

História do tratamento do câncer gástrico: os pioneiros, os equívocos iniciais e os marcos de referência atuais

History of gastric cancer treatment: the pioneers, early misconceptions and the current guidelines

Marcelo Garcia Toneto¹, Arthur de Andrade Sehn², Bruno Chao Lisot²,
Maria Helena Itaquí Lopes³

¹ Médico Cirurgião do Aparelho Digestivo. Doutor em Cirurgia. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

² Acadêmicos da Faculdade de Medicina da PUCRS.

³ Médica Gastroenterologista. Doutora em Clínica Médica. Professora Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS.

RESUMO

Objetivos: O adenocarcinoma gástrico permanece como uma das principais causas de morte por câncer, com taxas de sobrevida em cinco anos de apenas 20-25%. A ressecção cirúrgica é a única opção terapêutica que pode possibilitar a cura nos pacientes afetados por essa neoplasia. O objetivo deste estudo é revisar os principais aspectos históricos da progressão do conhecimento sobre o tratamento dessa enfermidade.

Fonte de dados: Revisão bibliográfica através do PubMed. Foram analisados artigos selecionados sobre a história, evolução e tratamentos do câncer de estômago.

Síntese dos dados: A gastrectomia é um procedimento cirúrgico desafiador que requer um elevado nível de perícia cirúrgica. Este procedimento evoluiu constantemente ao longo dos anos através dos esforços meticulosos de um grande número de cirurgiões antes de chegar a seu estado atual. Esta revisão analisa algumas das limitações iniciais e equívocos cometidos, destacando os marcos iniciais que lançaram as bases desse procedimento.

Conclusões: A ressecção completa do tumor permanece o tratamento padrão sempre que possível. Dependendo da localização e estágio do tumor, pode ser indicada a gastrectomia parcial ou total. O benefício em longo prazo da linfadenectomia sistemática já está comprovado em estudos prospectivos randomizados. Estratégias de tratamento multimodal, incluindo quimioterapia e/ou radioterapia, podem melhorar ainda mais o controle local e regional do tumor e diminuir as taxas de metástases sistêmicas.

DESCRIPTORIOS: CÂNCER DE ESTÔMAGO; NEOPLASIAS ABDOMINAIS; GASTRECTOMIA; HISTÓRIA DA MEDICINA; CIRURGIA.

ABSTRACT

Aims: Gastric adenocarcinoma remains among the leading causes of death from cancer, with a 5-year survival rate of only 20% to 25%. Surgical resection is the only therapeutic option that may allow healing in patients affected by this malignancy. The objective of this study is to review the main aspects of the historical progression of knowledge about treatment of this disease.

Source of data: A search was carried out at PubMed. Selected papers about the history, evolution and treatment of gastric cancer were reviewed.

Summary of findings: Gastrectomy is a challenging surgical procedure which requires a high level of surgical expertise. This procedure has constantly evolved over the years through the meticulous efforts of a number of surgeons before reaching its current state. This review navigates through some of the early limitations and misconceptions and highlights the initial milestones which laid the foundation of this procedure.

Conclusions: Complete resection of the tumor remains the standard treatment whenever possible. Depending on the location and stage of the tumor, either a subtotal distal or a total gastrectomy can be performed. The long-term benefit of systematic lymphadenectomy has now been shown in prospective randomized trials. Multimodal treatment strategies including chemotherapy and/or radiotherapy can further improve local and regional tumor control and lessen the rate of systemic metastasis.

KEY WORDS: STOMACH NEOPLASMS; ABDOMINAL NEOPLASMS; GASTRECTOMY; HISTORY OF MEDICINE; SURGERY.

Recebido em 26/11/12. Aceito em 21/12/12.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

MARCELO GARCIA TONETO
Av. Ipiranga 6690, conj. 612
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Telefone: (51) 3320-5179
E-mail: mtoneto@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Mesmo diante da grande variação geográfica em sua incidência, o câncer gástrico ainda é uma das neoplasias mais frequentemente diagnosticadas e permanece como a segunda causa de morte por doença maligna no mundo, suplantada apenas pelo câncer de pulmão.¹ Estimativas para o ano de 2012 indicam que serão diagnosticados cerca de 20.000 novos casos de câncer gástrico no Brasil,² confirmando que essa enfermidade permanece como um grave problema de saúde pública no país.³ Os resultados do tratamento desse tumor em suas fases iniciais são encorajadores, contudo, a maioria dos pacientes apresenta-se com doença avançada no momento do diagnóstico. Apesar da introdução bem sucedida de tratamentos complementares, como a radioterapia e a quimioterapia na última década, a ressecção completa do tumor permanece como a única possibilidade terapêutica capaz de proporcionar chance de cura para os pacientes diagnosticados com esse câncer.⁴ A cirurgia está indicada em praticamente todos os pacientes clinicamente aptos a um procedimento não isento de riscos e complicações. Excluem-se os tumores que apresentam metástases a distância e os que preenchem critérios para ressecção endoscópica, os quais representam a minoria dos casos diagnosticados, com exceção de países como o Japão e a Coreia do Sul, onde programas de rastreamento conseguem diagnósticos precoces em 30 a 40%

