

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

1. **INTRODUÇÃO**

No Brasil, o câncer de estômago, excetuando-se o não melanótico de pele, é o quinto tipo de câncer mais frequente, sendo o terceiro mais frequente entre os homens e o quinto entre as mulheres (1). Em ambos os gêneros, a incidência aumenta a partir de 35-40 anos em intensidades diferentes.

A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a taxa de letalidade é mais baixa em países desenvolvidos (razão mortalidade/incidência de 0,64) quando comparada à de países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos (que é 0,83) (2). Como pode ser visto na Tabela 1, o Paraná é o estado brasileiro com estimativa de maior incidência desse câncer entre os homens e o Ceará, entre as mulheres. Independentemente da região do país, homens, idosos e indivíduos de classes sociais mais baixas são os mais frequentemente afetados (1).

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Taxa bruta de incidência por 100 mil habitantes** |
| **Estado** | **Homens** | **Mulheres** |
| Acre | 10,02 | 4,24 |
| Amapá | 12,84 | 4,63 |
| Amazonas | 14,47 | 7,2 |
| Pará | 11,38 | 5,85 |
| Rondônia | 11,22 | 4,99 |
| Roraima | 8,64 | 3,65 |
| Tocantins | 7,05 | 5,13 |
| Alagoas | 6,03 | 3,44 |
| Bahia | 8,81 | 5,51 |
| Ceará | 17,45 | 10,77 |
| Maranhão | 7,21 | 3,78 |
| Paraíba | 8,15 | 5,66 |
| Pernambuco | 11,36 | 7,34 |
| Piauí | 7,41 | 5,12 |
| Rio Grande do Norte | 13,54 | 8,54 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Sergipe | 8,48 | 5,56 |
| Distrito Federal | 12,09 | 6,83 |
| Goiás | 10,56 | 5,7 |
| Mato Grosso | 10,16 | 6,05 |
| Mato Grosso do Sul | 15,03 | 7,84 |
| Espírito Santo | 16,14 | 8,1 |
| Minas Gerais | 11,54 | 7,37 |
| Rio de Janeiro | 13,21 | 8,17 |
| São Paulo | 14,9 | 7,87 |
| Paraná | 18,76 | 8,65 |
| Rio Grande do Sul | 15,17 | 8,86 |
| Santa Catarina | 17,65 | 8,57 |

**Tabela 1** - Estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência de câncer de estômago por 100 mil habitantes, segundo estado e sexo - Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde – 2015.

Entre os homens, o câncer de estômago era o câncer de maior mortalidade até a década de 1970; em 2000, passou a ser o segundo, com uma taxa de mortalidade entre homens de 7,82 por 100.000; e, no último registro consolidado (2), caiu para o terceiro lugar, com uma taxa de 6,90. Entre as mulheres, nunca foi uma das principais causas de morte por câncer, sendo que, em 2014, a taxa de mortalidade era de 2,09 por 100.000.

Apesar de sua etiologia ser desconhecida, há fatores hereditários e não hereditários claramente associados ao aparecimento e desenvolvimento do câncer gástrico. Os fatores de risco conhecidos são os seguintes: 1) infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*; 2) idade avançada e sexo masculino; 3) hábitos de vida, como dieta pobre em produtos de origem vegetal, dieta rica em sal, consumo de alimentos conservados de determinadas formas, como defumação ou conserva, e exposição a drogas, como tabagismo; 4) gastrite atrófica crônica, metaplasia intestinal da mucosa gástrica, anemia perniciosa, pólipo adenomatoso do estômago e gastrite hipertrófica gigante; e 5) história pessoal ou familiar de algumas condições hereditárias, como o próprio câncer gástrico e a polipose adenomatosa familiar (3-5).

A suspeita de que o uso prolongado de inibidores de bomba de prótons possa ser fator de risco para o desenvolvimento de lesão pré-maligna ou maligna no estômago não se confirmou em revisão sistemática publicada em 2014 (6). Contudo, os autores classificaram a evidência como de baixa qualidade devido a questões ligadas à metodologia dos estudos incluídos.

O adenocarcinoma de estômago pode ter uma história natural prolongada entre o diagnóstico de lesões pré-malignas até a doença invasiva, principalmente a exposição ao *Helicobacter pylori*. No entanto, em revisão sistemática da Cochrane de 2013 (7), na qual se

3

buscaram ensaios clínicos que demonstrassem o benefício de seguir pacientes com essas lesões precursoras mediante endoscopia digestiva alta ou nível sérico de pepsinogênio, não foram encontrados estudos com esse delineamento, apenas estudos observacionais. Por isso, esses métodos de rastreamento não têm ainda indicação confirmada.

