

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Adenocarcinoma de Estômago

Nº 314
Janeiro/2018



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de atualização da Diretriz Diagnóstica e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 58ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O PCDT segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 58ª Reunião do plenário, realizada nos dias 02 e 03 de Agosto de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

Foi recebida apenas 01 manifestação na Consulta Pública nº 42/2017 sobre a DDT do Adenocarcinoma de Estômago. A contribuição respondeu “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?”. A contribuição encaminhada segue relatada abaixo com respectivos comentários do Grupo Elaborador:



| | Contribuição | Resposta |
|---|--|---|
| 1 | <p>Em contribuição à Consulta pública nº42, publicada no DOU 16/08/2017, que visa atualizar as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de estômago, gostaríamos de sugerir que o trecho extraído da referência 61 (Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD011461), item 4.3.2 - Estágio IV inoperável, mencione que a revisão se refere a dados de primeira linha de tratamento de câncer gástrico avançado, de acordo com a população estudada, evitando um possível entendimento inapropriado de que a evidência referenciada é válida para qualquer linha de tratamento. Para tanto, sugerimos um exemplo de texto, como segue: “ (...) A revisão sistemática de terapia alvo em primeira linha de câncer gástrico avançado publicada em 2016 (61) reafirma as conclusões de revisões anteriores de que é incerto o benefício destes medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) na sobrevida ou qualidade de vida destes pacientes. Porém, há evidências suficientes quanto ao aumento dos efeitos colaterais. Os autores concluem que ensaios clínicos em primeira linha de câncer gástrico avançado de qualidade metodológica mais robusta devem ser disponibilizados e, portanto, este uso não sendo recomendado nesta diretriz (...)”Referência 61. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD011461)</p> | <p>Incluído no texto o seguinte trecho:</p> <p>“(..) Porém, revisão sistemática publicada em 2016 (61) reafirma as conclusões de revisões anteriores de que é incerto o benefício destes medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) em primeira linha na sobrevida ou qualidade de vida destes pacientes. Porém, há evidências suficientes quanto ao aumento dos efeitos colaterais.”</p> |

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/10/2017 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) do Adenocarcinoma de Estômago. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 296/2017. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 3, DE 15 DE JANEIRO DE 2018

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - Substituta e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o adenocarcinoma de estômago no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 296/2017 e o Relatório de Recomendação nº 314 - Agosto de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Adenocarcinoma de Estômago.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral do adenocarcinoma de estômago, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-ediretrizes>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do adenocarcinoma de estômago.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.



Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 505/SAS/MS, de 06 de maio de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 86, de 07 de maio de 2013, seção 1, página 88.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO

Secretária de Atenção à Saúde
Substituta

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos
Estratégicos



DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de estômago, excetuando-se o de pele (não melanoma), é o quinto câncer mais frequente, sendo nos homens o terceiro mais frequente 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 sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2).

Como pode ser visto na tabela 1, o Paraná é o estado brasileiro com estimativa de maior incidência deste câncer entre 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).

| Estado | Taxa Bruta de incidência por 100 mil habitantes | |
|------------------|---|----------|
| | 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 |
| R G 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 |
| M G 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 |
| R G 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 (Fonte: INCA, 2015)

Entre os homens, o câncer de estômago era o câncer de maior mortalidade até a década de 70, 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 (3), caiu para o terceiro lugar, com uma taxa de 6,90. Entre as mulheres nunca foi uma das principais causas de morte por câncer, em 2014 a taxa de mortalidade era de 2,09 por 100.000 mulheres.

Apesar de a 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, pólipos adenomatosos do estômago e gastrite hipertrófica gigante 5) história pessoal ou familiar de algumas condições hereditárias, como o próprio câncer gástrico e a polipose adenomatosa familiar (4-6).

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 (7). 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 exposição ao *Helicobacter pylori*. No entanto, em revisão sistemática da Cochrane de 2013 (8), na qual buscou-se ensaios clínicos que demonstrassem o benefício de seguir pacientes com estas lesões precursoras mediante endoscopia digestiva alta ou nível



sérico de pepsinogênio, não foram encontrados estudos com este delineamento, apenas estudos observacionais. Por isto, estes métodos de rastreamento não têm ainda indicação confirmada.