dos casos. A gastrectomia, procedimento realizado para ressecção parcial ou total do órgão, vem sendo realizada há cerca de 130 anos com sucesso. Entretanto, seu desenvolvimento até alcançar o nível de segurança atingido atualmente foi penoso, com inúmeros pacientes sofrendo graves consequências das complicações decorrentes de um procedimento cirúrgico denominado como de grande porte. Esse procedimento, geralmente, é realizado em doentes já muito debilitados por uma afecção que atinge sobremaneira o estado geral dos acometidos, principalmente por afetar um órgão diretamente relacionado à nutrição. O objetivo deste estudo é fornecer um histórico da evolução do tratamento do adenocarcinoma gástrico, revisando de forma sucinta as alternativas terapêuticas empregadas no tratamento dessa enfermidade (Quadro 1).

CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS

O estômago é um órgão muscular que funciona como reservatório e está envolvido na segunda fase da digestão, após a mastigação. Sua função primordial é a de iniciar o processamento dos alimentos para que a sua digestão e absorção se efetivem ao longo do intestino delgado.⁵ Seu nome deriva do latim “*stomachus*” que por sua vez origina-se do grego “*stomachos*” (estoma = boca). As palavras gastro/gástrica (relacionada com o significado do estômago) são ambas derivadas da palavra grega “*gaster*” (γαστήρ).

Quadro 1. Cronologia da evolução terapêutica no câncer gástrico.

1811	Karl Merrem – Estudo experimental da pilorectomia em cães
1879	Jules Pean – 1ª ressecção pilórica – óbito pós operatório
1881	Billroth - 1ª gastrectomia bem sucedida
1897	Schlatter – 1ª gastrectomia total bem sucedida
1932	Schindler – Gastrosκόpio semi-flexível
1940	Kajitani – Proposta da linfadenectomia alargada no Japão
1949	Wangensteen – “ <i>Second-look</i> ”*
1957	Hirschowitz – Gastrosκόpio flexível utilizando feixes de fibra óptica
1962	<i>Japanese Research Society for Gastric Cancer</i> (JRSGC)
1991	Kitano – 1ª gastrectomia laparoscópica
2001	INT-0116 – Quimiorradioterapia adjuvante
2006	MAGIC Trial – Neoadjuvância†
2007	ACTS-GC – Quimioterapia adjuvante e linfadenectomia D2‡
2012	ToGA Trial – Emprego de anticorpos monoclonais

* Os casos de tumores avançados eram sistematicamente reoperados cerca de seis meses após o procedimento inicial.

† Quimioterapia prévia à cirurgia.

‡ D2: linfadenectomia ampliada.

INT-016: *Intergroup 0116 Trial* (ver ref. 40).

MAGIC Trial: *Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy Trial* (ver ref. 42).

ACTS-GC: *Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer* (ver ref. 43).

ToGA Trial: *Trastuzumab for Gastric Cancer Trial* (ver ref. 44).

Anatomicamente, o limite proximal do estômago é a junção esofagogástrica, e o limite distal é o duodeno. À direita é delimitado pelo fígado, posteriormente pelo pâncreas, e à esquerda pelo baço e o diafragma. O estômago é dividido em diferentes regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. Possui um suprimento sanguíneo abundante, derivado principalmente do tronco celíaco, que permite a preservação de sua viabilidade mesmo com ligadura de várias de suas artérias. Sua drenagem linfática também é ampla, acompanhando os vasos sanguíneos principais. Assim como o suprimento sanguíneo, os vasos linfáticos exibem extensas conexões intra e extramurais, possibilitando, em casos de tumores, disseminação facilitada para linfonodos a distância. A drenagem venosa é predominantemente para o fígado através do sistema porta.

