



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
04/01/2023

Data de Aceite:
15/02/2023

Data de Publicação:
24/02/2023

Revisor por:
Joelma Maria Dos Santos Da
Silva Apolinário, Sara Susane
Machado Pereira

***Autor correspondente:**
Mariana Macambira Noronha,
mariananoronha@alu.ufc.br

Citação:
NORONHA, M. M. et al.
Impacto da terapia neoadjuvante
para a sobrevida de pacientes
com câncer gástrico submetidos
à gastrectomia nos últimos 10
anos. **Revista Multidisciplinar
em Saúde**, v. 4, n. 1, 2023.
[https://doi.org/10.51161/
integrar/remis/3665](https://doi.org/10.51161/integrar/remis/3665)

IMPACTO DA TERAPIA NEOADJUVANTE PARA A SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO SUBMETIDOS À GASTRECTOMIA

Mariana Macambira Noronha¹ *, Saulo Rabelo Costa^a, Eric Lima Freitas Mota¹, Vitória Moreira Soares¹, Maria Clara Tomaz Feijão¹, Mateus Coelho Gondim de Oliveira Lima¹, Ana Paula Colares Guimarães¹, Gabriel Fontenelle Costa¹, Júlia Matos Dubanhevit¹, Igor Giordan Duarte Jorge¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. R. Alexandre Baraúna, 949 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160.

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico (CG) é o quarto câncer mais letal do mundo, o que é atribuído a seu diagnóstico tardio e a sua baixa taxa de sobrevida. O melhor prognóstico de CG é associado ao câncer inicial, com uma sobrevida de 5 anos em 90% dos casos. Entretanto, no ocidente, poucos são os casos de diagnóstico precoce em CG. Por isso, o tratamento é multidisciplinar, e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, na tentativa de modificar a história natural da doença. **Objetivo:** Identificar o prognóstico de CG para pacientes submetidos a gastrectomia após terapia neoadjuvante. **Metodologia:** Revisão da literatura, com busca nas bases de dados “Pubmed” e “Scielo” em 2022. Os descritores aplicados foram “gastric cancer”, “neoadjuvant therapy” e “adjuvant therapy”, permutados pelo operador booleano “AND” e “NOT”. Foram selecionados os artigos publicados na última década, totalizando 50 artigos. Ao final, 10 trabalhos foram selecionados seguindo os critérios de elegibilidade. **Resultados:** Os artigos analisados mostram uma divergência na literatura a respeito da abordagem da terapia neoadjuvante para o tratamento do câncer gástrico moderado e avançado. **Conclusão:** O estudo permitiu identificar os impactos da terapia neoadjuvante para o tratamento do câncer gástrico. Entretanto, embora os resultados mostrem que a terapia possa representar uma relativa melhora no prognóstico de pacientes com CG, os estudos ainda são escassos e em populações restritas, sendo necessário, mais pesquisas para a formação de uma diretriz mais específica para essa temática.

Palavras-Chaves: câncer gástrico; terapia neoadjuvante; gastrectomia

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer (GC) is the third most lethal cancer in the world, which is attributed to its late diagnosis and low survival rate. The best prognosis for GC is associated with early cancer, with a 5-year survival in 90% of cases. However, in Brazil, there are few cases of early diagnosis in GC. Therefore, the treatment is multidisciplinary, and involves surgery, radiotherapy and neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, in an attempt to

modify the natural history of the disease. **Objective:** To identify the prognosis of GC for patients undergoing gastrectomy after neoadjuvant therapy. **Methodology:** Literature review, with a search in the “Pubmed” and “Scielo” databases in 2022. The descriptors applied were “gastric cancer”, “neoadjuvant therapy” and “adjuvant therapy”, with the boolean operator “AND” and “NOT”. Articles published in the last decade were selected, with a total of 50 articles. At last, 10 works were selected following the eligibility criteria. **Results:** The analyzed articles showed a divergent literature regarding the approach of neoadjuvant therapy for the treatment of moderate and advanced gastric cancer. **Conclusion:** The study identified the impacts of neoadjuvant therapy for the treatment of gastric cancer. However, although the results show that the therapy may represent a relative improvement in the prognosis of patients with GC, studies are still scarce and in restricted populations, requiring further research to form a more specific guideline for this topic.

