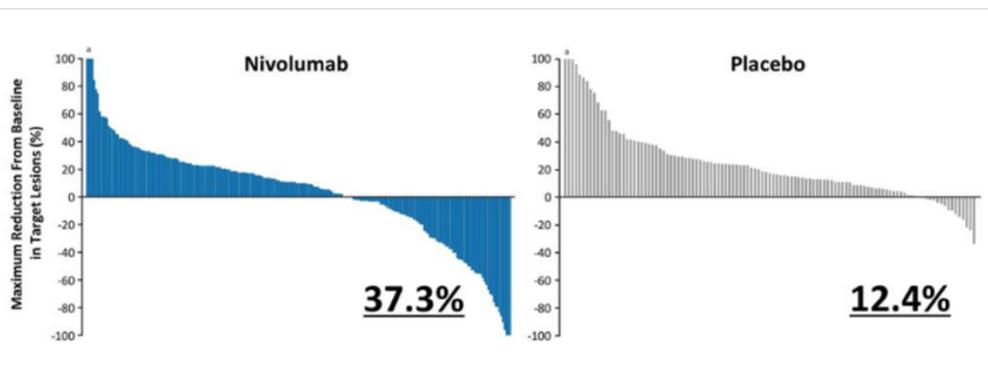


Gráfico 11: **A** – Resultados da sobrevida global, de ambos os braços do estudo.

**B** – Resultados da sobrevida livre de progressão, de ambos os braços do estudo.

**C** – Resultados da máxima redução da carga tumoral, de ambos os braços do estudo.

Fonte: Adaptado de Kang YK, *et al.* Lancet 2017

O tratamento de 1ª linha no CG metastizado tem como base um duplete de fluoropirimidina com platina. Diversos ensaios clínicos investigaram a eficácia de agentes alvo moleculares, contudo apenas o trastuzumab e o ramucirumab alcançaram resultados de sobrevivência favoráveis, em populações específicas (26).

Existe uma necessidade de novos fármacos que melhorem o prognóstico dos doentes com CG metastizado, especialmente no tratamento de 1ª linha. Além dos efeitos conhecidos da QT na replicação tumoral, tem sido sugerido que os efeitos anti-tumorais da QT podem ocorrer através da modulação do sistema imune. Foi reportado que a oxaliplatina consegue induzir a morte imunológica das células, aumentando a eficácia dos agentes imuno-oncológicos. Estes fenómenos, associados à atividade clínica favorável e perfil de segurança da combinação de QT com nivolumab, no tratamento de 1ª linha de doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) avançado, fundamentaram o racional para a realização do ensaio ATTRACTION-4 (45).

ATTRACTION-4 é um ensaio de fase II/III, multicêntrico, dividido em 2 fases, sendo o *endpoint* primário da 1ª fase, a avaliação da segurança e eficácia da combinação do nivolumab com SOX (S-1+oxiplatina) ou CAPOX (capecitabina+oxaliplatina), em doentes previamente não tratados, com CG/CJGE avançado, irresssecável ou recorrente e HER-2 negativos; enquanto a 2ª fase procura comparar a combinação de nivolumab com SOX/CAPOX versus placebo com SOX/CAPOX, determinando a OS e PFS, através de um estudo com dupla-ocultação (45).

Na primeira fase do estudo, os doentes foram randomizados (1:1) para receber nivolumab (360mg a cada 3 semanas) com SOX (S-1, 40 mg/m<sup>2</sup>, 2 vezes ao dia, durante 14 dias com 7 dias de pausa + oxaliplatina 130mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas) ou com CAPOX (capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup>, 2 vezes ao dia, durante 14 dias, com 7 dias de intervalo + oxaliplatina 130m/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas) até progressão da doença e/ou toxicidade inaceitável. A ORR foi de 57,1% (95% CI: 34.0-78.2) com nivolumab+SOX e 76,5% (50.1-93.2) com nivolumab+CAPOX. A média de OS ainda não foi obtida em ambos os grupos e a PFS foi de 9,7 meses (5.8-NR) nos doentes com nivolumab+SOX e 10,6 meses (5.6-12.5) nos doentes com nivolumab+CAPOX (45).

Tendo em conta a segurança, os irAEs de grau 3/4 mais frequentes (>10%) foram a neutropenia (14,3%) no grupo nivolumab+SOX; anemia, neuropatia periférica sensorial, anorexia, diabetes mellitus tipo 1 e náuseas (11,1% cada), no grupo nivolumab+CAPOX. Não foram registadas mortes devido ao tratamento (45).

Na avaliação da primeira fase deste estudo, concluiu-se que o nivolumab com SOX/CAPOX foi eficaz e bem tolerado, apesar da população ser relativamente pequena e não apresentar um braço comparador de cuidados de suporte. A 2ª fase do estudo, com uma população mais extensa, de forma a validar os resultados anteriores, mantém-se ativa, ainda não tendo sido publicados resultados (45).

- Pembrolizumab (Keytruda®)

É um anticorpo monoclonal IgG4 humano anti-PD-1 (23).

Em maio de 2017, a FDA concedeu a aprovação acelerada do pembrolizumab para doentes adultos e em idade pediátrica, com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos, MSI-H ou dMMR, com progressão após terapêutica prévia e sem outras opções terapêuticas satisfatórias, sendo a primeira aprovação tumor-tecido agnóstica<sup>2</sup>. Esta aprovação foi baseada em dados de 149 doentes, com tumores MSI-H ou dMMR, recrutados em cinco ensaios clínicos, não controlados, multicêntricos, com braço único e com multi-cohorts. Cerca de 90 doentes tinham carcinoma coloretal e 59 foram diagnosticados com 1 de 14 tipos de cancros diferentes (29).

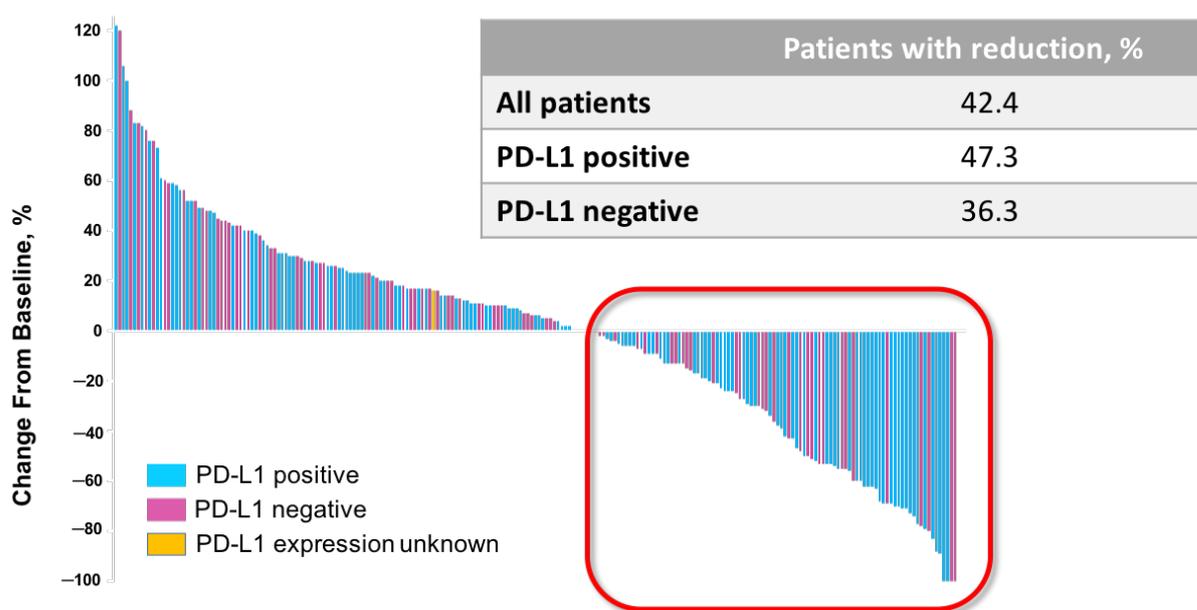
Os doentes foram tratados com 200 mg de pembrolizumab, a cada 3 semanas, ou 10 mg/kg de pembrolizumab, a cada 2 semanas, até toxicidade inaceitável, progressão de doença ou deterioração da PS. A duração máxima da terapêutica foi de 24 meses (29).