O tipo histopatológico mais comum do câncer gástrico é o adenocarcinoma, que corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago. As presentes Diretrizes se restringem a esse tumor, e o termo câncer gástrico é utilizado como sinônimo de adenocarcinoma gástrico. No estômago, linfomas, sarcomas e tumores de outros padrões histológicos têm potenciais evolutivos e tratamentos diferentes (4).

O adenocarcinoma do estômago pode ser subdividido em dois tipos: o difuso de Lauren e o intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A, e está associado a pior prognóstico. O tipo intestinal é um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas.

O câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos, e presença de metástase(s). Pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries de casos mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com tumores na porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (8-10).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado são atribuições que dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico do câncer gástrico.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do adenocarcinoma de estômago. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

1. **CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**
	* C16.0 Neoplasia maligna da cárdia (esôfago e estômago, junção cardioesofágica, gastroesofágica, orifício da cárdia);
	* C16.1 Neoplasia maligna do fundo do estômago;
	* C16.2 Neoplasia maligna do corpo do estômago;
	* C16.3 Neoplasia maligna do antro pilórico (antro gástrico);

4

* + C16.4 Neoplasia maligna do piloro (canal pilórico, pré-piloro);
	+ C16.5 Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada (pequena curvatura do estômago, não classificável em C16.1-C16.4);
	+ C16.6 Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada (grande curvatura do estômago, não classificável em C16.0-C16.4);
	+ C16.8 Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva (quando não se pode definir a localização inicial); e
	+ C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificada (câncer gástrico SOE).
1. **DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO**
	1. **DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO**

O diagnóstico de câncer gástrico é feito geralmente a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas do trato digestivo alto (plenitude gástrica, sangramento digestivo alto ou baixo, náusea e vômitos) ou a sintomas constitucionais (perda de peso, anorexia e astenia). A anamnese e o exame físico nortearão a investigação diagnóstica subsequente. É importante observar que o diagnóstico clínico do câncer gástrico é difícil, porque não há sintomas patognomônicos. Além disso, a doença pode cursar assintomática, inclusive na sua fase mais avançada, já metastática (11).

Quando da suspeita do diagnóstico, o paciente deve ser submetido à endoscopia digestiva alta, pela qual será realizada biópsia de lesões suspeitas e se descreverá a localização de lesões (cárdia com especial atenção à junção gastroesofágica, fundo, corpo, antro e piloro) e o grau de disseminação no órgão. Mesmo que uma lesão caracteristicamente neoplásica não seja encontrada, biópsias de alterações inespecíficas e amostras aleatórias devem ser feitas (11).

* 1. **DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

Após o diagnóstico histopatológico, a tomografia computadorizada do abdômen e do tórax, com contraste oral e venoso, deve ser realizada para definir o estadiamento e planejar o tratamento. É frequente que a doença já se apresente em estágios avançados. O tratamento é definido pela extensão da doença local, regional e à distância (estadiamento). A ressonância magnética deve ser solicitada quando seu resultado tiver potencial de alterar a conduta terapêutica inicial.

A ultrassonografia endoscópica (também conhecida por ecoendoscopia) pode auxiliar na avaliação da extensão locorregional da doença. Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a acurácia dessa técnica (12) e concluiu que ela pode ser considerada clinicamente útil para guiar o estadiamento do câncer gástrico. Entretanto, a heterogeneidade dos resultados e o baixo desempenho na avaliação de tumores superficiais (T1a *versus* T1b) e na avaliação do

5

acometimento linfonodal levaram os autores a sugerir a realização de mais estudos para que esse exame seja incorporado na rotina assistencial.

* 1. **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Além dos exames laboratoriais realizados para avaliar as condições clínicas do paciente, marcadores tumorais podem ser medidos. Elevações de CA 72-4, CA 19-9 e CEA são indicativos de doença extensa e, logo, de pior prognóstico. Porém, além de não ter sido avaliada a utilização sistemática desses exames para avaliação pré-operatória, resposta ao tratamento e seguimento em estudos de fase III, eles têm acurácia variável nos estudos diagnósticos publicados. Esses fatos limitam sua recomendação na prática clínica (13).