OS PRIMEIROS RELATOS

Os primeiros casos de possíveis tumores gástricos foram relatados no papiro de Ebers, escrito em 1600 a.C., e nos registros de Hipócrates relatados por Galeno no segundo século d.C.⁶ Os relatos de Galeno e sua grande contribuição para a compreensão da anatomia humana eram baseados em estudos em animais, já que os exames de cadáveres humanos foram proibidos pela Igreja Católica até cerca dos 10 séculos posteriores. Até então, todas as doenças, de acordo com a teoria de Hipócrates, eram causadas pela absorção de bílis negra a partir do intestino para o sangue e, portanto, seriam curadas por purga, enemas e sangrias. Foi apenas no século XVIII, durante o Renascimento, que o conhecimento mudou radicalmente e as teorias sobre a origem do câncer foram modificadas. Em 1835 houve a famosa descrição das úlceras gástricas benignas e malignas por J. Cruveilhier.⁷ A história oficial da cirurgia do câncer gástrico começou cerca de 40 anos mais tarde, quando, em 9 de abril de 1879, Jules Émile Pean, um famoso cirurgião francês, realizou a primeira ressecção gástrica para tratamento do câncer. Infelizmente o paciente morreu no quinto dia pós-operatório. Mais de um ano depois, no dia 6 de novembro de 1880, Ludwig von Rydygier, professor de cirurgia da Universidade de Cracóvia, fez a segunda tentativa, contudo, o paciente também evoluiu mal, morrendo na noite da operação. A primeira operação bem sucedida foi realizada em Viena por Theodor Billroth em 1881.⁷

O PIONEIRISMO DE BILLROTH

Christian Albert Theodor Billroth nasceu em 26 de abril de 1829. Após perder o pai aos cinco anos

de idade foi criado pela mãe junto com quatro irmãos mais novos. Através de seu próprio julgamento, foi um aluno medíocre, com profundo pendor musical e pouco apreço por disciplinas como matemática e línguas estrangeiras.⁸ Seu grande desejo era tornar-se músico, entretanto, a forte influência materna o conduziu à escola de medicina. Após um início de carreira desolador, com poucos pacientes, conseguiu uma vaga de assistente na famosa Clínica Cirúrgica de Langenbeck em Berlim. Langenbeck já era uma grande autoridade na época, tendo discípulos famosos como Kocher, Trendelenburg e Witzel ocupando cargos de destaque em escolas europeias. Foi um momento de mudança na personalidade do jovem Billroth, com grande dedicação ao estudo da anatomia, histologia e patologia. Seu interesse em patologia o levou a concorrer, sem sucesso, com Virchow, pela Cátedra de Patologia. Após esse insucesso, Billroth resolveu dedicar-se verdadeiramente à carreira de cirurgião, incentivado por seu mestre Langenbeck. O grande afincamento aos estudos o conduziu à Cátedra de Cirurgia em Zurique. Seu trabalho incansável como cirurgião e sua profícua produção científica o conduziram ao posto de Professor de Cirurgia em Viena.⁹ O ambiente da cidade, então uma das capitais culturais do mundo, fez florescer sua personalidade como cirurgião e músico. Além de elevar os padrões da cirurgia na época, podia praticar música com um de seus grandes amigos, o famoso músico Johannes Brahms.¹⁰

No ano de 1873 Billroth recebe consagração internacional pela realização da primeira laringectomia bem sucedida. Acreditando que poderia desenvolver uma técnica para ressecção do câncer gástrico, tumor incurável de grande incidência na época, inicia, a partir de 1874, em conjunto com seus assistentes, estudos experimentais em cães. Em exames de necropsias de pacientes com tumor gástrico, constatou que cerca de metade dos casos eram tumores móveis e que não apresentavam metástases a distância, favorecendo a ideia da ressecção cirúrgica com intenção curativa. Já eram de seu conhecimento na época as tentativas malsucedidas de Péan e de Rydygier, na quais os pacientes morreram de complicações pós-operatórias, provavelmente peritonite relacionada à deiscência das suturas. Em 29 de janeiro de 1881, após avaliar uma paciente de 43 anos chamada Teresa Heller, foi realizada, sob anestesia com clorofórmio, éter e álcool, a primeira gastrectomia bem sucedida no mundo. Apesar do sucesso da operação, a paciente faleceu após 4 meses. A necropsia mostrou metástases difusas no fígado e peritônio. O pioneirismo dessa operação trouxe enorme fama e reconhecimento a Billroth, tornando-o uma celebridade, atraindo um grande