A ORR foi de 39,6% (95% CI: 31.7-47.9), com uma duração de resposta  $\geq$  a 6 meses em 78% dos doentes que responderam ao pembrolizumab. Foram reportadas 11 respostas completas e 48 respostas parciais. A ORR foi semelhante, independentemente de os doentes terem carcinoma do cólon (36%) ou outro tipo de tumor (46% dentre os diferentes 14 tipos de tumores) (29).

O estudo KEYNOTE-059 (NCT02335411) foi um ensaio fase II, não randomizado, sem ocultação e multicoorte, que avaliou a eficácia e a segurança do pembrolizumab, em monoterapia, em doentes com CG/CJGE previamente tratados. Entre março de 2015 e maio de 2016, 259 doentes foram selecionados de 16 países, maioritariamente não asiáticos, correspondendo 48,3% a CG e 51,5% a CJGE, recebendo 200mg de pembrolizumab, a cada 3 semanas, até progressão da doença e/ou toxicidade inaceitável (46).

2. Fármaco aprovado no tratamento de qualquer tipo de cancro, independentemente do seu local de origem ou do tecido onde se desenvolveu. Este tipo de tratamento pode ser usado quando o tumor expressa uma alteração molecular específica, alvo do fármaco, ou preditora de provável resposta ao fármaco.

Em toda a coorte, a ORR foi de 11,6% (2,3% resposta completa). Relativamente aos tumores PD-L1+, a ORR foi de 15,5% (13,5% resposta parcial e 2% com resposta completa). Por contraste, nos tumores PD-L1-, a ORR foi de apenas 6,4% (2,8% de resposta completa). A máxima redução de carga tumoral, obtida em doentes com tumores PD-L1+, foi de 47,3%, comparativamente a 36,3% nos doentes com tumores PD-L1- (gráfico 12) (46).



Gráficos 12: **Resultados da máxima redução da carga tumoral.**

Fonte: Adaptado de Fuchs C. *et al.*, KEYNOTE-059 Cohort 1: Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric Cancer, ASCO 2017.

Cerca de 17,8% dos doentes desenvolveram, pelo menos, 1 irAEs de grau 3-5. Foi necessário descontinuar a terapêutica em 2 doentes, devido aos irAEs, e 2 mortes foram documentadas devido ao tratamento (46).

A monoterapia com pembrolizumab demonstrou uma atividade promissora e com boa segurança, em doentes com CG/CJGE, que tenham recebido previamente pelo menos 2 linhas terapêuticas, sendo que, em setembro de 2017, o FDA aprovou o seu uso, em doentes com CG/CJGE avançado, com tumores PD-L1+ CPS $\geq$ 1, metastizado ou irrissecável, que progrediram após 2 linhas terapêuticas (44).

O ensaio de fase III, KEYNOTE-061 (NCT02370497), é um estudo randomizado (1:1) e sem ocultação, que compara o uso de pembrolizumab com paclitaxel, em doentes com CG/CJGE avançado, que progridem após QT de primeira linha com platina/fluoropirimidina.

Entre junho de 2015 e julho de 2016, foram incluídos 592 doentes, de 30 países diferentes (<30% asiáticos), onde 395 destes doentes apresentavam tumores PD-L1+ CPS $\geq$ 1. Destes 395, 196 receberam 200mg de pembrolizumab, a cada 3 semanas, durante 2 anos, e 199 receberam paclitaxel. O estudo teve uma média de seguimento de 8,5 meses (47).

A OS média foi de 9,1 meses (95% CI: 6.2-10.7) com pembrolizumab e 8,3 meses (7.6-9.0) com paclitaxel (HR=0.82 [95% CI: 0.66-1.03],  $p=0.0421$ ), não sendo obtido o *endpoint* primário do estudo. A PFS média foi de 1,5 meses (95% CI: 1.4-2.0) com pembrolizumab e de 4,1 meses (3.1-4.2) com paclitaxel (HR=1.27 [95% CI 1.03-1.57]). A presença de irAEs de grau 3-5 ocorreram em 14% e 35% dos doentes sob pembrolizumab e paclitaxel, respetivamente (47).

Apesar de negativo, este estudo sugere que altos níveis de PD-L1 podem prever uma maior sobrevivência em doentes com CG avançado tratados com pembrolizumab, uma vez que, numa análise *post hoc*, o efeito do tratamento com pembrolizumab na OS foi superior em doentes com PD-L1 CPS $\geq$ 10 (HR=0.64 [95% CI: 0.41-1.02]) (44).

O ensaio KEYNOTE-062 (NCT02494583) é um estudo randomizado de fase III que procurou avaliar o uso de pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com a QT, comparativamente à QT isolada, em doentes com CG/CJGE avançado, como terapêutica de 1ª linha. Neste estudo, foram incluídos doentes com CG/CJGE avançado, metastizado ou irressecável, com PS 0-1, HER-2 negativos e com CPS PD-L1 $\geq$ 1. Os doentes foram randomizados (1:1:1) para receber 200mg de pembrolizumab, a cada 3 semanas, durante 35 ciclos (P); 200mg de pembrolizumab, a cada 3 semanas, durante 35 ciclos, com QT (P+C); e placebo com QT (C). Os doentes foram seguidos, em média, durante 11,3 meses (48).

Relativamente aos *endpoints* primários, nos tumores CPS $\geq$ 1, a OS média do grupo P foi 10,6 meses (95% CI: 7.7-13.8) comparativamente a 11,1 meses (95% CI: 9.2-12.8) do grupo C (HR=0.91 [99,2% CI: 0.69-1.18]). Nos tumores CPS $\geq$ 10, o pembrolizumab apresentou uma OS média de 17,4 meses comparativamente a 10,8 meses com QT (HR=0,69 [95% CI: 0.49-0.97]). A OS média do grupo P+C foi de 12,5 meses (95% CI: 10.8-13.9) versus 11,1 meses (95% CI: 9.2-12.8) do grupo C (HR=0.85 [95% CI: 0.70-1.03],  $p=0.046$ ). No que diz respeito ao grupo P, comparativamente ao grupo C, comprovou-se uma PFS média de 2,0 meses (95% CI: 1.5-2.8) versus 6,4 meses (95% CI: 5.7-7.0), respetivamente (HR=1.66 [95% CI: 1.37-2.01]). A PFS média foi de 6,9 meses (95% CI: 5.7-7.3) do grupo P+C, comparativamente a 6,4 meses (95% CI: 5.7-7.0) do grupo C (HR=0.84 [95% CI: 0.70-1.02],  $p=0.039$ ) (48).