* 1. **ESTADIAMENTO**

O estadiamento do câncer gástrico mais aceito é o da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que está na sua 8ª edição (14). Esta classificação, assim como a União Internacional Contra o Câncer, utiliza o sistema TNM, e os critérios para o estadiamento do adenocarcinoma de estômago estão resumidos na Tabela 1.

Ressalta-se que há discussão sobre a utilização dessa classificação para a definição de tratamento e o estabelecimento do prognóstico dos casos, uma vez que as recomendações terapêuticas encontradas nos estudos se baseiam em diversas versões dela, com variações significativas.

Tabela 1 - Estadiamento do câncer gástrico conforme AJCC 8ª edição (14)

|  |
| --- |
| **Resumo da classificação clínica TNM** |
| Tx | O tumor não pode ser avaliado. | NX | Os linfonodos regionais não podemser avaliados. |
| T0 | Sem evidência de tumor primário. | N0 | Sem invasão linfáticaregional. |
| Tis | Tumor *in situ*/displasia de alto grau:tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria. | N1 | 1 a 2 linfonodos regionais acometidos. |
| T1 | O tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa (T1a) ousubmucosa (T1b). | N2 | 3 a 6 linfonodos regionais acometidos. |
| T2 | O tumor invade a muscular própria. | N3 | 7 ou mais linfonodosregionais acometidos. |
| T3 | O tumor invade a subserosa. | N3a | 7 a 15 linfonodosregionais acometidos. |
| T4 | O tumor perfura a serosa (T4a) ouinvade estruturas adjacentes (T4b). | N3b | 16 ou mais linfonodosregionais acometidos. |
| M0 Sem metástase à distância |
| M1 Metástase à distância |
| **Grupamento por estádios patológicos** |

6

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| EC 0 | Tis | N0 | M0 |
| EC IA | T1 | N0 | M0 |
| EC IB | T2 | N0 | M0 |
| T1 | N1 | M0 |
| EC IIA | T3 | N0 | M0 |
| T2 | N1 | M0 |
| T1 | N2 | M0 |
| EC IIB | T4a | N0 | M0 |
| T3 | N1 | M0 |
| T2 | N2 | M0 |
| T1 | N3a | M0 |
| EC IIIA | T4a | N1 | M0 |
| T4a | N2 | M0 |
| T3 | N2 | M0 |
| T2 | N3a | M0 |
| T4b | N0 | M0 |
| EC IIIB | T4b | N1- N2 | M0 |
| T4a | N3a | M0 |
| T3 | N3a | M0 |
| T2 | N3b | M0 |
| T1 | N3b | M0 |
| EC IIIC | T4a | N3b | M0 |
| T4b | N3a | M0 |
| T4b | N3b | M0 |
| T3 | N3b | M0 |
| EC IV | Qualquer T | Qualquer N | M1 |

1. **OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

O prognóstico do câncer de estômago varia consideravelmente com o estadiamento. O acometimento linfonodal torna o prognóstico desfavorável, mesmo nos estágios iniciais. O melhor prognóstico é associado ao câncer inicial (EC 0), que pode cursar com sobrevida global de 5 anos com o tratamento cirúrgico em até 90% dos casos (17). Por isso, o tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas deve ser instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos são alvo de estudos há décadas. Variações de técnicas cirúrgicas e radioterápicas, quimioterápicos antineoplásicos e combinações destes medicamentos, além de características populacionais diferentes, tornam difícil a comparação entre os resultados dos estudos. O tratamento mais efetivo ainda não foi estabelecido, e a decisão de como tratar deve ser definida levando em consideração a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição ou a preferência do paciente e de seu médico (18). Diversas sociedades e diretrizes nacionais e internacionais propõem um algoritmo de tomada de decisão para o tratamento do câncer de estômago (19, 20) .

* 1. **CIRURGIA**

7

O tratamento do câncer de estômago é cirúrgico sempre que exequível e o único que isoladamente pode curar o doente. Aproximadamente 85% dos pacientes com esse diagnóstico são candidatos à cirurgia e, destes, a metade pode ter o tumor ressecado e um quarto com intenção curativa. No entanto, a taxa de recidiva após a cirurgia é alta. A extensão da ressecção e da linfadenectomia e o momento da cirurgia em relação a outros tratamentos antineoplásicos devem ser definidos de acordo com a localização do tumor, o estadiamento, as condições clínicas do paciente e a experiência da equipe assistencial.