número de pacientes para sua clínica. Sua personalidade característica, somada a grande habilidade e capacidade intelectual, atraiu diversos discípulos como Czerny e Gussenbauer, além de visitantes estrangeiros, Halsted entre eles, transformando Viena em um dos principais polos cirúrgicos em todo o mundo. Entre seus discípulos estava Mikulicz, outro pioneiro na cirurgia gastrointestinal, que foi o responsável, além do desenvolvimento de inúmeras inovações cirúrgicas, pela introdução dos primeiros exames endoscópicos que permitiram a visualização dos tumores gástricos.¹¹ Curiosamente, Mikulicz faleceu de um câncer gástrico inoperável aos 65 anos de idade. Ao se aposentar, Langenbeck fez grandes esforços para Billroth sucedê-lo na Cátedra de Berlim, aos quais Billroth rebatia dizendo ser impossível abandonar a “cidade imperial de Viena”.⁸ Nos anos subsequentes, Billroth descreveu variações no método de reconstrução das gastrectomias parciais, que são epônimos empregados até os dias atuais, como as famosas gastrectomias a Billroth I (BI) e Billroth II (BII). Em 1890, sua clínica havia realizado 41 gastrectomias por câncer, com 19 sucessos.⁷ No ano de 1887 foi acometido por uma pneumonia, sucedida por problemas cardiológicos, dos quais nunca se recuperou plenamente. Seu trabalho foi sendo repassado aos seus bem treinados pupilos. Sua condição de saúde piorou e veio a falecer em 6 de fevereiro de 1894.

O sucesso da ressecção gástrica realizada por Billroth foi um grande propulsor para o progresso da cirurgia como especialidade médica. Pela primeira vez, cirurgiões foram capazes de interferir diretamente no domínio dos clínicos, provendo a possibilidade de uma cura rápida, que era óbvia tanto para o médico quanto para o paciente. Dezesesseis anos após a famosa operação realizada por Billroth, Karl Schlatter em 1897 realizou a primeira gastrectomia total bem sucedida. A paciente Anna Zandis, de 56 anos, foi submetida à ressecção total do estômago em razão de um carcinoma difuso que ocupava todo o órgão. Apresentou boa evolução pós-operatória, porém, curiosamente, foi mantida hospitalizada por 14 meses para acompanhamento. Morreu de recorrência do tumor. A notícia dessa operação correu o mundo e Charles Brigham repetiu a operação nos Estados Unidos com sucesso, tendo o paciente sobrevivido por 18 anos após a cirurgia e morrido sem sinais de recidiva.⁷ Esses pioneiros tinham consciência de que a gastrectomia total, além das dificuldades técnicas da operação, criava graves problemas nutricionais e metabólicos. O sucesso de Billroth e Schlatter iniciou uma nova era no manejo do câncer gástrico. Entretanto, o conceito da gastrectomia radical esbarrava no dilema

de um procedimento com alta mortalidade operatória em consequência das condições inóspitas, à época, para cirurgia de grande porte. Em 1896, Hans Haberkant registrou 257 ressecções por câncer gástrico, com mortalidade cirúrgica de 54%, certamente um resultado desalentador.⁷ Era consenso na época que apenas com a melhoria da anestesia, os avanços técnicos dos materiais e a melhoria na capacidade dos hospitais, poderiam ser esses procedimentos incorporados à rotina de tratamento dos doentes com câncer no estômago.

A EVOLUÇÃO DA CIRURGIA NOS ESTADOS UNIDOS

O grande desenvolvimento da cirurgia nos Estados Unidos da América, ocorrido após a primeira guerra mundial, associado à elevada incidência do câncer gástrico naquele país (primeira causa de morte por tumores na primeira metade do século XX), possibilitou avanços importantes no tratamento dessa doença. Entretanto, a alta mortalidade associada com a gastrectomia radical limitava sua difusão. Em 1937, Balfour¹² relata seus achados em uma série de 4793 pacientes avaliados na *Mayo Clinic* no período de 1906 a 1931. A operabilidade na época foi de 45% e a ressecabilidade de 19%. O autor claramente já definia os principais fatores prognósticos, como idade, tamanho do tumor e grau de diferenciação, e ressaltava a importância da invasão linfonodal. A mortalidade cirúrgica era de 13,9% e o autor já enfatizava a necessidade do diagnóstico precoce como forma de melhorar seus resultados. Dados de McNeer¹³ demonstravam que após uma gastrectomia parcial havia recorrência no coto gástrico em 50% dos casos, no duodeno em 14% e nos linfonodos perigástricos em 22%. A partir da análise desses resultados, vários autores concluíram que deveria ser realizada uma ressecção mais ampliada, envolvendo todo o estômago. Com a intenção de verificar a possibilidade de uma ressecção radical melhorar a sobrevida dos pacientes, Longmire,¹⁴ na década de 40, propôs a adoção da gastrectomia total de princípio. Teoricamente, a ressecção em bloco de todo o estômago, em conjunto com os linfonodos regionais, poderia diminuir os riscos de uma recidiva local do tumor. Com o aumento das indicações da gastrectomia total, os problemas nutricionais começaram a ser mais bem estudados e identificados. A partir de então grande debate ocorreu nos Estados Unidos entre a corrente que defendia a gastrectomia total contra os que defendiam a ressecção parcial, mais econômica e com menos efeitos colaterais. A persistência da elevada mortalidade e