Keywords: gastric cancer; neoadjuvant therapy; gastrectomy

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico (CG) é o quinto câncer mais prevalente e o quarto mais letal no mundo, excetuando cânceres de pele não melanoma (SUNG et al., 2021). No Brasil, é a sexta neoplasia mais prevalente, chegando a ser a terceira neoplasia mais recorrente em homens em alguns estados do país (INCA, 2022). O CG é entre 2 a 3 vezes mais recorrente em homens do que em mulheres e está relacionado com idades mais avançadas, principalmente entre 55 a 80 anos, sendo raríssima sua ocorrência em jovens (THRIFT & EL-SERAG, 2020).

Segundo Rawla & Barsouk (2019) o principal tipo de câncer gástrico é o adenocarcinoma, o qual é classificado principalmente como cárdia e não-cárdia, dependendo de sua localização anatômica. Os cânceres da cárdia gástrica surgem na região adjacente à junção gastroesofágica e, portanto, compartilham características epidemiológicas com o adenocarcinoma esofágico. O câncer não-cárdia é o mais comum e surge na porção inferior do estômago, principalmente na incisura angular. Histologicamente, os adenocarcinomas são subdivididos em dois principais tipos: o difuso e o intestinal, de acordo com a classificação de Lauren.

São diversos os fatores de risco relacionados ao câncer gástrico. Dentre eles, pode-se citar a mutação no gene CDH1, que está relacionado ao CG familiar, correspondendo a 2% dos casos, e fatores ambientais como alimentação rica em sal, obesidade, fumo e ingestão de álcool. Outrossim, é importante destacar que o principal fator desencadeante do CG é a infecção prolongada pela bactéria *Helicobacter pylori*. Cerca de 90% dos casos do CG não-cárdia estão associados a esse patógeno (RAWLA & BARSOUK, 2019).

Ademais, os casos de CG podem ser classificados em inicial e avançado. Os cânceres gástricos em estágio inicial limitam-se à mucosa ou submucosa, independentemente do tamanho da lesão e da presença de metástases linfonodais. Os tumores que se infiltram dentro ou além da subserosa para órgãos próximos ou metástases, são do tipo câncer gástrico avançado (Song et al., 2017). Infelizmente, a grande parte dos diagnósticos de CG em países ocidentais são realizados quando o tumor já está em estágio avançado, o que se percebe ao constatar que 35% dos pacientes com câncer gástrico nos Estados Unidos têm metástase no momento do diagnóstico (THRIFT & EL-SERAG, 2020).

A importância do estadiamento adequado do CG existe, uma vez que é o estadiamento do tumor que determina a abordagem e a estratégia do tratamento. Como exemplo disso, pacientes com câncer gástrico

precoce submetidos a gastrectomia seguida de quimioterapia adjuvante, possuem taxa de sobrevida após 5 anos de 90% (Song et al., 2017), enquanto as taxas gerais de sobrevida em 5 anos são de 20 a 40%. Já para pacientes com doença metastática, na qual a gastrectomia não é uma opção, essa taxa varia entre 3 a 5%. Outrossim, devido ao diagnóstico tardio, a abordagem terapêutica de CG é multidisciplinar, constituindo de quimioterapia neoadjuvante, gastrectomia total ou parcial, radioterapia, quimioterapia adjuvante e para alguns casos, imunoterapia (ASPLUND et al., 2018).

A respeito da terapia neoadjuvante, o atual protocolo da European Society for Medical Oncology (ESMO) indica quimioterapia perioperatória (pré e pós-operatória) com uma combinação de platina/fluoropirimidina para pacientes com câncer gástrico ressecável \geq estágio IB, não metastático. Entretanto, ainda não há uma abordagem terapêutica mais específica com base no subtipo histológico ou em biomarcadores únicos do CG (SMYTH et al., 2016).