A ressecção endoscópica, desde que realizada em monobloco, com margens de segurança laterais e em profundidade, pode ser indicada como tratamento exclusivo para o adenocarcinoma gástrico bem diferenciado (classificação de Nakamura) ou intestinal (classificação de Lauren), desde que: a lesão esteja restrita à mucosa e não apresente úlcera, independentemente de sua extensão; a lesão esteja restrita à mucosa e tenha no máximo 30 mm quando apresentar úlcera; ou a lesão esteja restrita à submucosa superficial (sm1, invasão da submucosa até 300 micra), não apresente úlcera e tenha no máximo 30 mm. A Sociedade Japonesa de Câncer Gástrico define como indicação padrão de tratamento endoscópico os tumores diferenciados, sem achados de ulceração, com grau de invasão T1a e diâmetro ≤ 2 cm. Esse tipo de tratamento só deve ser realizado em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente (21-26).

O tratamento cirúrgico do câncer gástrico consiste na ressecção de pelo menos 2/3 do estômago associada à dissecção linfonodal. A cirurgia ampliada é considerada quando há necessidade de ressecção de outros órgãos ou quando a extensão da dissecção linfonodal excede a conhecida como linfadenectomia D2 (mais extensa). A margem cirúrgica de ressecção recomendada é de 2 cm para os tumores T1, de 3 cm para T2 ou mais profundos com padrão de crescimento expansivo e de 5 cm para padrão de crescimento infiltrativo. Quando essas margens podem ser obtidas com preservação da junção esofagogástrica e um segmento remanescente do estômago, a gastrectomia distal é o procedimento de escolha. Nos outros casos, deverá ser realizada gastrectomia total. Outras indicações de gastrectomia total são o acometimento e consequente ressecção do pâncreas e baço, tumores infiltrativos e, baseada em série de casos, a gastrectomia profilática em pacientes com mutação do gene CDH1 (caderina-E).

A gastrectomia videolaparoscópica é factível, principalmente para tumores iniciais (que envolvem a mucosa ou a submucosa, independentemente do acometimento linfonodal), e há dados na literatura que endossam seu uso por equipes treinadas. Uma revisão sistemática com meta-análise da Cochrane (27) demonstrou que não há diferença nos diversos desfechos avaliados (inclusive mortalidade e efeitos colaterais) quando a gastrectomia videolaparoscópica ou gastrectomia videoassistida é comparada com gastrectomia aberta para o tratamento do câncer gástrico. Porém, a qualidade dessa evidência é baixa ou muito baixa (segundo os critérios *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE), devido a

8

diversos problemas metodológicos dos estudos revisados, com a conclusão de que estudos com metodologia mais adequada devem ser realizados. Recentemente, estudos mostraram que, nos pacientes em EC I, a gastrectomia por videolaparoscopia tem morbidade menor do que a dita convencional (28-30). Um ensaio multicêntrico randomizado está em andamento e deverá trazer informações novas ou confirmar as disponíveis (31).

A literatura disponível sobre as efetividade e segurança da linfadenectomia (mais extensa

– D2 ou mais *versus* limitada – D1) é inconclusiva. Inexiste evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa, mas o grupo que mais se beneficia em análises de subgrupo é o de risco intermediário (EC II e III). Porém, as revisões sistemáticas que chegaram a tal conclusão reconhecem haver heterogeneidade nos estudos que demonstraram o benefício. Alguns estudos sugerem que há uma relação proporcional entre o número de linfonodos ressecados e a sobrevida. Esse benefício da linfadenectomia mais extensa foi observado mesmo em números elevados, como 40 linfonodos. Um ponto de corte ideal não foi definido, mas pelo menos 16 linfonodos deveriam ser ressecados para permitir um adequado estadiamento (32,33). O acréscimo de pancreatectomia distal e de esplenenectomia complementar, o pequeno número de casos por cirurgião/ano e a falta de treinamento específico parecem estar associados a aumento de mortalidade. Assim, a recomendação quanto à técnica deve se basear na experiência do especialista em identificar o paciente que mais se beneficiará, bem como em sua própria habilidade como cirurgião (34-38).

Há recomendação de esplenectomia para casos de T3 ou T4 de grande curvatura e para casos em que a linfadenectomia deve abranger os linfonodos esplênicos (39,40). Um recente estudo randomizado indica que a esplenectomia aumenta a morbidade e não melhora a sobrevida quando indicada em pacientes com câncer gástrico proximal que não invade a grande curvatura (41). Inexiste evidência de que a colocação profilática de dreno no pós-operatório de gastrectomia tenha benefício (42).