Numa análise exploratória de 50 doentes, com tumores MSI-H, a média OS foi NR nos dois braços do pembrolizumab; por comparação com o grupo P+C, a média OS foi NR (95% CI: 10.7-NR) versus 8,5 meses (95% CI: 5.3-20.8), respetivamente (HR=0.29 [95% CI: 0.11-0.81]). A média de OS foi NR (95% CI: 3.6-NR) com o grupo P+C, em comparação com 8,5 meses (95% CI: 5.3-20.8) do grupo C (HR=0.37 [95% CI: 0.14-0.97]) (48).

A PFS também foi superior nos dois braços do pembrolizumab, em doentes com tumores MSI-H; comparando o grupo P com o grupo C, a média PFS foi de 11,2 meses (95% CI: 1.5-NR) versus 6,6 meses (95% CI: 4.4-8.3), respetivamente (HR=0.72 [95% CI: 0.31-1.68]). A PFS foi NR (95% CI: 3.6-NR) com o grupo P+C versus 6,6 meses (95% CI: 4.4-8.3) com grupo C (HR=0.45 [95% CI: 0.18-1.11]). O pembrolizumab alcançou uma ORR de 57,1%, comparativamente a 36,8% com QT. Relativamente ao grupo P+C, a ORR foi superior comparativamente ao grupo C (64,7% e 36,8%, respetivamente). A duração média de resposta foi de 21,2 para o grupo P, 7 e NR, para os grupos C e P+C, respetivamente (48).

Desta forma, foi possível concluir que a OS com o uso de pembrolizumab em 1ª linha, não foi inferior à QT, tendo também sido observada uma melhoria significativa da OS com o pembrolizumab em doentes com CPS≥10. Concluiu-se assim, que o grupo P+C não demonstrou superioridade relativamente à OS e PFS, em doentes com CPS≥1. Contudo, houve um benefício clínico no subgrupo de doentes com tumores MSI-H, tratados com imunoterapia (gráfico 13). O perfil de segurança foi mais favorável com pembrolizumab, comparativamente com os dois braços com QT (48).

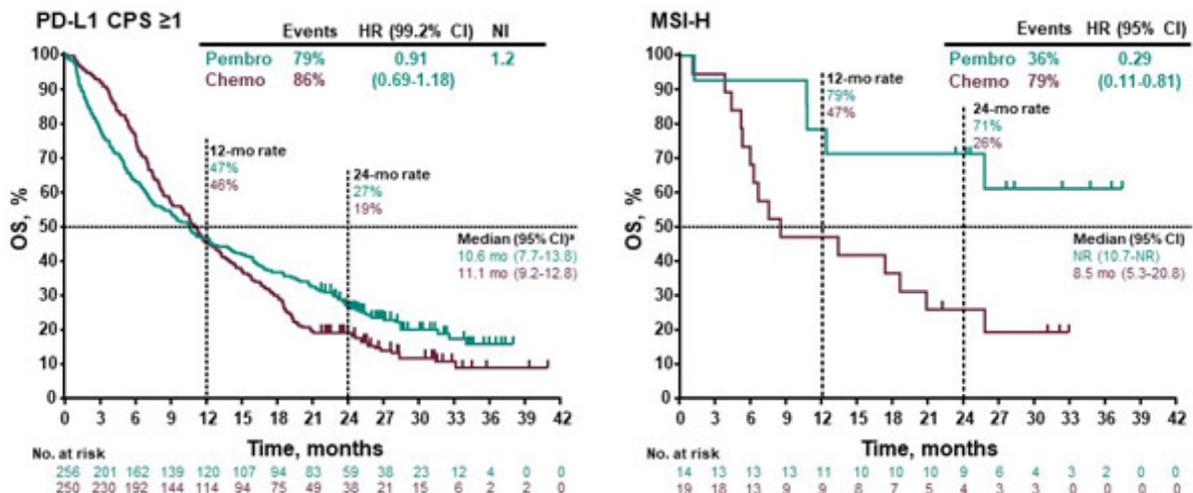


Gráfico 13: **Sobrevida global em doentes com CG/CJGE avançado, com PD-L1 CPS≥1 e numa população com MSI-H.**

Fonte: Adaptado de Taberero J. et al., Pembrolizumab with or without chemotherapy vs chemotherapy in advanced G/GEJ adenocarcinoma: the phase 3, KEYNOTE-062 Study.

- Anti-PD-L1:
  - Avelumab (Bavencio ®)

É um anticorpo monoclonal IgG1 humano anti-PD-L1, produzido nas células do ovário do hamster chinês, por tecnologia DNA recombinante (49).

JAVELIN Gastric 300 (NCT02625623) foi um ensaio multicêntrico, internacional, randomizado, sem ocultação e de fase III, que comparou o avelumab com a QT determinada pelo médico assistente, como terceira linha terapêutica, em doentes com CG/CJGE avançado. O estudo foi conduzido em 147 locais, incluindo a Ásia, Austrália, Europa, América do Norte e do Sul. Este estudo incluiu 371 doentes nos quais a doença progrediu para além de 2 linhas terapêuticas. Os doentes foram randomizados em terapêutica de suporte com avelumab ou QT determinada pelo médico assistente (monoterapia com paclitaxel ou irinotecano) (50).

O *endpoint* primário, que consistia na avaliação da OS, não foi alcançado, apresentando valores de 4,6 meses com avelumab comparativamente a 5,0 meses com QT (HR=1.1 [95% CI: 0.9-1.4],  $p=0.81$ ). A PFS foi de 1,4 versus 2,7 meses (HR=1.73 [95% CI: 1.4-2.2],  $p>0.99$ ) e a média da ORR foi de 2,2% versus 3,4%, respetivamente. Os irAEs, de qualquer grau, ocorreram em 48,9% dos doentes sob avelumab e em 74% dos doentes sob QT, sendo que graus  $\geq 3$  ocorreram em 9,2% e em 31,6%, respetivamente (50).

Com este estudo foi possível concluir que o avelumab não melhorou a OS nem a PFS, em monoterapia, como 3ª linha terapêutica, comparativamente à QT, em doentes com CG/CJGE avançado. No entanto, relativamente à segurança, o avelumab apresentou um melhor perfil, comparativamente à QT (50).

JAVELIN Gastric 100 (NCT02625610) foi um ensaio multicêntrico, randomizado, sem ocultação e de fase III. O objetivo deste estudo foi demonstrar superioridade do tratamento com avelumab versus continuação terapêutica de primeira linha. O *endpoint* primário consistiu na demonstração de uma OS superior em todos os doentes randomizados ou nos tumores PD-L1+. Como *endpoints* secundários avaliou a segurança, PFS, melhoria na resposta global e ainda a qualidade de vida do doente (51).

Os doentes selecionados apresentavam CG/CJGE avançado, metastizado ou irressecável, HER-2 negativo, PS 0-1, sem tratamento prévio e sem pré-seleção, com base na expressão do PD-L1, tendo sido tratados com QT (FOLFOX ou CAPOX), durante 12 semanas. Após a fase de indução, os 499 doentes que não progrediram na doença, foram randomizados (1:1) para continuarem a QT de indução ou receberem 10mg/kg avelumab, a

cada 2 semanas, sendo tratados até sinais de progressão da doença e/ou toxicidade inaceitável. Os doentes que não foram selecionados para receber avelumab, e não tinham indicação para QT, obtiveram terapêutica de suporte (51).