O tipo histológico mais comum do câncer gástrico, é o adenocarcinoma., que corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago. A presente recomendação se restringirá a este tumor, nela o termo câncer gástrico utilizado como seu sinônimo de adenocarcinoma gástrico. No estômago, linfomas, sarcomas e tumores de outros padrões histológicos têm potenciais evolutivos e tratamentos diferentes (5).

O adenocarcinoma do estômago pode ser subdividido em dois tipos: o difuso de Lauren e o tipo 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 apresenta-se como 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 metástases. 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 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 da porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (9-11).

A identificação de fatores de risco, 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.



2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C16.0 Neoplasia maligna da cárdia (esôfago e estômago, junção cardio-esofágica, 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);
- 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)

3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

3.1 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 vômito) 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 com metástases (12).

Quando da suspeita do diagnóstico, o paciente deve ser submetido à endoscopia digestiva alta, na qual será realizado 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 coletadas (12).



3.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Após o diagnóstico histológico, 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 por extensão da doença na apresentação. 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 metanálise avaliou a acurácia desta técnica (13) e concluiu que este exame pode ser considerado clinicamente útil para guiar o estadiamento do câncer gástrico. Entretanto, a heterogeneidade dos resultados e o baixo desempenho na avaliação de tumores superficiais (T1a vs. T1b) e na avaliação do comprometimento linfonodal levaram os autores a sugerir que mais estudos devem ser realizados para que este exame seja obrigatoriamente incorporado na rotina assistencial.

3.3 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 destes exames para avaliação pré-operatória, resposta ao tratamento e seguimento em estudos de fase III, eles têm acurácia variável nos estudos diagnósticos publicados. Estes fatos limitam sua recomendação mandatória na prática clínica (14).

3.4 ESTADIAMENTO.

O estadiamento do câncer gástrico mais aceito é o *da American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, e a classificação TNM mais utilizada é a da UICC, traduzida pelo INCA/Ministério da Saúde (15,16). A 8ª edição de 2017 da AJCC ainda não está traduzida (17).

Ressalta-se que há discussão sobre a utilização desta classificação para a definição de tratamento e o estabelecimento do prognóstico dos casos, uma vez que



as recomendações terapêuticas encontradas nos estudos baseiam-se em diversas versões dela, com variações significativas, como ocorreu entre a 6ª edição, de 2002 (16,17) e que se resume a seguir:

| Resumo da classificação clínica TNM (14) | | | |
|---|--|-----|--|
| Tx | O tumor não pode ser avaliado. | NX | Os linfonodos regionais não podem ser avaliados. |
| T0 | Sem evidência de tumor primário | N0 | Sem invasão linfática regional. |
| 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) ou submucosa (T1b). | N2 | 3 a 6 linfonodos regionais acometidos. |
| T2 | O tumor invade a muscular própria. | N3 | 7 ou mais linfonodos regionais acometidos. |
| T3 | O tumor invade a subserosa. | N3a | 7 a 15 linfonodos regionais acometidos. |
| T4 | O tumor perfura a serosa (T4a) ou invade estruturas adjacentes (T4b). | N3b | 16 ou mais linfonodos regionais acometidos. |

M0 Sem metástase à distância

M1 Metástase à distância

| Grupamento por estádios clínicos (EC) (14) | | | |
|---|------------|------------|----|
| EC 0 | Tis | N0 | M0 |
| EC IA | T1 | N0 | M0 |
| EC IB | T2 | N0 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| EC IIA | T3 | N0 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| EC IIB | T4a | N0 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T1 | N3 | M0 |
| EC IIIA | T4a | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T2 | N3 | M0 |
| EC IIIB | T4b | N0, N1 | M0 |
| | T4a | N2 | M0 |
| | T3 | N3 | M0 |
| EC IIIC | T4a | N3 | M0 |
| | T4b | N2, N3 | M0 |
| EC IV | Qualquer T | Qualquer N | M1 |



4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O prognóstico do câncer de estômago varia grandemente com o estadiamento. O acometimento linfonodal torna o prognóstico desfavorável, mesmo nos estágios iniciais. O melhor prognóstico é associado ao câncer inicial (EC0) que, com tratamento cirúrgico, pode ser curado em até 90% dos casos avaliados em 5 anos (18). 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 será instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos são alvo de estudos há décadas. Variações de técnicas cirúrgicas e radioterápicas, agentes quimioterápicos e combinações desses agentes, 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-se em consideração a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição ou a preferência do paciente e de seu médico (19).