As recomendações quanto à cirurgia são apresentadas a seguir por estágio e localização do tumor no estômago (4):

EC 0 (TisN0M0) e EC IA:

A gastrectomia com linfadenectomia tem intuito curativo. Tumores nesse estágio são mais frequentemente diagnosticados em populações que, em razão da alta incidência, têm programas sistemáticos de rastreamento, como no Japão. Como mencionado acima, a ressecção endoscópica pode ser o tratamento em casos selecionados.

EC IB a IIIC:

Gastrectomia subtotal distal, se a lesão não compromete o fundo gástrico ou a junção gastroesofágica, associada à linfadenectomia;

9

Gastrectomia total, se a lesão envolve a cárdia ou o corpo difusamente, associada à linfadenectomia.

A maioria dos pacientes com ressecção completa do tumor gástrico tem alto risco de recidiva, quando o comprometimento vai além da parede (T3 ou T4) ou tem acometimento linfonodal (qualquer N). Mesmo com ressecções amplas, o risco de recidiva locorregional e sistêmica permanece alto. Por isso, tratamento pré-operatório (prévio ou dito neoadjuvante), perioperatório ou pós-operatório (adjuvante) demonstram benefício em termos de controle local e de sobrevida livre de doença. Existem estudos publicados e em andamento sobre o papel da peritoniectomia e da quimioterapia hipertérmica intraoperatória para prevenção de recidivas peritoneais.

EC IV:

A cirurgia tem como objetivo o controle de sintomas, como dor, sangramento ou obstrução. Pode haver benefício na ressecção, mesmo multivisceral, em pacientes com doença à distância. Nesses casos, a esplenectomia foi identificada como fator de risco para maior morbidade (31).

* 1. **RADIOTERAPIA**

A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia (43,44). Estudos que comparem o efeito da radioterapia isolada não estão disponíveis.

* 1. **QUIMIOTERAPIA**

A quimioterapia pode ser pré-operatória (prévia ou dita neoadjuvante), perioperatória ou pós-operatória (adjuvante), associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente.

# Estágios IB (T2N0M0 ou T1N1M0) a IV, operável:

Quimioterapia prévia e quimioterapia adjuvante (pré e pós-operatória)

Um esquema com seis ciclos de epirrubicina, cisplatina e fluorouracila infusional (ECF) demonstrou benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global (MAGIC) (45) em pacientes com diferentes graus de extensão tumoral, quando comparado a cirurgia exclusiva. Esse tratamento deve ser oferecido para pacientes cuja avaliação indique que tolerarão os efeitos adversos do esquema com três quimioterápicos e a cirurgia de ressecção. O tratamento consiste em três ciclos antes (quimioterapia prévia) e três ciclos após (quimioterapia adjuvante) a cirurgia. Nas análises de subgrupo, todos os grupos se beneficiaram. Outros estudos semelhantes demonstraram benefício com esquemas de dois ou três quimioterápicos, usados no

10

perioperatório, com uma fluoropirimidina e derivados da platina (5FU/cisplatina, ECX, EOX). A escolha dos quimioterápicos a serem utilizados deve levar em conta a experiência da instituição e a factibilidade da administração (46). Inexiste evidência de benefício de adicionar radioterapia à quimioterapia após a cirurgia nesse grupo de pacientes. Uma revisão sistemática com meta-análise da Cochrane (47) confirmou esse resultado para os diversos subgrupos estudados, sem aumento da morbimortalidade perioperatória. Uma revisão sistemática com meta-análise que comparou quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e perioperatória confirmou a importância dessa conduta (48). A quimioterapia prévia à cirurgia (dita neoadjuvante) como tratamento exclusivo não demonstrou efeito significativamente benéfico e não deve ser utilizada (49,50).

Quimioterapia adjuvante associada a radioterapia

Para os pacientes que foram operados sem quimioterapia prévia, a associação de quimioterapia e radioterapia (quimiorradioterapia) adjuvante pode ser considerada naqueles em que o exame anatomopatológico confirma tratar-se de estágio IB ou mais. O ensaio clínico randomizado que demonstrou ganho de sobrevida global (36 meses para o grupo tratado com adjuvância *versus* 27 meses para o grupo da cirurgia exclusiva) tinha apenas 31% de pacientes com tumores T1 e T2 e 16% de pacientes sem acometimento linfonodal (N0), o que limita a aplicação dos resultados para o grupo de menor risco de recidiva (51). Os dados de seguimento de 10 anos desse estudo confirmaram o impacto positivo sobre a sobrevida global (52). O efeito positivo sobre sobrevida e sobrevida livre de doença foi confirmado em revisões sistemáticas com meta-análise com diversos graus de qualidade metodológica (53-56).