a necessidade de levar em consideração os graves problemas pós-operatórios (nutricionais, carências vitamínicas, *dumping*, esofagites, etc.) indicavam que a gastrectomia total não deveria ser indicada de rotina para tumores distais do estômago.¹⁵ Dados publicados pelo hospital Johns Hopkins, analisando os pacientes operados entre 1940 e 1951, mostravam os resultados desapontadores da gastrectomia, com mortalidade de 8,8% na gastrectomia parcial e 12,8% na total. Além disso, a sobrevida em 5 anos da gastrectomia subtotal era 25% e a da gastrectomia total de 8%, principalmente devido ao difícil manejo das complicações nutricionais originadas pela remoção completa do estômago.¹⁶

Grande contribuição ao tratamento do câncer de estômago foi originada dos estudos de Wangenstein através de suas cirurgias de “*second-look*”, na qual os doentes operados com tumores avançados eram sistematicamente reoperados cerca de seis meses após o procedimento inicial. Apesar do pouco impacto na sobrevida dos pacientes, foram identificados os pontos de recidiva precoce, principalmente nos linfonodos regionais, sendo realizadas mudanças de conduta na cirurgia inicial, como a introdução sistemática da linfadenectomia em conjunto com a gastrectomia inicial, melhorando de forma significativa o prognóstico dos pacientes.¹⁷

O progresso dos cuidados pós-operatórios, a melhoria da anestesia e o surgimento dos dispositivos mecânicos para anastomoses¹⁸ aumentaram a segurança da gastrectomia total nos anos subsequentes, permitindo a diminuição significativa das complicações. O conceito da ressecção em bloco do tumor com os órgãos adjacentes envolvidos e a ressecção radical dos linfonodos apresentava-se como alternativa nos grandes hospitais, entretanto, não se consagrava entre os demais cirurgiões da época. Contudo, pela primeira vez começava a haver uma melhora gradual na sobrevida dos pacientes com a ressecção mais radical.¹⁹ A controvérsia da extensão da ressecção foi definida apenas nos anos 90 do século XX, com a introdução dos primeiros trabalhos prospectivos randomizados que definiram a questão. Para os tumores do antro gástrico, ficou demonstrado que, desde que possível manter uma margem cranial de seis centímetros livre de tumor e que não exista infiltração de outros órgãos, a sobrevida em cinco anos para gastrectomia subtotal é semelhante à da gastrectomia total.²⁰ Além da sobrevida semelhante, a qualidade de vida precoce e tardia dos pacientes com ressecção parcial é significativamente melhor após a operação.²¹ As diretrizes atuais sugerem que, desde que a margem seja adequada e o tumor não seja do tipo infiltrativo difuso, a gastrectomia total não deva ser realizada para os tumores do terço

distal do estômago. A extensão da margem considerada recomendada é de 3 cm para tumores bem circunscritos e de pelo menos 5 cm para os demais tumores.²²

A EXCELÊNCIA DO TRATAMENTO NA ÁSIA

Ieyasu Tokugawa, o Shogun que unificou o Japão em 1616, provavelmente morreu de câncer de estômago, bem como vários membros de sua família.⁶ Esta informação apenas confirma a realidade em vários países dessa região do Oceano Pacífico, como Japão, Coreia e China, onde o câncer gástrico é reconhecido como um dos principais fatores de mortalidade. No Japão, o câncer gástrico sempre foi um grave problema de saúde pública, sendo responsável por cerca de metade das mortes por tumor,²³ justificando os esforços dos cirurgiões japoneses na busca de melhores resultados terapêuticos. Até o final do século XIX, a medicina realizada no Japão ainda era estruturada de acordo com preceitos tradicionais milenares.²⁴ Foi nesse período, de apogeu da cirurgia gástrica na Europa, que se iniciou o intercâmbio de médicos japoneses com países europeus. Hayari Miyake foi um dos precursores que, em 1921, após treinamento sob o comando de um dos pupilos diretos de Billroth, Johann von Mikulicz (que era uma das maiores autoridades cirúrgicas da época), publicou um dos primeiros livros sobre o tratamento do câncer de estômago.²⁴ Entretanto, somente a partir da introdução dos gastroscópios, em 1950, o diagnóstico do adenocarcinoma gástrico apresentou um progresso empolgante, possibilitando melhora no estadiamento e tratamento da doença. Foi a primeira vez em que a associação de exames radiológicos, endoscópicos, biópsias e citologia foram empregados em pacientes assintomáticos com objetivo de diagnosticar o tumor em fases iniciais, nas quais as taxas de cura se aproximavam dos 100%.²⁵ A partir de 1955 iniciaram-se os exames de rastreamento em massa da população, aumentando o número de pacientes com diagnóstico precoce. Os reflexos dessa política permanecem até os dias de hoje, quando 6 milhões de pessoas são submetidas anualmente a exames de rastreamento, na busca do diagnóstico precoce no Japão.²⁶ Mesmo com os progressos no diagnóstico, a elevada incidência da doença no Japão proporcionava um número elevado de pacientes com tumores avançados. Tamaki Kajitani, cirurgião da década de 1940, a partir dos maus resultados em termos de sobrevida com o tratamento cirúrgico padrão na época, foi o primeiro a propor uma ressecção ampliada dos linfonodos no adenocarcinoma gástrico. Apesar da ausência de comprovação científica, a partir de 1962, quando foi publicada a primeira