Diversas sociedades e diretrizes nacionais e internacionais propõe um algoritmo de tomada de decisão para o tratamento do câncer de estômago (Anexo 1) (20, 64).

4.1 CIRURGIA

O tratamento do câncer de estômago é cirúrgico sempre que exequível e, até este momento, o único que isoladamente tem intenção curativa. Aproximadamente 85% dos pacientes com este diagnóstico serão candidatos a cirurgia e, destes a metade poderá ser ressecada e um quarto será 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 oncológicos 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 profunda, 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



úlceras, 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. Este tipo de tratamento só deve ser realizado em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente (21-25).

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

A gastrectomia videolaparoscópica principalmente para tumores iniciais (que envolvem a mucosa ou a submucosa, independentemente do comprometimento linfonodal) é factível e há dados na literatura que endossam seu uso por equipes treinadas. Uma revisão sistemática com metanálise da Cochrane (26), demonstrou que não há diferença nos diversos desfechos avaliados (inclusive mortalidade e efeitos colaterais) quando gastrectomia videolaparoscópica ou gastrectomia videoassistida é comparada com gastrectomia aberta para o tratamento do câncer gástrico. Porém, a qualidade desta evidência é baixa ou muito baixa (segundo os critérios GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), devido a diversos problemas metodológicos dos estudos revisados, sendo a sua conclusão de que estudos com metodologia mais adequada devem ser realizados. Recentemente estudos mostraram que nos pacientes em ECI a gastrectomia por videolaparoscopia



tem morbidade menor do que a convencional (66-68). Ensaio multicêntrico randomizado está em andamento e deverá trazer informações novas ou confirmar as disponíveis (69).

A literatura disponível em relação à 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 são os 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. Este benefício da linfadenectomia mais extensa foi observado, mesmo em números elevados como 40 linfonodos. Um ponto de corte ideal não foi definido, porém, pelo menos 15 linfonodos deveriam ser ressecados para permitir adequado estadiamento (27,28). O acréscimo de pancreatemia distal e de esplenectomia 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 (29-33).

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 (34,35). 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. (65)

Não há evidência de que colocação profilática de dreno no pós-operatório de gastrectomia tenha benefício (36).

As recomendações quanto à cirurgia a seguir são apresentadas por estágio e localização do tumor no estômago (5):



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 de sua 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;

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 recidivas locorregional e sistêmica permanece alto. Por isso, tratamentos pré-operatórios (prévio ou neoadjuvante), perioperatório ou adjuvante demonstram benefício no controle local e na sobrevida livre de doença. Existem estudos publicados e em andamento sobre o papel da peritoniectomia e da quimioterapia hipertérmica intra-operatória para prevenção de recidivas peritoniais.

EC IV:

A cirurgia, neste caso, 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. Nestes casos, a esplenectomia foi identificada como fator de risco para maior morbidade (67).

4.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia (37).

Estudos comparando o efeito isolado da radioterapia não estão disponíveis.



4.3 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia pode ser perioperatória ou adjuvante, associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente.

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

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

Esquema que inclui 6 ciclos de epirrubicina, cisplatina e fluorouracila infusional (ECF) demonstrou benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global (MAGIC) em pacientes com diversos graus de comprometimento quando comparado com cirurgia exclusiva. Esse tratamento deve ser oferecido para pacientes cuja avaliação indique que tolerarão os efeitos colaterais do esquema com três fármacos e a cirurgia de ressecção. O tratamento consiste em 3 ciclos antes (quimioterapia prévia) e 3 ciclos após (quimioterapia adjuvante) à cirurgia. Nas análises de subgrupo, todos os grupos se beneficiaram. Outros estudos semelhantes demonstraram benefício com esquemas de 2 ou 3 fármacos, perioperatório, com uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e fármacos derivados da platina (5FU/cisplatina, ECX, EOX). A escolha dos fármacos a serem utilizados deve levar em conta a experiência da instituição e a factibilidade da administração (39). Não há evidência de benefício de adicionar radioterapia à quimioterapia após a cirurgia neste grupo de pacientes. Revisão sistemática com metanálise da Cochrane (40) confirmou este resultado para os diversos subgrupos estudados sem aumentar morbimortalidade perioperatória. Revisão sistemática com metanálise que comparou quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e perioperatória confirmou a importância desta estratégia (41).