Quimioterapia adjuvante

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada pela Cochrane em 2013 (57) confirmou dados anteriores do efeito benéfico da quimioterapia adjuvante quando comparada com cirurgia exclusiva (58). Tal conclusão já havia sido relatada em diversas outras revisões sistemáticas com meta-análise, porém, devido à heterogeneidade e à qualidade metodológica dos estudos, principalmente quanto ao cegamento e à randomização, todos sugeriram que novos ensaios clínicos bem desenhados fossem feitos para definir a adjuvância exclusiva com quimioterapia como uma alternativa padrão, inclusive para estágios iniciais (59-63). Nenhum esquema exclusivo de quimioterapia foi definido como mais benéfico. A tolerabilidade deve ser avaliada de acordo com o estado geral do paciente, e a maioria dos esquemas envolve fluorouracila e seus similares.

# Estágio IV inoperável:

11

Para pacientes com doença avançada, a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas em pelo menos duas revisões sistemáticas, com impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida (64,65). Havendo resposta clínica inicial, o tratamento deve ser mantido enquanto tiver benefício clínico inequívoco sem toxicidade inaceitável. Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada.

Esquemas de dois quimioterápicos, sendo um deles uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e o outro um quimioterápico derivado da platina são os recomendados. A inclusão de um terceiro quimioterápico não tem benefício claro.

No caso de recidiva, a quimioterapia com quimioterápicos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação para pacientes com bom índice de desempenho (capacidade funcional ou performance status) é indicada, apesar de nenhum estudo de fase III ter sido realizado com esse grupo de pacientes separado daquele com doença avançada já no momento do diagnóstico (66). Nesses casos, há de se avaliar a condição clínica do paciente (considerando comorbidades e complicações como perda calórica e carcinomatose peritoneal com função intestinal limitada), capacidade funcional (índice de Zubrod até 2 ou de Karnofsky 69-50, ou seja, o paciente permanece no leito menos da metade do dia), sobrevida esperada (expectativa de vida para além de 06 meses) e responsividade tumoral ao esquema da quimioterapia anterior, ficando a indicação de quimioterapia de 2ª linha pendente destes fatores. Desde que Bang YJ et al. publicaram um ensaio clínico randomizado demonstrando benefício na sobrevida global com o uso de trastuzumabe em tumores do estômago avançados que superexpressam o receptor HER2 (67), a inclusão de quimioterápicos-alvo vem sendo testada nessa situação clínica. Porém, uma revisão sistemática publicada em 2016 (68) reafirma as conclusões de revisões anteriores de que é incerto o benefício desses medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) em primeira linha na sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes. Porém, há evidências suficientes do aumento dos efeitos adversos. Os autores concluem que ensaios clínicos de qualidade metodológica mais robusta devem ser

disponibilizados e, portanto, esses antineoplásicos não é recomendado nestas Diretrizes.

É importante salientar que há diferenças de prognóstico e efetividade de tratamento em populações asiáticas e não asiáticas. Tais aspectos devem ser levados em conta na análise das evidências para tomada de decisão, sendo mister bem analisar e considerar a melhor evidência científica disponível.

1. **MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

Inexistem estudos de fase III sobre o impacto da monitorização pós-tratamento do câncer gástrico na sobrevida ou na qualidade de vida. Consultas regulares e exames complementares são adotados a critério médico, e o seguimento do paciente tratado de câncer gástrico segue

12

recomendações baseadas em opinião de especialistas.

* 1. **AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA**

A avaliação da resposta terapêutica nos tumores não ressecados deve ser feita por endoscopia digestiva alta. No caso de tratamento pré-operatório (prévio ou dito neoadjuvante) ou perioperatório, a avaliação da resposta é feita pelo exame anátomo-patológico da peça cirúrgica.

Outros exames devem ser solicitados de acordo com os sintomas apresentados antes do tratamento.

* 1. **CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO**

A radioterapia e a quimioterapia têm duração pré-definida e devem ser interrompidas no caso de sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem que indiquem progressão da doença ou na presença de efeitos adversos que comprometam a vida do paciente ou a efetividade do tratamento. O tratamento alternativo menos tóxico deve ser o proposto (69), se indicado.