Portanto, diante do exposto, o presente artigo tem como objetivo analisar, por meio da literatura científica mais recente, o prognóstico de CG para pacientes submetidos a gastrectomia após terapia neoadjuvante, sem tratamento adjuvante posterior.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, feita entre novembro e dezembro de 2022, na qual se realizou uma busca sistematizada nas bases de dados PUBMED e SCIELO, com os seguintes descritores: “*gastric cancer*” e “*neoadjuvant therapy*”, os quais foram cruzados com o operador booleano “AND”. Ademais, foi utilizado o operador booleano “NOT” com o descritor “*adjuvant therapy*”.

Como critérios de inclusão, os artigos deveriam ser completos, disponíveis gratuitamente, no idioma português ou inglês, publicados durante a última década (2012 a 2022). Além disso, a pergunta que norteou a escolha dos artigos para avaliação foi qual é o real impacto da terapia neoadjuvante para a sobrevida de pacientes com câncer gástrico submetidos ao tratamento cirúrgico, gastrectomia parcial ou total, sem tratamento adjuvante posterior.

Foram excluídos artigos que não respondiam a pergunta base da pesquisa ou duplicados. Outros critérios de exclusão foram artigos de revisão simples, capítulos de livros e teses de pós-graduação.

Ao final, 49 artigos foram encontrados na base de dados PUBMED, 1 artigo na SCIELO, totalizando 50 artigos, em que 18 artigos foram selecionados para o estudo conforme a pergunta base da pesquisa e a partir da análise dos títulos e dos resumos, e somente 10 foram considerados nessa revisão a partir de sua relevância na temática.

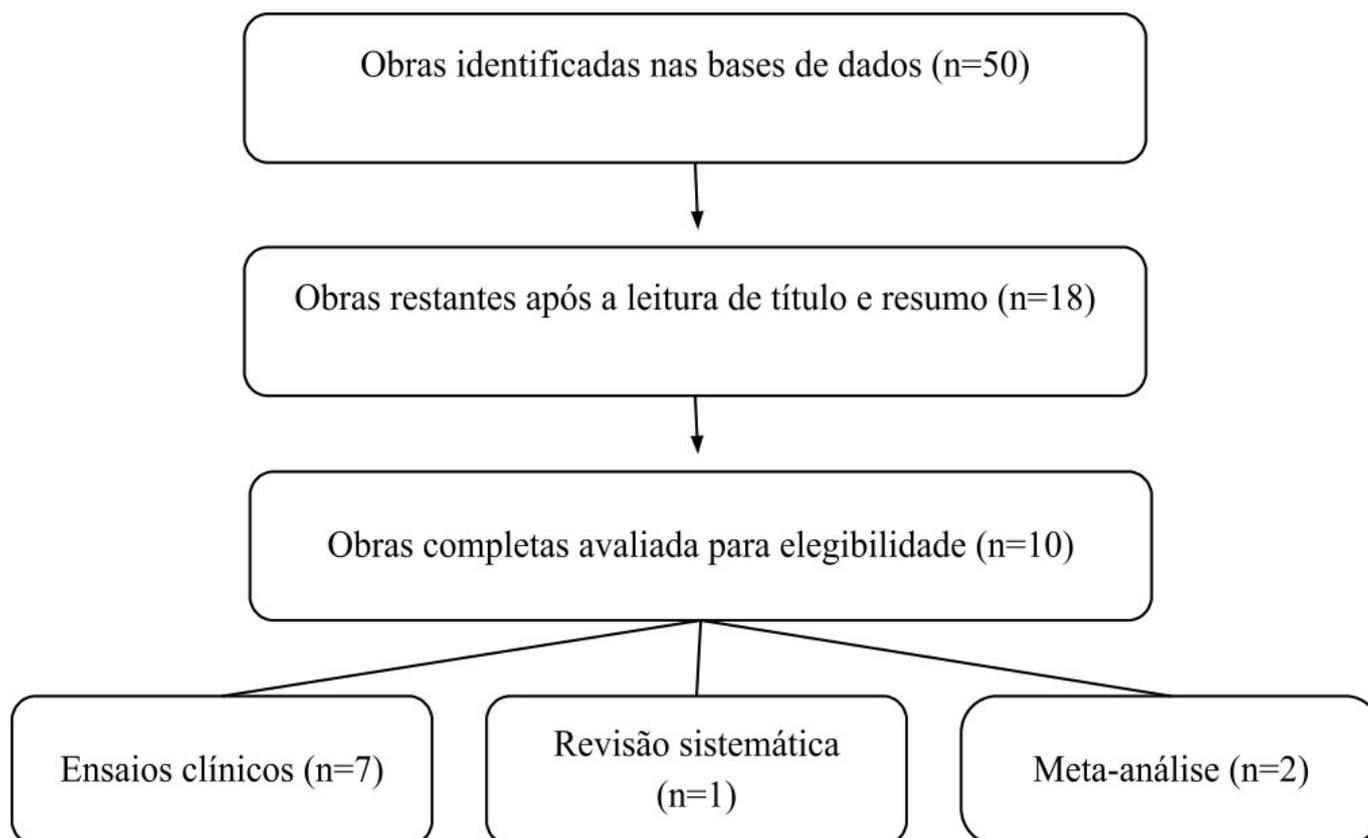
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 50 artigos identificados inicialmente nas bases de dados, foram selecionados 18 trabalhos considerados relevantes, de acordo com a pergunta base da pesquisa, pela análise de título e do resumo. Após a leitura na íntegra das publicações selecionadas, somente 10 artigos se enquadraram no desenho do estudo proposto. A tabela 1 corresponde ao fluxograma da seleção dos artigos, enquanto a tabela 2 corresponde às delimitações dos artigos selecionados.