Em Novembro de 2019, os resultados preliminares revelaram que o estudo não alcançou o seu *endpoint* primário, demonstrando na população com intenção de tratar, uma OS com HR de 0.91 (95% CI: 0.74-1.11), enquanto nos 54 doentes com tumores PD-L1+, uma HR de 1.13 (95% CI: 0.57-2.23) (49).

- Durvalumab (Imfinzi®) ; Atezolizumab (Tecentriq®)

Duvalumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG-1κ que bloqueia o PD-L1, já o atezolizumab corresponde a um anticorpo monoclonal humano que apresenta um domínio Fc projetado dirigido ao PD-L1, bloqueando-o de se ligar ao PD-1 e ao B7.1 (23).

Estudos de fase I demonstraram, em ambos os agentes, evidência de atividade clínica, segurança e tolerabilidade, em doentes com CG/CJGE metastizados (52,53).

Na tabela VII encontram-se descritas as indicações para cada ICI, com base na aprovação pela EMA e FDA, respetivamente.

Tabela VII: Indicações para utilização dos inibidores dos checkpoints imunes, aprovados pela FDA e EMA.

		Tumores indicados pela EMA	Tumores indicados pela FDA
<b>Ipilimumab</b>	Ac Anti-CTLA4	ML, CR	ML
<b>Pembrolizumab</b>	Ac Anti-PD-1	ML, CPCNP, LHc, CCECP, CR, CU	ML, CPCNP, CPPC, CCECP, LHc, CU, CG, CC, CHC, CCM, CR, CE, CEndo, MSI-H
<b>Nivolumab</b>	Ac Anti-PD-1	ML, CPCNP, CR, CCECP, CU, LHc	ML, CPCNP, CR, LHc, CCECP, CU, CCR, CHC, CPPC
<b>Atezolizumab</b>	Ac Anti-PD-L1	CPCNP, CU, TNBC	CPCNP, TNBC; CPPC, CU
<b>Durvalumab</b>	Ac Anti-PD-L1	CPCNP	CPCNP, CU
<b>Avelumab</b>	Ac Anti-PD-L1	CR e CCM	CR, CU e CCM

Fonte: U.S Food and Drug Administration (Disponível em: <https://www.fdg.gov>) e European Medicines Agency (Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>)

**Legenda:** CCECP: carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço; CCM: carcinoma de células de Meckel; CCR: carcinoma colorretal; CE: carcinoma do esófago; CEndo: carcinoma do endométrio; CG: carcinoma gástrico; CHC: carcinoma hepatocelular; TNBC: carcinoma da mama triplo negativo; CPCNP: carcinoma do pulmão de células não-pequenas; CPPC: carcinoma do pulmão de pequenas células; CR: carcinoma de células renais; LHc: Linfoma de Hodgkin clássico; ML: melanoma

Em suma, no que respeita ao CG metastizado, de momento, apenas o nivolumab e o pembrolizumab estão aprovados, pelo MLHW e FDA, respetivamente, como pós-2ª linha ou posteriores (44). O pembrolizumab encontra-se aprovado como terapêutica de 2ª linha em tumores MSI-H/dMMR (29).

Diversas investigações e estudos encontram-se em curso, representados na tabela 8 em anexos, de forma a explorar o papel dos diversos agentes no CG metastizado, dado o sucesso desta linha terapêutica noutras patologias.

## Efeitos secundários da imunoterapia

Os ICIs provocam toxicidades específicas, denominadas eventos adversos imuno-relacionados (irAEs). A estimulação do sistema imune, com hiperativação dos linfócitos T, de forma a reagir contra as células tumorais, leva à sua invasão nos tecidos/órgãos, provocando inflamação e diversas toxicidades que podem ameaçar a vida do doente. Apesar das toxicidades com agentes anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 serem semelhantes, as suas frequências variam: agentes anti-CTLA-4 com cerca de 20-30%, enquanto os agentes anti-PD-1 aproximadamente 10-15% (36,54).

A incidência de qualquer grau de irAEs pode variar desde 15-90%, sendo que a maioria decorre nos primeiros 3 meses de tratamento com ICI. Apesar da maioria dos irAEs serem moderados, é importante estar atento a situações ameaçadoras de vida, que por vezes ocorrem sob tratamento de ICI (graus 3-5 de toxicidade imune – segundo a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versão 5.0) (54,55).

As toxicidades dermatológicas são dos efeitos adversos mais frequentes no tratamento com ICI. Toxicidades de alto grau estão mais associadas ao tratamento com ipilimumab. Doentes sob anti-CTLA-4 apresentam um rash cutâneo predominantemente morbiliforme ou maculopapular, com prurido, envolvendo sobretudo o tronco e as extremidades. O tratamento com inibidores PD-1/PD-L1 pode, também, levar ao desenvolvimento de sintomatologia semelhante, contudo, é menos severa. Vitiligo, psoríase, síndrome de Lyell, sintomatologia sistémica e reações adversas com eosinofilia também podem decorrer do tratamento com ICI (36,54).

A nível pulmonar, a complicação de maior relevo é a pneumonite, que pode apresentar-se de forma assintomática ou sintomática. Por ser uma complicação preocupante e agressiva, a sua deteção precoce é fundamental. A sarcoidose e a efusão pleural são outras consequências pulmonares do tratamento com ICI (36,54).

Relativamente ao sistema gastrointestinal, a diarreia é um dos efeitos secundários mais frequentemente reportado, estando sobretudo associado aos agentes anti-CTLA-4. (58) Colite, hepatite, gastrite, pancreatite e doença celíaca são outras complicações que se associam aos ICI (36,54).

As complicações cardíacas apresentam uma incidência inferior a 1%, e sabe-se que são mais frequentes em doentes sob terapia combinada com inibidores PD-L1 e CTLA-4 do que em monoterapia. As complicações mais frequentes são a pericardite, miocardite (que pode ser fulminante e fatal), taquiarritmias (FV e paragem cardíaca) e bradiarritmias (54).

A nível reumático, as principais complicações são as artralguas e as mialgias, estando mais frequentemente associadas aos inibidores PD-1/PD-L1. Contudo, estudos recentes descreveram miosite, nefrite lúpica e vasculites como complicações mais raras associadas aos ICI (54).

Eventos renais são incomuns, sendo mais frequentes quando os doentes estão sob terapêutica combinada (anti-CTLA-4 e anti-PD1). As manifestações renais ocorrem, aproximadamente, 3 meses mais cedo sob agentes anti-CTLA-4, comparativamente aos inibidores PD-L1/PD-1. Destacam-se a nefrite granulomatosa intersticial e a glomerulonefrite lupus-like como principais complicações renais (36,54).

No que concerne a endocrinopatias, a mais comum é a doença tiroideia, sendo o hipotiroidismo mais frequente que o hipertiroidismo ou mesmo a tireotoxicose. Casos de hipofisite também são comuns, estando mais associados a agentes anti-CTLA-4 ou terapêutica combinada (anti-CTLA-4 e anti-PD-1). Um efeito adverso menos comum é a diabetes autoimune, que ocorre em aproximadamente 0,2% dos casos, tornando o doente insulino-dependente (54).