versão da Associação Japonesa de Câncer Gástrico, que tinha entre seus objetivos definir, classificar, registrar e organizar, com a intenção de melhorar os resultados do tratamento do câncer gástrico, a técnica da linfadenectomia estendida foi recomendada para o tratamento de todos os tumores gástricos no Japão. A partir da aceitação e adoção da ressecção linfonodal estendida o número dessas operações aumentou de 1% para 87% entre 1960 e 1970. As taxas de ressecção curativas também aumentaram de 28% para 85% dos casos.²⁷

Durante a década de 1980, os cirurgiões japoneses ganharam renome internacional devido à agressividade das ressecções gástricas²⁸ e dos estudos que confirmavam a superioridade da linfadenectomia radical no tratamento do câncer gástrico,²⁹ atraindo cirurgiões do mundo todo para cursos que difundiram universalmente sua refinada técnica. A exímia habilidade e técnica meticulosa de Maruyama e seus colaboradores, no Centro Nacional de Câncer de Tóquio, é simbolizada pela publicação de 1000 casos consecutivos de gastrectomia por câncer sem mortalidade.³⁰

A alta qualidade do tratamento do câncer gástrico no Japão é mundialmente reconhecida, tendo seus cirurgiões participação importante na fundação da *International Gastric Cancer Association* em 1991, entidade com importante papel na difusão de relevantes conhecimentos para o tratamento do câncer gástrico. Atualmente, trabalhos de pesquisa de japoneses e coreanos lideram a aplicação do tratamento endoscópico e laparoscópico no câncer gástrico mostrando resultados excelentes, com procedimentos menos mutiladores que a gastrectomia convencional.³¹⁻³³ Esses avanços situaram esses países asiáticos na vanguarda do estudo dessa doença e da aplicação clínica dos princípios de seu tratamento.

CÂNCER GÁSTRICO NO BRASIL

A gastrectomia total foi introduzida no Brasil por Arnaldo Vieira de Carvalho,³⁴ que descreve detalhadamente o procedimento, o qual acreditava ser o quarto procedimento bem sucedido no mundo, em 1900. Segundo seu relato, uma mulher de 46 anos, emagrecida (31 kg de peso) apresentou-se para avaliação com longa história de dor e vômitos pós-prandiais. Após o preparo pré-operatório vigente na época, foi anestesiada com clorofórmio e submetida a uma laparotomia realizada através de incisão mediana, na qual foi identificado extenso tumor pilórico com invasão da grande curvatura gástrica e múltiplas adenopatias.

A operação durou 80 minutos e, apesar das precárias condições de suporte existentes na época, a paciente aparentemente apresentou boa evolução, recebendo alimentos sólidos no oitavo dia pós-operatório.

Fernando Paulino,³⁵ eminente cirurgião do Rio de Janeiro, realizou a primeira de uma longa série de gastrectomias em 1932. Sua experiência e renome permitiram grande visibilidade no cenário internacional, inclusive sendo o autor principal do capítulo sobre câncer gástrico na prestigiosa revista *Current Problems in Surgery*, na qual, além de uma revisão de grande qualidade sobre o tema, também apresentou sua impressionante casuística de 321 gastrectomias para câncer realizadas entre 1948 e 1972.³⁵ O reconhecimento a esse grande cirurgião brasileiro e a sua enorme contribuição para o progresso da cirurgia veio com o recebimento do título de *Honorary Fellowship of the American College of Surgeons*. O final da década de 1990 e o início do século XXI mostram o surgimento de centros de referência no tratamento do câncer gástrico com excelentes resultados no Brasil.³⁶⁻³⁸