Tabela 2: caracterização geral dos artigos científicos selecionados

AUTOR/ANO	OBJETIVO	RESULTADOS
RAMOS et al., 2019	Avaliar a eficácia da utilização de terapia neoadjuvante a ressecção cirúrgica de pacientes com CG anteriormente irrecorríveis, o que é conhecida como terapia de conversão.	16 pacientes receberam terapia de conversão e mais de 70% apresentou uma sobrevida maior de 20 meses.
AN et al., 2013	Analisar a resposta terapêutica de 74 pacientes com CG localmente avançado, a respeito da resposta terapêutica à quimioterapia neoadjuvante e sua associação eventual com radioterapia.	O estudo mostrou uma resposta inicial mais favorável com a utilização de ambas abordagens terapêuticas, mas deixa claro a incerteza dessa abordagem terapêutica na sobrevida a longo prazo desses pacientes.
HASEGAWA et al., 2022	Ensaio Clínico fase I que visou analisar a eficácia da utilização de nivolumab como terapia neoadjuvante única para o tratamento de CG ressecável.	Mostrou-se viável essa abordagem terapêutica para um perfil específico de pacientes (Expressão de PD-L1, alta instabilidade de microssatélites e/ou alta carga de mutação tumoral).
MA et al., 2015	Ensaio Clínico com 40 pacientes com CG localmente avançado, o qual buscou analisar a sobrevida de pacientes que receberam bevacizumab e ocataxel/oxaliplatina/5-FU (DOF) com quimioterapia neoadjuvante.	Os resultados elencaram que tal abordagem terapêutica parece ser eficaz para esse grupo de pacientes.
MATSUDA et al., 2014	Ensaio Clínico fase I com 9 pacientes com CG avançado, com metástase linfonodal, visando analisar a eficácia do tratamento neoadjuvante de quimioterapia com S-1 e cisplatina e radioterapia e posterior gastrectomia.	Os resultados mostram certa segurança na abordagem conjunta dessas terapêuticas, mas com realce na necessidade de um n maior.
ZHENG et al., 2020	Ensaio Clínico fase II com 29 pacientes com diagnóstico de CG localmente avançado, o qual buscou avaliar o efeito de apatinib juntamente com a quimioterapia neoadjuvante a gastrectomia.	Tal abordagem mostrou resultados muito favoráveis, uma resposta objetiva de mais de 70%.
CAO et al., 2021	Meta-análise de quatro ensaios clínicos randomizados, com 128 pacientes no grupo de intervenção e 131 pacientes incluídos no grupo controle, com o objetivo de avaliar a eficácia de nimotuzumab para o tratamento de CG.	No geral, em comparação com quimioterapia para câncer gástrico, nimotuzumabe neoadjuvante mais quimioterapia não mostrou influência substancial na taxa de resposta.
CHEN et al., 2022	Meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia da quimiorradioterapia neoadjuvante e da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer gástrico ressecável.	A revisão indica que a radioterapia, associada à quimioterapia neoadjuvante, possui um potencial terapêutico mais elevado que somente a quimioterapia neoadjuvante.
WANG et al., 2022	Ensaio Clínico fase II que investigou a eficácia da combinação de camrelizumabe com a quimioterapia neoadjuvante tradicional em 36 pacientes com adenocarcinoma localmente avançado no estômago ou na junção gastroesofágica.	Camrelizumabe e neoadjuvante mais quimiorradioterapia concomitante parece apresentar uma resposta terapêutica promissora para esse perfil de paciente, com uma taxa de aceitação segura.
TANG et al., 2016	Ensaio Clínico fase II que avalia eficácia e a segurança do regime FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6) como quimioterapia neoadjuvante em 73 pacientes com câncer gástrico localmente avançado.	FOLFOX6 perioperatório parece ser um regime tolerável e eficaz para o câncer gástrico.