1. **ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

Inexistem evidências de que exames de laboratório ou de imagem, inclusive a endoscopia, devam ser feitos regularmente para diagnóstico precoce de recidiva. Avaliação clínica regular e investigação de sinais ou sintomas devem estar disponíveis para todos os pacientes diagnosticados e tratados de câncer gástrico para os quais seria oferecido tratamento se tivessem recidiva (69,70). O paciente deve ser seguido clinicamente e solicitados exames de acordo com os sintomas apresentados. Consultas devem se dar de 3 a 6 meses no primeiro e segundo anos e, após, a cada 6 a 12 meses por um período longo de seguimento, visto que recidivas tardias podem ocorrer.

1. **REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Pacientes com diagnóstico de câncer de estômago devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e proceder ao acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos das diversas modalidades terapêuticas, eles dispõem de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando as ações de controle e

13

avaliação. Incluem-se entre essas ações: manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos; monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da conduta ou do protocolo adotado no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

Com exceção da talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo; do mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoide/linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama; do rituximabe para a quimioterapia do linfoma difuso de grandes células-B e do linfoma folicular e dos dasatinibe e nilotinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica de adultos, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo a eles codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela [(http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp](http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp)), com versão mensalmente disponibilizada.

Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do adenocarcinoma

14

de estômago são os seguintes:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.004-4 – Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado (doença metastática ou recidivada).

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

03.04.04.017-7 – Quimioterapia pré-operatória do adenocarcinoma de estômago em estádio de II até IV sem metástase (M0).

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

03.04.05.025-3 – Quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estádio de IB até IV sem metástase (M0).

NOTA: Embora nem toda incorporação tecnológica ou nova linha quimioterápica levem ao aumento de sobrevida dos doentes (quando muito, levam ao aumento da “sobrevida livre de doença”, ou seja, mantêm a doença estável), a quimioterapia paliativa da doença avançada após o uso de uma linha quimioterápica, quando justificável, é aceita como tratamento subsequente da doença metastática em consensos internacionais, dependendo das características do paciente e da doença, com a intenção de melhorar a qualidade de vida e paliar sintomas (ver em 4.3.2. Estágio IV inoperável). Conforme a Portaria SAS/MS no 821, de 09/09/2015, na falta de procedimento de quimioterapia com a linha correspondente pode-se autorizar o procedimento único existente, em caso de solicitação de 2ª linha.

1. **REFERÊNCIAS**
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 29 set 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
3. IARC. World Cancer Report. Ed. Stewart BW e Wild CP. 2014 Mortalidade INCA [Internet]. [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb>
4. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ®)–Health Professional Version [Internet]. 2017 [acesso em 01 ago 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-prevention-pdq/>
5. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Gastric Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [Internet]. 2017 [acesso em 02 ago 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq>
6. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. World J Gastrointest Oncol. 2010;2(9):342-7.

15

1. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD010623.
2. O’Connor A, McNamara D, O’Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD009322.
3. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
4. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. Chin J Cancer. 2010;29(11):923-30.
5. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011;17(46):5123- 30.
6. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele Jr. G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1993;218(5):583-92.
7. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(2):CD009944.
8. Mattar R, Alves de Andrade CR, DiFavero GM, Gama-Rodrigues JJ, Laudanna AA. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2002;57(3):89-92.
9. União Internacional Contra o Câncer (UICC ). TNM Classificação de Tumores Malignos - 2010. 7. ed. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer; 2012. Xxv, 325 p.
10. American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer.

AJCC Cancer Staging Manual. 6. ed. New York: Springer; 2002. p. 99-106.

1. Amin, M.B, *et al.* AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: UPDATE, 2017.
2. Morgan D. Early gastric cancer: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and staging [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-epidemiology-clinical- manifestations-diagnosis-and- staging?source=search\_result&search=early%20gastric%20cancer&selectedTitle=1~30#H1](https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?source=search_result&amp;search=early%20gastric%20cancer&amp;selectedTitle=1%7E30%23H1)
3. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric- cancer?source=search\_result&search=Adjuvant+and+neoadjuvant+treatment+of+gastric+ca ncer&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?source=search_result&amp;search=Adjuvant%2Band%2Bneoadjuvant%2Btreatment%2Bof%2Bgastric%2Bcancer&amp;selectedTitle=1%7E150)

16

1. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v38-v49.
2. Zilberstein B, Malheiros C, Lourenço LG, Kassab P, Jacob CE, Weston AC, et al. Consenso brasileiro sobre câncer gástrico: diretrizes para o câncer gástrico no Brasil. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2013;26(1):2-6.
3. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25(15):2107-16.
4. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, Queiros AF, Kupski C, Chaves DM, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. Endoscopy. 2009;41(11):979-87.
5. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). Ann Surg. 2016;263(1):28-35.
6. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis.