A CONFIRMAÇÃO DO TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

Embora os procedimentos cirúrgicos atingissem sua maturidade no final do século XX, com grandes cirurgias sendo realizadas com taxas de morbimortalidade adequadas, metade dos pacientes ainda apresentavam recidiva do tumor,³⁹ originando a necessidade de pesquisas sobre o tratamento multidisciplinar para o adenocarcinoma gástrico. Até então, o carcinoma gástrico era considerado um tumor pouco responsivo à quimioterapia. O primeiro estudo que demonstrou o benefício do tratamento combinado surgiu há cerca de 10 anos, comparando os resultados da quimioterapia associada com a radioterapia empregadas de forma adjuvante, com os resultados da cirurgia isoladamente. Apesar da crítica de que mais de 80% dos pacientes foram operados com linfadenectomia inadequada, os benefícios na sobrevida foram estatisticamente significativos e comprovados no seguimento após 10 anos de acompanhamento.^{40,41}

Os benefícios teóricos da neoadjuvância (quimioterapia prévia à cirurgia) e a possibilidade de poupar os efeitos colaterais da radioterapia em um paciente já debilitado após um procedimento cirúrgico extenso, tornavam atrativos a ideia dessa opção terapêutica. Resultados do *MAGIC trial*,⁴² realizado na Europa, mostraram aumento significativo na ressecabilidade, bem como na sobrevida global dos pacientes, com a adoção dessa estratégia terapêutica. Apesar dos

resultados promissores, limitações desse estudo novamente dizem respeito à extensão inadequada da linfadenectomia em cerca de 40% dos pacientes, à inclusão de um grande número de tumores da transição gastroesofágica e ao alto percentual de pacientes que não conseguiram completar a quimioterapia planejada inicialmente.

O tratamento de escolha atual no Japão é o emprego de quimioterapia adjuvante com a droga S-1 para pacientes com tumores em estágios II e, III após, ressecção completa do tumor e linfadenectomia ampliada (D2). Essa conduta é devida aos resultados encontrados em estudo bem conduzido realizado naquele país. Após o recrutamento e a randomização de 1509 pacientes, a primeira análise interina demonstrou resultados significativamente melhores nos pacientes tratados com a quimioterapia adjuvante, e o estudo teve que ser interrompido. A análise subsequente dos dados aos cinco anos confirmou aumento de 33% na sobrevida para os pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante.⁴³

Apesar de todos esses avanços, o prognóstico dos pacientes com câncer gástrico avançado permanece sombrio. A resposta ao tratamento é variável mesmo entre tumores no mesmo estágio, demonstrando que ainda existe pouco entendimento da biologia tumoral. O emprego da droga trastuzumab, anticorpo monoclonal que interfere em proteínas responsáveis pelo crescimento, sobrevida, adesão, migração e diferenciação de células tumorais, em um ensaio clínico randomizado para pacientes com tumores muito avançados, demonstrou resultados promissores, abrindo novo campo de investigação.⁴⁴ Além disso, sugere que outros agentes terapêuticos biológicos possam ser identificados, e a individualização do tratamento possa ser realidade em um futuro próximo, diminuindo a toxicidade e aumentando a eficácia do tratamento.

COMENTÁRIOS FINAIS

Os avanços tecnológicos e o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas indicam que o futuro do tratamento do câncer gástrico é promissor, entretanto, ainda depende de um procedimento cirúrgico realizado adequadamente e com segurança. O conhecimento da história do tratamento cirúrgico do carcinoma gástrico possibilita que hoje se apresentem diretrizes sólidas que permitem, após avaliação multidisciplinar, aumentar as chances de cura em uma neoplasia com prognóstico tão sombrio. A confirmação da efetividade do tratamento multidisciplinar diminui o índice de recidivas. Entretanto, a detecção precoce da doença

permanece como a melhor alternativa para melhorar as taxas de cura dessa neoplasia. Com exceção dos países com elevada incidência da doença, ainda inexistem planos de prevenção primária do câncer gástrico, que consiste na educação da população para evitar a exposição a fatores de risco (como ingestão elevada de sal, fumo e consumo inadequado de bebidas alcoólicas) e na erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*.