Existem diversas complicações neurológicas com ICIs, sendo a cefaleia a de maior destaque. Das neuropatias periféricas, salienta-se a síndrome Guillain-Barré e a miastenia gravis, contudo eventos mais raros, como fraqueza muscular progressiva e flutuante, bem como alterações oculares (diplopia ou ptose) também podem ocorrer. A nível central, encefalite mediada imune, meningite asséptica e síndrome de encefalopatia reversível posterior já foram reportadas (54).

A nível ocular, estudos confirmam que episclerite, uveíte e conjutivite são eventos raros (menos de 1%) e encontram-se sobretudo associadas ao ipilimumab (anti-CTLA4). Outros eventos mais raros também podem ocorrer como retinite, blefarites, coroidites e miosite orbital (36,54).

No que diz respeito ao sistema hematológico o doente pode apresentar anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia ou pancitopenia (36).

Na figura 7, como forma de resumo, encontram-se enumerados diversos irAEs associados aos ICIs.

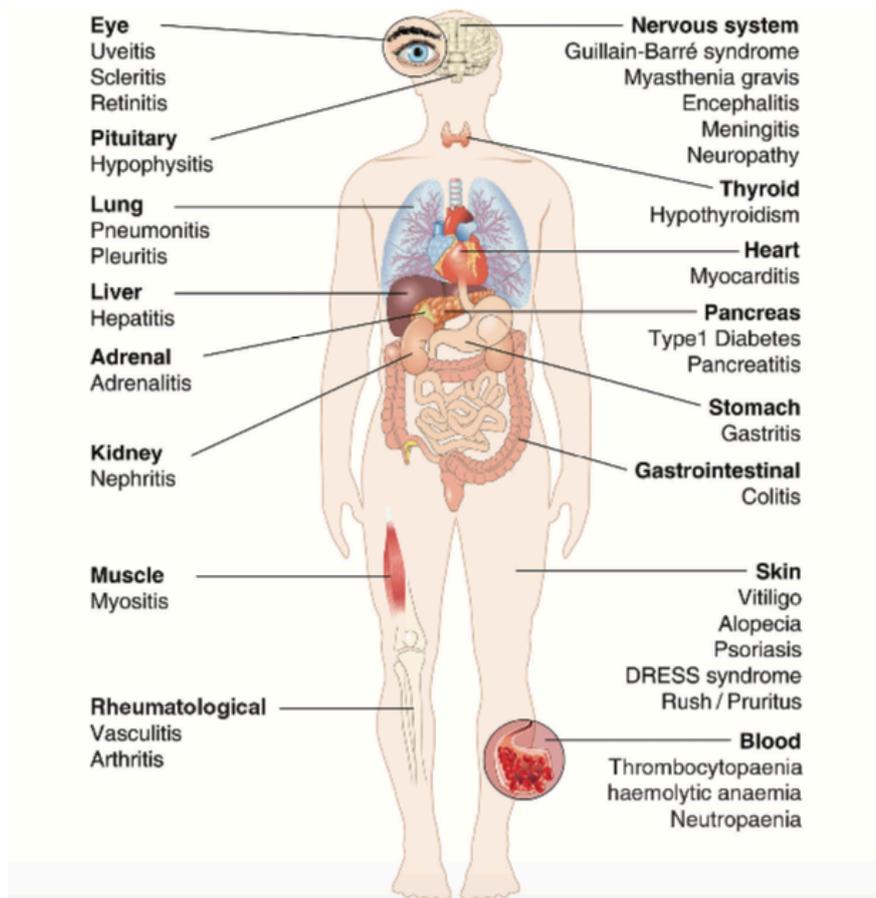


Figura 7: **Diversos irAEs associados a inibidores de checkpoints imunes em doentes com cancro.**

Fonte: Varricchi G, et al. ESMO Open 2017

É importante destacar que, no CG avançado, doentes com ECOG-PS 2 associam-se a um risco aumentado de irAEs (destacando-se a anemia e a neutropenia) comparativamente a doentes com ECOG PS 0-1, segundo o estudo de Hacibekiroglu I, *et al.* (56).

A formação de uma equipa multidisciplinar é essencial para um melhor conhecimento e resolução das irAEs (57).

Uma vez que a maioria das irAEs são cortico-sensíveis, os corticosteróides são o pilar do tratamento, esperando-se uma resolução dentro de 6-12 semanas. A escolha do corticosteróide bem como a via de administração depende da severidade da irAEs. No caso de não resposta ao corticóide, deve ser discutida a possibilidade de adicionar imunomoduladores. Estudos revelam que a imunossupressão temporária para tratar uma irAE não prejudica a eficácia dos ICIs. É importante destacar que, devido à necessidade de tratamento com imunossupressor, estes doentes encontram-se predispostos a infeções oportunistas, pelo que deve existir um alto índice de suspeição clínica (57).

## Conclusão

A nível mundial, o carcinoma gástrico é o 6º cancro mais frequente e o 5º com maior mortalidade.

A maioria dos doentes são diagnosticados com doença localmente avançada ou doença metastática. Nestes casos, a quimioterapia clássica corresponde ao tratamento mais adequado, continuando o duplete (platina/fluoropirimidina) a ser o *standard* preconizado, limitando o prognóstico nestes doentes.

A imunoterapia veio revolucionar o paradigma do tratamento das doenças oncológicas, suscitando o seu interesse na terapêutica do carcinoma gástrico.

Dos diversos ensaios realizados, destacaram-se o ATTRACTION-2 e o Keynote-059, que permitiram a aprovação do Nivolumab pelo MHLW em 2017, e do pembrolizumab pela FDA no mesmo ano, em doentes com carcinoma gástrico metastizado que progrediram após duas linhas de tratamento. Em 2017, a FDA concedeu a aprovação acelerada do pembrolizumab para doentes adultos e em idade pediátrica, com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos, MSI-H ou dMMR, com progressão após terapêutica prévia e sem outras opções terapêuticas satisfatórias, sendo a primeira aprovação tumor-tecido agnóstica.

De momento encontram-se diversos ensaios clínicos em curso, de forma a obter o melhor conhecimento suportado pela evidência científica, que permita a expansão do uso de checkpoints imunes em novas linhas terapêuticas no carcinoma gástrico metastizado.

A terapêutica com anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD1/PD-L1 revelou um novo perfil de toxicidades, representando uma hiperativação do sistema imunitário, na sua maioria reversíveis e de simples manuseamento por médicos experientes.

## Agradecimentos

Ao Professor Doutor José Nascimento Costa, pela orientação e rigor na concretização deste trabalho.

À Doutora Maria Rosário Lebre, pelo voto de confiança, pela ajuda em focar e continuar no rumo certo, pela disponibilidade, visão crítica e oportuna, assim como o incentivo constante com que me conduziu ao longo deste percurso.

Ao Doutor Edgar Pratas, pela sua disponibilidade e incentivo, bem como pelo apoio e toda a ajuda na elaboração deste trabalho.

À Doutora Manuela Machado, pela sua simpatia e disponibilidade, no apoio científico relativo à imunoterapia.