A quimioterapia prévia à cirurgia (neoadjuvante) como tratamento exclusivo não demonstrou efeito significativamente benéfico e não deve ser utilizada (55,56).

Quimioterapia adjuvante associada à radioterapia

Para os pacientes que foram à cirurgia sem quimioterapia prévia, a associação de quimioterapia e radioterapia (quimiorradioterapia) adjuvante pode ser considerada nos pacientes em que o exame anatomopatológico confirma tratar-se de estágio IB ou



mais. O ensaio clínico randomizado que demonstrou ganho de sobrevida global (36 *versus* 27 meses para o grupo tratado com adjuvância *versus* cirurgia exclusiva) tinha apenas 31% de pacientes com tumores T1 e T2 e 16% de pacientes sem envolvimento linfonodal (N0), o que limita a aplicação dos resultados para o grupo de menor risco de recidiva (42). Esse ensaio teve seus dados de seguimento de 10 anos confirmando o impacto positivo sobre a sobrevida global (43). O efeito positivo sobre sobrevida e sobrevida livre de doença foi confirmado em revisão sistemática com metanálises com diversos graus de qualidade metodológica (44-47).

Quimioterapia adjuvante

Uma revisão sistemática com metanálise, publicada pela Cochrane em 2013 (48), confirmou dados anteriores do efeito benéfico da quimioterapia adjuvante quando comparada com cirurgia exclusiva (49). Tal conclusão já havia sido relatada em diversas outras revisões sistemáticas com metanálises, 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 deveriam ser feitos para definir a adjuvância exclusiva com quimioterapia como uma alternativa padrão, inclusive para estágios iniciais (50-54). 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.

4.3.2. Estágio IV inoperável:

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 (57,58). Havendo resposta clínica inicial, o tratamento deve ser suspenso caso o paciente apresente progressão da doença ou intolerância ao tratamento.

Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada.



Esquemas de 2 fármacos com uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e fármacos derivados da platina são os recomendados. A inclusão de um terceiro fármaco neste quadro não tem benefício claro.

No caso de recidiva, a quimioterapia com medicamentos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação para pacientes com bom *performance status* é indicada, apesar de nenhum estudo de fase III ter sido realizado com esse grupo de pacientes separados dos com doença avançada já ao diagnóstico (59).

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 (60), a inclusão de terapia alvo vem sendo testada nesta situação clínica. Porém, revisão sistemática publicada em 2016 (61) reafirma as conclusões de revisões anteriores de que é incerto o benefício destes medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) na sobrevida ou qualidade de vida destes pacientes. Porém, há evidências suficientes quanto ao aumento dos efeitos colaterais. Os autores concluem que ensaios clínicos de qualidade metodológica mais robusta devem ser disponibilizados e, portanto, este uso não sendo recomendado nesta diretriz.

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 e recomenda-se o uso da melhor evidência científica disponível.

5 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Inexistem estudos de fase III definindo o impacto em relação à sobrevida ou à qualidade de vida na monitorização pós-tratamento do câncer gástrico. A critério médico, consultas regulares e exames complementares são instituídos, e o seguimento do paciente com câncer gástrico segue recomendações baseadas em opinião de especialistas.



5.1 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 neoadjuvante) ou perioperatório, a avaliação da resposta é feita por exame anatomopatológico da peça cirúrgica.

O paciente deve ser seguido clinicamente e de acordo com os sintomas apresentados. Devem ser solicitados exames 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.

5.2 CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO

A radioterapia ou quimioterapia têm duração específica e devem ser interrompidas no caso de sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem que indiquem progressão da doença ou na presença de efeitos colaterais que comprometam a efetividade do tratamento. Nessa última situação, o tratamento alternativo menos tóxico deve ser o proposto (62), se indicado.