Os progressos realizados durante a última parte do século XIX e início do século XX não teriam sido possíveis sem a habilidade e a coragem de cirurgiões pioneiros, que se defrontaram com operações com taxas de mortalidade inaceitáveis para os dias atuais. A lembrança da dor e do sofrimento enfrentados pelos pacientes que foram submetidos a essas operações deve servir de estímulo na busca da excelência do tratamento oferecido nos dias atuais, em que a qualidade e a quantidade de vida devem ser buscadas preservando a dignidade e o respeito aos portadores dessa desafortunada doença.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2012. [Acessado em 10 out. 2012]. Disponível em <http://www.inca.org.br>
3. Lourenço LG, Hamada GS. Gastric cancer in Brazil. *Gastric Cancer*. 2001;4:103-5.
4. Toneto MG. Estado atual do tratamento cirúrgico do adenocarcinoma gástrico avançado. *Rev AMRIGS*. 2012; 56:75-80.
5. Ramsay PT, Carr A. Gastric Acid and Digestive Physiology. *Surg Clin N Am*. 2011;91:977-82.
6. Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer*. 2005;8:71-4.
7. Wangenstein OH, Wangenstein SD, Dennis C. The history of gastric surgery. In: Nyhus L, Wastell C, Donahue P. *Surgery of the esophagus, stomach and small intestine*. 5th ed. Boston:Little Brown; 1995. p. 354-85.
8. Schein CJ, Koch E. Billroth advises Mikulicz. *Surgery*. 1978;83:431-4.
9. Rutledge RH. Theodor Billroth: a century later. *Surgery*. 1995 Jul;118:36-43.
10. Carvalho JM. Billroth, Brahm e o centenário da gastrectomia. *Rev AMRIGS* 1981;25:151-3.
11. Laskowski IA, Widmann WD, Hardy MA. Eponymous Surgeon: Who and What Was Mikulicz? *Curr Surg*. 2004; 61:301-6.
12. Balfour DC. Factors of significance in the prognosis of cancer of the stomach. *Ann Surg*. 1937;105:733-40.
13. McNeer G, Vandenberg Jr H, Donn FY, et al. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann. Surg*. 1951;134:2-7.
14. Longmire Jr, WP. Total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *SGO*. 1947;84:21-9.

15. Marshall SF. Total versus radical partial resection for cancer of the stomach. *SGO*. 1957;104:497-8.
16. Rush BF, Brown MW, Ravitch M. Total gastrectomy: an evaluation of its use in the treatment of gastric cancer. *Ann Surg*. 1960;13:643-8.
17. Wangenstein OH. The effectiveness of surgery in the management of alimentary tract cancer with special reference to the stomach and colon. *Bull N Y Acad Med*. 1955;31:733-45.
18. Ravitch MM, Steichen FM. Technics of staple suturing in the gastrointestinal tract. *Ann Surg*. 1972;175:815-36.
19. McNeer G, Bowden L, Booher RJ, et al. Elective total gastrectomy for cancer of the stomach: end results. *Ann Surg*. 1974;180:252-6.
20. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999;230:170-8.
21. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg*. 1998;22:1048-55.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14:113-23.
23. Maruyama M, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-25.
24. Kitajima M, Hiki Y. Langenbeck's Archives – an international communication forum between Japanese and German surgeons. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(Suppl 1):S57-67.
25. Tsubono Y, Nishino Y, Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2000;3:9-18.
26. Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, et al. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer*. 2006;9:315-9.
27. Nagata T, Ikeda M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan. *Am J Surg* 1983;145:226-33.
28. Hiki Y, Nishi M. Left upper abdominal quadrant evisceration. *Langenbecks Arch Chir Suppl*. 1992:136-41
29. Maruyama K, Guvén P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer. *Ann Surg*. 1989;210:596-602.
30. Hölscher AH, Keiichi Maruyama MD, Professor of Surgery, Tokyo. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:987-8.
31. Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective review with meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Surg*. 2010;211:677-86.
32. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 600 cases. *Surg Endosc*. 2008;22:1161-4.
33. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report – a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg*. 2010;251:417-20.
34. Vieira de Carvalho A. A case of total gastrectomy. *Lancet* 1900;156:798-9.
35. Paulino F, Roselli A. Carcinoma of the stomach. With special reference to total gastrectomy. *Curr Probl Surg*. 1973;Nov:3-72.
36. Zilberstein B, da Costa Martins B, Jacob CE, et al. Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2004;7:254-9.
37. Pinto CE, Sousa Filho O, Correa JHS, et al. Estudo da morbi-mortalidade relacionado à gastrectomia à D2. *Rev Bras Cancerologia*. 2001;47:397-401.
38. Toneto MG, Hoffmann A, Conte AF, et al. Linfadenectomia alargada (D2) no tratamento do carcinoma gástrico. Análise das complicações pós-operatórias. *Rev Col Bras Cir*. 2008; 35:229-34.
39. Gunderson LL. Gastric cancer – patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12: 150-61.
40. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemo-radiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725-30.
41. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2327-33.
42. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
43. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810-20.
44. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376: 687-97.