À minha mãe

À minha família

À Dona Sandra

À Joana

Aos meus amigos

## Bibliografia

1. GLOBOCAN - GLOBOCAN - Stomach Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 [Consult. 24 Nov. 2019]. Disponível em [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). px.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
3. Chan A, Wong B. Epidemiology of gastric cancer. In: Feldman M, editor. UptoDate. Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2019.)2019.
4. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239-48.
5. Chan A, Wong B. Gastric cancer screening. In: Feldman M, editor. UptoDate. Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2019.)2019.
6. Patel TN, Roy S, Ravi R. Gastric cancer and related epigenetic alterations. *Ecancermedalscience.* 2017;11:714.
7. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-13.
8. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-69.
9. Chan A, Wong B. Risk factors for gastric cancer. In: Feldman M, editor. UptoDate. Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2019.)2019.
10. Liou JM, Lee YC, El-Omar EM, Wu MS. Efficacy and Long-Term Safety of H. pylori Eradication for Gastric Cancer Prevention. *Cancers (Basel).* 2019;11(5).
11. Coelho E, Magalhaes A, Dinis-Ribeiro M, Reis CA. [Molecular Mechanisms for Adhesion and Colonization of Human Gastric Mucosa by Helicobacter pylori and its Clinical Implications]. *Acta Med Port.* 2016;29(7-8):476-83.
12. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009;151(2):121-8.
13. Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia. (2007). Helicobacter Pylori - Normas de orientação clínica. Obtido em <http://www.spg.pt/clinicos/nocs/>.
14. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-62; quiz 63.
15. Leoz ML, Sanchez A, Carballal S, Ruano L, Ocana T, Pellise M, et al. [Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(7):481-93.
16. Hereditary gastrointestinal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. *Ann Oncol* 2019; 0: 1-14.
17. Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):192-202.
18. Goldberg R. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. In: Goldberg RM, editor. UptoDate. Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2019.)2014.
19. Marcos-Pinto R. Genetic Variations and Gastric Cancer Risk. *GE Port J Gastroenterol.* 2015;22(4):135-6.

20. Lazar DC, Avram MF, Romosan I, Cornianu M, Taban S, Goldis A. Prognostic significance of tumor immune microenvironment and immunotherapy: Novel insights and future perspectives in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(32):3583-616.
21. Garattini SK, Basile D, Cattaneo M, Fanotto V, Ongaro E, Bonotto M, et al. Molecular classifications of gastric cancers: Novel insights and possible future applications. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(5):194-208.
22. Kankeu Fonkoua L, Yee NS. Molecular Characterization of Gastric Carcinoma: Therapeutic Implications for Biomarkers and Targets. *Biomedicines*. 2018;6(1):32.
23. Magalhaes H, Fontes-Sousa M, Machado M. Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer: An Overview of the Emerging Strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2732408.
24. Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(8):67.
25. Mansfield P. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. In: Tanabe KK, editor. *UptoDate*. Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2019.)2017.
26. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49.
27. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, SSO and TOS. Muro K, Cutsem E, Narita Y, et al. *Ann of Oncol* 2019; 30: 19-33.
28. Alsina M, Smyth EC. Extension of the European Medicines Agency (EMA) approval of trifluridine/tipiracil for gastric cancer. *ESMO Open*. 4. England2019. p. e000591.
29. National Comprehensive Cancer Network Guidelines - Gastric Cancer - Version 1.2019
30. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
31. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res*. 1991(262):3-11.
32. Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med*. 1910;3(Surg Sect):1-48.
33. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-3.
34. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000247.
35. Subhash VV, Yeo MS, Tan WL, Yong WP. Strategies and Advancements in Harnessing the Immune System for Gastric Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2015;2015:308574.
36. Simsek M, Tekin SB, Bilici M. Immunological Agents Used in Cancer Treatment. *Eurasian J Med*. 2019;51(1):90-4.
37. Moehler MH, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Di Bartolomeo M, Ajani JA, Yamaguchi K, Balogh A, Kong-Sanchez MT, Bang YJ. A randomized, open-label, two-arm phase II trial comparing the efficacy of sequential ipilimumab (ipi) versus best supportive care (BSC) following first-line (1L) chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced/metastatic (A/M) gastric or gastro- esophageal junction (G/GEJ) cancer. Alexandria: *J Clin Oncol* 2016; 34 : abstr 4011.
38. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Di Bartolomeo M, Ajani JA, et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5671-8.
39. Ralph C, Elkord E, Burt DJ, O'Dwyer JF, Austin EB, Stern PL, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(5):1662-72.

40. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836-44.
41. Moehler MH, Janjigian YY, Adenis A, Aucoin J-S, Boku N, Chau I, et al. CheckMate 649: A randomized, multicenter, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4\_suppl):TPS192-TPS.
42. Greally M, Ku GY. Immune checkpoint inhibitors in esophagogastric adenocarcinoma: do the results justify the hype? *J Thorac Dis*. 10. China2018. p. 6407-11.
43. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.
44. Smyth EC, Moehler M. Late-line treatment in metastatic gastric cancer: today and tomorrow. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919867522.
45. Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol*. 2019;30(2):250-8.
46. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013.
47. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123-33.
48. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs CS, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(18\_suppl):LBA4007-LBA.
49. MD Serono, Pfizer Inc. EMD SERONO AND PFIZER PROVIDE UPDATE ON PHASE III JAVELIN GASTRIC 100 TRIAL [Internet]. 2010 [updated 2019 Nov 8; cited 2019 Nov 29]. Available from: [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/emd\\_serono\\_and\\_pfizer\\_provide\\_update\\_on\\_phase\\_iii\\_javelin\\_gastric\\_100\\_trial](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/emd_serono_and_pfizer_provide_update_on_phase_iii_javelin_gastric_100_trial).
50. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2052-60.
51. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M, Lee KW, Coskun HS, Wong R, et al. Maintenance avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in gastric cancer: JAVELIN Gastric 100 study design. *Future Oncol*. 2019;15(6):567-77.
52. Kelly RJ, Lee J, Bang YJ, Almhanna K, Blum-Murphy M, Catenacci DVT, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab and Tremelimumab Alone or in Combination in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(4):846-54.
53. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-7.

54. Winer A, Bodor JN, Borghaei H. Identifying and managing the adverse effects of immune checkpoint blockade. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 3):S480-s9.
55. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Haanen J, Carbonnel F, Kerr K et al. 2018.
56. Hacibekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, Turkmen E, Esenkaya A, Uzunoglu S, et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (modified FOLFOX6) with advanced gastric cancer patients having a good or poor performance status. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(6):2355-9.
57. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(3):410-20.

## Anexos

Tabela VIII: Ensaios clínicos em curso, utilizando inibidores de checkpoints imunes, no carcinoma gástrico.

ID principal	Título científico	Patrocinador principal	Fármaco/inibidor checkpoint imune	Fase	Estado
NCT03979131	Phase II Study of Avelumab Plus Peri-operative Chemotherapy in the Treatment for Patients With Resectable Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction Cancer (GEJC)	Vall d'Hebron Institute of Oncology	Avelumab	II	Em recrutamento
NCT03783936	A Single Arm, Multi-center Phase 2 Trial of mFOLFOX6 + Trastuzumab + Avelumab in First-line, Metastatic, HER2-amplified Gastric and Esophageal Adenocarcinomas	Michael Sangmin Lee	Avelumab	II	Em recrutamento
NCT03288350	Phase II Trial of Perioperative PD-L1 Inhibition With Avelumab and Docetaxel, Cisplatin and 5-Fluorouracil for Resectable Locally Advanced Esophago-Gastric Adenocarcinoma	McGill University Health Center	Avelumab	II	Em recrutamento
NCT02625610	A Phase III Open-label, Multicenter Trial of Maintenance Therapy With Avelumab (MSB0010718C) Versus Continuation of First-line Chemotherapy in Subjects With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic, Adenocarcinoma of the Stomach, or of the Gastro-esophageal Junction	EMD Serono Research & Development Institute, Inc.	Avelumab	III	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
NCT02625623	A Phase III Open-label, Multicenter Trial of Avelumab (MSB0010718C) as a Third-line Treatment of Unresectable, Recurrent, or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	EMD Serono Research & Development Institute, Inc.	Avelumab	III	Em curso, sem recrutamento