Elaborado pelos autores, 2022

Fluxograma 1: fluxograma de pesquisa.

Elaborado pelos autores, 2022

Esse estudo analisou ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas e mostrou haver uma literatura divergente a respeito da abordagem da terapia neoadjuvante para o tratamento do câncer gástrico moderado e avançado.

Um estudo brasileiro analisou a eficácia da utilização de quimioterapia neoadjuvante na terapia de conversão de 16 pacientes com CG oncológicamente incurável. Após 40 meses da cirurgia, somente dois pacientes estavam sem sinal de recorrência da neoplasia, o que sugere que essa modalidade terapêutica precisa ser avaliada com cautela (RAMOS et al., 2019).

Ademais, dois artigos buscaram comparar a eficácia de duas abordagens terapêuticas, quimioterapia neoadjuvante isolada e sua associação com a radioterapia. Um ensaio clínico com 74 pacientes mostrou que os pacientes que foram submetidos a quimioterapia e radioterapia neoadjuvante possuíram uma resposta cirúrgica mais significativa que o braço que recebeu somente quimioterapia. Entretanto, os dados não trazem informação a respeito da sobrevida de tais pacientes a longo prazo (AN *et al.*, 2013). Em adição a esse trabalho, uma meta-análise de 7 ensaios clínicos, com 601 pacientes, em que 302 receberam quimioterapia e radioterapia neoadjuvante e 299 somente quimioterapia, mostrou que o braço que recebeu ambas as abordagens terapêuticas possuiu uma sobrevida duas vezes maior do que o outro grupo. Dessa forma, o estudo sugere que a quimiorradioterapia neoadjuvante tem grande potencial como terapia eficaz para os cânceres gástricos ressecáveis (CHEN et al., 2022).

Ademais, é válido ressaltar que drogas anti-HER2, como trastuzumabe, são atualmente adicionadas à quimioterapia de primeira linha baseada em platina para o tratamento de casos de câncer gástrico avançado mostrando amplificação de HER2. Além disso, alguns inibidores do bloqueio do ponto de controle

imunológico foram recentemente aprovados para o tratamento de CG em países asiáticos (RAMOS *et al.*, 2019). Outrossim, tais achados ratificam o fato de ainda não existir uma terapêutica alvo totalmente eficaz para o CG, assim, o último tópico abordado nos artigos selecionados é a utilização de imunoterapia como opção adicional à quimioterapia neoadjuvante habitual.