Gastrointest Endosc. 2011;73(6):1122-34.

1. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. Gastric Cancer. 2006;9(4):262-70.
2. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. Br J Surg. 2010;97(6):868-71.
3. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD011389.
4. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, Cho GS, Kim CY, Yang HK, Park DJ, Song KY, Lee SI, Ryu SY, Lee JH, Lee HJ; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). Ann Surg. 2016 Jan;263(1):28-35
5. Coimbra FJ, da Costa WL Jr, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, de Farias IC, Filho AM, Fanelli MF, Begnami MD, Soares FA. Noncurative Resection for Gastric Cancer Patients: Who Could Benefit? : Determining Prognostic Factors for Patient Selection. Ann Surg Oncol. 2016 Apr;23(4):1212-9.
6. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, Zhang C, Yang H, Zhang N, Tan F, Jiang B, Di J, Wang Z, Ji J, Su X. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. Med Oncol. 2015 Oct;32(10):241.

17

1. Haverkamp L, Brenkman HJ, Seesing MF, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ, de Steur WO, Hartgrink HH, Stoot JH, Hulsewé KW, Spillenaar Bilgen EJ, Rütter JE, Kouwenhoven EA, van Det MJ, van der Peet DL, Daams F, Draaisma WA, Broeders IA, van Stel HF, Lacle MM, Ruurda JP, van Hillegersberg R; LOGICA study group. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). BMC Cancer. 2015 Jul 29;15:556
2. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. Ann Surg. 2000;232(3):362-71.
3. Chen S, Zhao BW, Li YF, Feng XY, Sun XW, Li W, et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. PLoS One. 2012;7(11):e49424.
4. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4):CD001964.
5. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes Filho GJ, Matos D. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Cir Bras. 2008;23(6):520-30.
6. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. Am J Surg. 2009;197(2):246-51.
7. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. World J Gastroenterol. 2010;16(9):1138-49.
8. Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, Rui YY, Yang K, Wang L, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. J Am Coll Surg. 2010;210(1):100-5.
9. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. Jpn J Clin Oncol. 2002;32(9):363-4.
10. Lee KY, Noh SH, Hyung WJ, Lee JH, Lah KH, Choi SH, et al. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2001;8(5):402-6.
11. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, Nashimoto A, Ito S, Kaji M, Imamura H, Fukushima M, Fujitani K. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. Ann Surg (2017) 265:277- 83

18

1. Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(5):CD008788.
2. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(2):330-5.
3. Li LL, Xie CY, Su HF. Benefit of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(5):4957-66.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.
5. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21.
6. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD008107.
7. Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:12850.
8. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD005047.
9. Liao Y, Yang ZL, Peng JS, Xiang J, Wang JP. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(5):777-82. 51.Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al.

Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-30.

1. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, 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(19):2327-33.
2. Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta- analysis of randomized trials. Oncology. 2014;86(2):79-85.
3. Liang JW, Zheng ZC, Yu T, Wang X, Zhang JJ. Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2

19

lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol. 2014;40(12):1614- 21.

1. Soon YY, Leong CN, Tey JC, Tham IW, Lu JJ. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2014;58(4):483-96.
2. Yang Q, Wei Y, Chen YX, Zhou SW, Jiang ZM, Xie DR. Indirect comparison showed survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with d2 lymphadenectomy. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:634929.
3. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD008415.
4. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010;303(17):1729-37.
5. Oba K. Efficacy of adjuvant chemotherapy using tegafur-based regimen for curatively resected gastric cancer: update of a meta-analysis. Int J Clin Oncol. 2009;14(2):85-9.
6. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. Br J Surg. 2009;96(1):26-33.
7. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. Cancer Invest. 2008;26(3):317-25.
8. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2008;34(11):1208-16.
9. Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, Ahn JB, Roh JK, Park CH, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy of gastric cancer: scrutiny into the clinical evidence based on quality assessment of medical literature of randomized controlled trials. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;63(5):919-27.
10. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD004064.
11. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. Braz J Med Biol Res. 2006;39(4):431-40.
12. Bendell J, Yoon HH, Fidias P. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 19 jul 2017]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-locally- advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer](http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer)
13. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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(9742):687-97.

20

1. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer.

Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD011461.

1. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v50-4.
2. Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. Gastric Cancer. 2006;9(2):74-81.