NCT03959293	A Randomized Phase II Study Evaluating FOLFIRI + Durvalumab vs FOLFIRI + Durvalumab and Tremelimumab in Second-line Treatment of Patients With Advanced Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma	Federation Francophone de Cancerologie Digestive	Durvalumab Tremelimumab	II	Em recrutamento
NCT03579784	Biomarker-oriented Study of Durvalumab (MED14736) in Combination With Olaparib and Paclitaxel in Gastric Cancer	Do-Youn Oh	Durvalumab	II	Em recrutamento
NCT03751761	Durvalumab(MED14736)/Tremelimumab Plus Paclitaxel in Patients With Metastatic Gastric Cancer After Failure of First-line Chemotherapy, Phase Ib/II	Asan Medical Center	Durvalumab Tremelimumab	I/II	Em recrutamento
NCT03539822	A Phase Ib Trial of Cabozantinib in Combination With Durvalumab (MED14736) in Previously Treated Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer and Other Gastrointestinal (GI) Malignancies (CAMILLA)	Anwaar Saeed	Durvalumab	I	Em recrutamento
EUCTR2017-003854-17-NL	Neoadjuvant capecitabine, oxaliplatin, docetaxel and atezolizumab in non-metastatic, resectable gastric and GE-junction cancer. - PANDA	Antoni van Leeuwenhoek	Atezolizumab	N/A	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
NCT03421288	A Randomized, Open-label Phase II Efficacy and Safety Study of Atezolizumab in Combination With FLOT Versus FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and Adenocarcinoma of the Oesophago-gastric Junction (MO30039) - The DANTE Trial	IKF Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest	Atezolizumab	II	Em recrutamento

EUCTR2017-001979-23-DE	A randomized, open-label Phase II efficacy and safety fistudy of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction (MO30039) – The DANTE Trial - DANTE/FLOT8	IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest	Atezolizumab	II	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
NCT03448835	Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin, Docetaxel and Atezolizumab in Non-metastatic, Resectable Gastric and GE-junction Cancer: The PANDA Trial	The Netherlands Cancer Institute	Atezolizumab	II	Em recrutamento
NCT03281369	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized, Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (Morpheus-Gastric Cancer)	Hoffmann-La Roche	Atezolizumab	I/II	Em recrutamento
NCT03453164	Combination of Checkpoint Inhibitor and Radiotherapy for Recurrent Gastric Cancer After Initial Treatment With Standard Therapy (CIRCUIT)	Fukushima University	Nivolumab	I/II	Em recrutamento
JPRN-JapicCTI-194969	A Phase Ib study to evaluate the safety and efficacy of combination therapy with Nivolumab and Photoimmunotherapy (PIT) using ASP-1929 for the patients with unresectable advanced/recurrent gastric cancer or esophageal cancer	National Cancer Center Hospital East	Nivolumab	I	Pendente
JPRN-JRCTs071190025	Nivolumab early induction therapy for Advanced Gastric Cancer - VOYAGER Study	Akitaka Makiyama	Nivolumab	II	Em recrutamento

PRN-JapicCTI-163268	A multicenter, double-blind, randomized study in patients with gastric cancer undergoing postoperative adjuvant chemotherapy (ONC-4538-38/BMS CA209844)	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Nivolumab	III	Em recrutamento
NCT04062656	Perioperative Chemotherapy vs Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy Stratified by Early Response Evaluation in Patients With Advanced Gastric Cancer (GC) and Adenocarcinoma of the Esophago-gastric Junction (AEG)	Jan Ellermeier	Nivolumab Ipilimumab	I	Em recrutamento
NCT03995017	A Phase I/II Trial of Rucaparib in Combination With Ramucirumab With or Without Nivolumab in Previously Treated Patients With Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma (RIME)	Anwaar Saeed	Nivolumab	I/II	Autorizado
JPRN-JRCTs031180183	Phase 1 study of Disulfiram and Nivolumab for gastric cancer - Phase 1 study of Disulfiram and Nivolumab for gastric cancer	Kohei Shitara	Nivolumab	I	Em recrutamento
NCT03704077	A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial of BMS-986213, in Combination With Various Standard-of-Care Therapeutic Regimens, in Participants With Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	Bristol-Myers Squibb	Nivolumab	II	Terminado

PER-028-16	A Randomized multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab plus ipilimumab versus oxaliplatin plus fluoropyrimidina in subjects with previously untreated advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer	Bristol-Myers Squibb	Nivolumab Ipilimumab	III	Pendente
JPRN-JapicCTI-184070	Drug Use-Results Survey of OPDIVO [unresectable advanced or recurrent gastric cancer which has progressed after chemotherapy]	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Nivolumab	N/A	Completo
NCT03647969	Modified FOLFOX Plus/Minus Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction - A Randomized Phase 2 Trial	IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest	Nivolumab Ipilimumab	II	Em recrutamento
NCT03662659	A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (Anti-LAG-3) and Nivolumab in Combination With Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	Bristol-Myers Squibb	Nivolumab	II	Em recrutamento
EUCTR2018-001069-18-DE	A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (anti-LAG-3) plus Nivolumab in Combination with Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	Bristol-Myers Squibb	Nivolumab	II	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado

JPRN-UMIN000034222	A phase Ib study of Nivolumab plus Trastuzumab with S-1/Capecitabine plus Oxaliplatin for HER2 positive advanced gastric cancer - A phase Ib study of Nivolumab plus Trastuzumab with S-1/Capecitabine plus Oxaliplatin for HER2 positive advanced gastric cancer (NI-HIGH study)	The Cancer Institute Hospital of JFCR	Nivolumab	I	Em recrutamento
JPRN-UMIN000025560	A multicenter, phase 1/2 study of Ramucirumab plus Nivolumab as second-line therapy in participants with gastric or GEJ cancer - A multicenter, phase 1/2 study of Ramucirumab plus Nivolumab as second-line therapy in participants with gastric or GEJ cancer	Department of Gastrointestinal Medical Oncology, National Cancer Center Japan Hospital	Nivolumab	I/II	Completo - continua em seguimento
NCT03409848	Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Previously Untreated HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma	AIO-Studien-gmbH	Nivolumab Ipilimumab	II	Em recrutamento
JPRN-JapicCTI-142656	ONO-4538 Phase III Study A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study in Patients with Unresectable Advanced or Recurrent Gastric Cancer (ONO-4538-12)	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Nivolumab	III	Completo
JPRN-JapicCTI-163410	Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649) (ONO-4538-44 / CA209649)	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Nivolumab Ipilimumab	III	Completo

EUCTR2016-001018-76-ES	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 649: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 649) - CheckMate 649	Bristol-Myers International Corporation	Squibb	Nivolumab Ipilimumab	III	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
EUCTR2018-001069-18-CZ	A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (anti-LAG-3) plus Nivolumab in Combination with Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	Bristol-Myers International Corporation	Squibb	Nivolumab	II	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
EUCTR2017-000624-10-DE	Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2 positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTEGA trial - INTEGA	AIO-Studien-gGmbH		Nivolumab Ipilimumab	II	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado

EUCTR2017-004896-30-IE	A Randomized, Active-Controlled, Blinded, Phase III Clinical Trial of BMS- 986213 (Fixed Dose Combination of Relatlimab [anti-LAG-3] and Nivolumab) in Combination with Chemotherapy versus Placebo in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Participants with Unresectable, Locally Advanced or Metastatic LAG-3 Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	Bristol-Myers Squibb International Corporation	Nivolumab	III	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
EUCTR2017-002080-18-DE	Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction - A randomized phase 2 trial. - AIO-STO-0417	IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest	Nivolumab Ipilimumab	II	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
NCT02864381	A Phase 2, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5745 Combined With Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Subjects With Unresectable or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	Gilead Sciences	Nivolumab	II	Completo
NCT02935634	A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immunology Study in Participants With Advanced Gastric Cancer (FRACTION-Gastric Cancer)	Bristol-Myers Squibb	Nivolumab Ipilimumab	II	Em recrutamento
NCT02999295	A Multicenter, Phase 1/2 Study of Ramucirumab Plus Nivolumab as Second-line Therapy in Participants With Gastric or GEJ Cancer	National Cancer Center, Japan	Nivolumab	I/II	Completo

JPRN-UMIN000033560	TR accompanied with the study titled A multicenter phase II study of Nivolumab monotherapy in recurrent and/or metastatic gastrointestinal cancer patients with high Tumor Mutation Burden (TMB-H) *	National Cancer Center Hospital East	Nivolumab	-	Em recrutamento
JPRN-UMIN000025947	Phase I/II multicenter trial of paclitaxel, ramucirumab and nivolumab for metastatic gastric cancer patients who progressed on chemotherapy with fluoropyrimidine plus platinum *	St. Marianna University School of Medicine Department of Clinical Oncology	Nivolumab	I/II	Pendente
JPRN-JapicCTI-163166	A multicenter, randomized phase II/III study in gastric cancer patients (ONO-4538-37)	ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Nivolumab	II/III	Completo
NCT03342417	Phase 2 Study of Combination of Nivolumab and Ipilimumab in (1) Neoadjuvant Setting in Previously Untreated Breast Cancer Patients, (2) Platinum- Resistant/Refractory Advanced Ovarian Cancer Patients; and (3) Advanced Gastric Cancer Patients	ExcellaBio LLC	Nivolumab Ipilimumab	II	Terminado
NCT02318901	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab and Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Advanced Cancer (PembroMab)	Western Regional Medical Center	Pembrolizumab	I/II	Terminado
NCT02689284	A Phase 1b/2, Open Label, Dose Escalation Study of Margetuximab in Combination With Pembrolizumab in Patients With Relapsed/Refractory Advanced HER2+ Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer	MacroGenics	Pembrolizumab	I/II	Em curso, sem recrutamento

\* apenas apresentam título público;

NCT02494583	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination With Cisplatin+5-Fluorouracil Versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	III	Em curso, sem recrutamento
NCT02443324	An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer	Eli Lilly and Company	Pembrolizumab	I	Em curso, sem recrutamento
NCT02901301	A Phase Ib/II Study of First Line Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Capecitabine, and Cisplatin in HER2 Positive Gastric Cancer	Yonsei University	Pembrolizumab	I/II	Em recrutamento
EUCTR2014-005241-45-FI	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine - Pembrolizumab (MK-3475) vs Paclitaxel in 2L Subjects with Advanced Gastric Adenocarcinoma	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	Pembrolizumab	III	Autorizado

NCT02370498	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	III	Em curso, sem recrutamento
NCT02589496	Phase II Study of Pembrolizumab in Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine: Integration of Molecular Subtypes Through Integrative Genomic Analysis	Samsung Medical Center	Pembrolizumab	II	Em recrutamento
EUCTR2015-000972-88-LT	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.	Pembrolizumab	III	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
NCT02954536	Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Trastuzumab, Fluoropyrimidine, and Platinum Chemotherapy in First Line Stage IV HER2-positive Metastatic Esophagogastric (EG) Cancer	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Pembrolizumab	II	Em recrutamento

PER-017-15	A phase II clinical trial of pembrolizumab as monotherapy and in combination with cisplatin+5-fluorouracil in subjects with recurrent or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-059)	Merck Sharp & Dohme Peru S.R.L.	Pembrolizumab	II	Completo
NCT04099641	A Phase 2, Multicenter Open-label, Non-randomized Study of Baviximab Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer Who Have Progressed on or After at Least One Prior Standard Therapy	Oncologie Inc.	Pembrolizumab	II	Em recrutamento
NCT04069273	Phase 2 Study of Novel SEQUENCED Immunotherapy (Pembrolizumab) With Anti-angiogenesis and Chemotherapy in Advanced Gastric and gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (SEQUEL)	Harry H Yoon	Pembrolizumab	II	Autorizado
KCT0003562	Phase II study of pembrolizumab in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine: integration of molecular subtypes through integrative genomic analysis	Samsung Medical Center	Pembrolizumab	II	Em recrutamento
PER-041-18	A phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-859)	Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc.,	Pembrolizumab	III	Em recrutamento

NCT03675737	A Phase 3, Randomized, Double-blind Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-line Treatment in Participants With HER2 Negative, Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Gastric Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-859)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	III	Em recrutamento
NCT03918499	A Phase 1b/2 Trial of the IRX-2 Regimen and Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	City of Hope Medical Center	Pembrolizumab	I/II	Em recrutamento
NCT03615326	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	III	Em recrutamento
NCT03609359	An Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib With Pembrolizumab in Patients With Advanced Gastric Cancer	National Cancer Center Hospital East	Pembrolizumab	II	Em curso, sem recrutamento
EUCTR2018-000224-34-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811)	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	Pembrolizumab	III	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado

EUCTR2016-004408-76-DE	<p>A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585) - Phase III Trial of Pembrolizumab + Chemotherapy in Participants with Gastric or GEJ Adenocarcinoma</p>	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc	Pembrolizumab	III	Recrutamento autorizado - em curso ou finalizado
NCT03413397	<p>A Phase II Study of Lenvatinib, a Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies</p>	New York University School of Medicine	Pembrolizumab	II	Em recrutamento
NCT03196232	<p>Phase II Study of Epcadostat (INCB024360) With Pembrolizumab (MK3475) in Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction and Gastric Adenocarcinoma Requiring Paired Biopsies</p>	Pamela L. Kunz	Pembrolizumab	II	Em recrutamento

NCT03122548	A Phase 2, Open-label Evaluation of CRS-207 and Pembrolizumab in Adults With Recurrent or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinomas	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	II	Terminado
NCT03019588	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel in Asian Subjects With Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Progressed After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	III	Em curso, sem recrutamento
NCT02335411	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination With Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Pembrolizumab	II	Em curso, sem recrutamento
NCT02340975	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	MedImmune LLC	Tremelimumab	I/II	Completo
JPRN-JapicCTI-153074	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	AstraZeneca	Tremelimumab	I/II	Em recrutamento
NCT01585987	A Randomized, Open-label, Two-arm Phase II Trial Comparing the Efficacy of Sequential Ipilimumab Versus Best Supportive Care Following First-line Chemotherapy in Subjects With Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction Cancer	Bristol-Myers Squibb	Ipilimumab	II	Completo

Fonte: International Clinical Trials Registry Platform – Search Portal – OMS  
 Dados colhidos até 8/11/2019