Outrossim, um ensaio clínico de 2015 comparou a eficácia da utilização da quimioterapia neoadjuvante de Docetaxel, Oxaliplatina e 5-Fluorouracil (DOF) com sua combinação ou não com o benvacizumab em pacientes com câncer gástrico avançado. Seus resultados foram que a associação de DOF com o anticorpo monoclonal parecem aumentar a regressão tumoral e sucesso da ressecção cirúrgica, sem, contanto aumentar a sobrevida sem doença desses pacientes (MA *et al.*, 2015)

Um ensaio clínico fase I de 2022, com 31 pacientes com CG avaliou a segurança e eficácia da utilização de nivolumabe, um inibidor do ponto de checagem imunológico do receptor de morte celular programada 1 (PD-1), como terapêutica única neoadjuvante. O resultado desse artigo foi que 30 pacientes conseguiram realizar a gastrectomia sem grandes intercorrências, entretanto tal dado não pode ser generalizado, devido a limitação da quantidade de pacientes (HASEGAWA *et al.*, 2022). Ademais, um ensaio clínico fase II intitulado “*Neo-Planet*” buscou analisar a eficácia de camrelizumabe (outro anticorpo contra o PD-1), em combinação com a quimioterapia neoadjuvante tradicional em pacientes com adenocarcinoma gástrico e na junção gastroesofágica. Dos 36 pacientes analisados, 12 possuíam regressão tumoral completa no momento da cirurgia, mostrando um bom índice de eficácia. Nenhum paciente apresentou complicações cirúrgicas que necessitasse de readmissão após 30 dias, o que mostrou uma certa segurança nesse tratamento (WANG *et al.*, 2022).

Em adição a esse estudo uma meta-análise de 4 ensaios clínicos randomizados, com 128 pacientes que receberam nimotuzumabe, um anticorpo monoclonal, e 131 pacientes do grupo controle (que receberam a quimioterapia neoadjuvante habitual, baseada em platina) sugere que nimotuzumabe neoadjuvante adicionado a quimioterapia não mostrou impacto favorável na taxa de resposta ou na taxa de controle da doença para câncer gástrico avançado em comparação com a quimioterapia isolada (CAO *et al.*, 2021). Dessa forma, a utilização desse fármaco imunoterápico ainda é controverso na literatura.

Além disso, um ensaio clínico fase II com 29 pacientes com CG analisou a utilização de lapatinibe, um inibidor de tirosina quinase que inibe seletivamente o receptor-2 do fator de crescimento endotelial vascular. Os resultados iniciais parecem promissores, mais da metade dos pacientes possuíam um rebaixamento do estadiamento no momento da cirurgia após esse tratamento. Até o presente momento, um estudo com um maior número de pacientes está sendo realizado para garantir a eficácia dessa terapêutica (ZHENG *et al.*, 2020).

Outrossim, um ensaio clínico fase I com 9 pacientes com CG avançado e metástase linfonodal avaliou a resposta terapêutica de quimioterapia neoadjuvante com S-1, cisplatina e radioterapia. A conclusão deste trabalho foi que a eficácia e segurança dessa terapêutica foi confirmada para esse perfil de pacientes. Entretanto, pelo diminuto número de pacientes incluídos, essa conclusão não pode ser generalizada e os autores afirmam preparar um estudo multicêntrico de fase II para confirmar esses achados preliminares (MATSUDA *et al.*, 2014).

Em adição a isso, um ensaio clínico fase II que acompanhou 73 pacientes por 6 anos para avaliar a resposta terapêutica de mFLOLFOX como terapia neoadjuvante para indivíduos com câncer gástrico ou carcinoma na junção gastroesofágico, mostrou que o mFOLFOX6 é um regime seguro, eficaz e bem

tolerado de quimioterapia neoadjuvante para esse perfil de paciente (Tang et al., 2016).

4 CONCLUSÃO

O Câncer Gástrico é uma das neoplasias mais comuns do mundo, bem como uma das mais letais. O seu melhor prognóstico é quando diagnosticado inicialmente, chegando a uma sobrevida de mais de 90% com o tratamento cirúrgico. Entretanto, poucos são os diagnósticos precoces de CG no ocidente. Tal fato faz com que seja necessário terapias auxiliares à gastrectomia, como a quimioterapia e radioterapia neoadjuvante e adjuvante para garantir uma boa taxa de sobrevida para esses pacientes.

Nesse sentido, essa revisão narrativa buscou a literatura mais recente acerca da utilização da terapia neoadjuvante para pacientes com CG avançado e moderado. Foram discutidos 10 trabalhos, que abordaram três temáticas distintas da utilização da terapia neoadjuvante: a utilização da terapia de conversão, os efeitos da radioterapia em soma a quimioterapia neoadjuvante e o efeito de diversos anticorpos monoclonais como opção terapêutica.

Ademais, as limitações deste estudo dizem respeito a heterogeneidade dos artigos revisados e a diminuta literatura acerca da temática, sendo inviável a realização de generalizações e simplificações.

Em conclusão, os artigos revisados mostram novas opções terapêuticas para o tratamento neoadjuvante de CG moderado e avançado, devido à ineficiência das abordagens farmacológicas atuais. Entretanto, tais estudos são insuficientes para a formação de um protocolo mais direcionado, sendo necessárias mais pesquisas sobre a temática. Dessa forma, prognóstico de CG para pacientes submetidos a gastrectomia após terapia neoadjuvante, sem tratamento adjuvante posterior ainda é incerto.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse na pesquisa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AN, J. Y. et al. Pathologic and oncologic outcomes in locally advanced gastric cancer with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. **Yonsei Medical Journal**, v. 54, n. 4, p. 888, 2013.

ASPLUND, J. et al. Survival trends in gastric adenocarcinoma: A population-based study in Sweden. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 9, p. 2693–2702, 2018

CAO, B. et al. The efficacy and safety of neoadjuvant nimotuzumab for gastric cancer. **Medicine**, v. 100, n. 50, 2021.

CHEN, J. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer: A meta- analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 2022.

HASEGAWA, H. et al. A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for Resectable Gastric Cancer. **Gastric Cancer**, v. 25, n. 3, p. 619– 628, 2022.

INCA. **Inca estima 704 mil casos de câncer por ano no brasil até 2025**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 26 dec. 2022.

MA, J. et al. Neoadjuvant therapy of DOF regimen plus bevacizumab can increase surgical resection Ratein locally advanced gastric cancer. **Medicine**, v. 94, n. 42, 2015.

MATSUDA, S. et al. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 plus biweekly cisplatin for advanced gastric cancer patients with lymph node metastasis: - kogc04-. **Radiation Oncology**, v. 9, n. 1, 2014.

RAMOS, M. F. et al. Conversion therapy for gastric cancer: Expanding the treatment possibilities. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 32, n. 2, 2019.

RAWLA, P.; BARSOUK, A. Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Prevention. **Gastroenterology Review**, v. 14, n. 1, p. 26–38, 2019.

SMYTH, E. C. et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 27, p. v38–v49, 2016.

SONG, Z. et al. Progress in the treatment of Advanced gastric cancer. **Tumor Biology**, v. 39, n. 7, p. 101042831771462, 2017.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TANG, Z. et al. The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 6807, 2022.

THRIFT, A. P.; EL-SERAG, H. B. **Burden of gastric cancer**. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, n. 3, p. 534–542, 2020.

WANG, X. et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. **British journal of cancer**, v. 114, n. 12, p. 1326–1333, 2016.

ZHENG, Y. et al. Effect of apatinib plus neoadjuvant chemotherapy followed by resection on pathologic response in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A single-arm, open-label, phase II trial. **European Journal of Cancer**, v. 130, p. 12–19, 2020.