6 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexistem evidências de que exames de laboratório ou de imagem, inclusive endoscopia, devam ser feitos regularmente para diagnóstico precoce de recidiva. Avaliação clínica regular e investigação de sinais ou sintomas devem ser disponíveis para todos os pacientes diagnosticados e tratados de câncer gástrico para os quais seria oferecido tratamento se tivessem uma recidiva (62,63).

7 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 realizar seu 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 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 a segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, existência e observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

Excetuando-se a 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 aguda cromossoma Philadelphia positivo e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, 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 de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes 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 da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do adenocarcinoma 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 estágio de II até IV sem metástase (M0).

- Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto 03.04.05.025-3 – quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de IB até IV sem metástase (M0).



8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
3. Mortalidade INCA. - <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb> acesso em 14/05/2017
4. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ®) [Internet]. [atualizado em 10 mar. 2017; acessado em 14/05/2017] Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/gastric/HealthProfessional/>
5. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Gastric Cancer Treatment (PDQ®) [Internet]. [atualizado em 02 fev. 2017; acessado em 14/05/2017] Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional>
6. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. World J Gastrointest Oncol. 2010 Sep 15;2(9):342-7.
7. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD010623).
8. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD009322)
9. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet]. [atualizado em 10 mar. 2017; acessado em 14/05/2017] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
10. 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 Nov;29(11):923-30.
11. 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 Dec 14;17(46):5123-30.



12. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):583-92.
13. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD009944.)
14. 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 May-Jun;57(3):89-92.
15. UICC - União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos - 2010. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. Xxv, 325p. (7ª Edição).
16. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 99-106.
17. *AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: UPDATE, 2017*
18. Morgan D. Early gastric cancer: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and staging [Internet]. [atualizado em 26 jan. 2017; acessado em 14/05/2017] 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
19. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer [Internet]: [atualizado em 20 jul 2017; acessado em 14/05/2017]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?source=search_result&search=Adjuvant+and+neoadjuvant+treatment+of+gastric+cancer&selectedTitle=1~150
20. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl_5): v38-v49. , Associação Brasileira de Câncer Gástrico - ZILBERSTEIN, Bruno et al. Consenso brasileiro sobre câncer



- gástrico: diretrizes para o câncer gástrico no Brasil. ABCD, arq. bras. cir. dig. [online]. 2013, vol.26, n.1, pp.2-6. NCCN - acessado em 05/2017).
21. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):2107-16.
 22. 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 Nov;41(11):979-87.
 23. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jun;73(6):1122-34.
 24. 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.
 25. 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 Jun;97(6):868-71.
 26. Best LMJ, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011389.)
 27. J 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 Sep;232(3):362-71.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes Filho Gde J, Matos D. I. 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 Nov-Dec;23(6):520-30.



31. 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 Feb;197(2):246-51.
32. 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 Mar 7;16(9):1138-49.
33. 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 Jan;210(1):100-5.
34. 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 Sep;32(9):363-4.
35. 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 Jun;8(5):402-6.
36. Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD008788)
37. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, Kalnicki S, Guha C. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jun 1;86(2):330-5. e Li LL, Xie CY, Su HF. Benefit of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 May;35(5):4957-66.)
38. 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 Jul;355(1):11-20.
39. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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 May 1;29(13):1715-21.
40. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Jensen K; GE Adenocarcinoma Meta-analysis Group. Perioperative



- chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD008107)
41. 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 Aug 5;5:12850.)
 42. 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 Sep;345(10):725-30.
 43. 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 Jul 1;30(19):2327-33.
 44. Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, Leichman LP, Du KL. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85.;
 45. Liang JW, Zheng ZC, Yu T, Wang X, Zhang JJ. Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1614-21;
 46. 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 Aug;58(4):483-96;
 47. 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.
 48. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD008415)



49. 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 May 5;303(17):1729-37.
50. 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 Apr;14(2):85-9.
51. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009 Jan;96(1):26-33.
52. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest*. 2008 Apr-May;26(3):317-25.
53. 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 Nov;34(11):1208-16.
54. Jeung HC, Rha SY 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 Apr;63(5):919-27.
55. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr;18(2):CD005047.
56. 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 May;28(5):777-82).
57. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004064.
58. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Apr;39(4):431-40.
59. Bendell J, Yoon HH, Fidas P. Chemotherapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer [Internet]. [atualizado em 13 jul 2017;



acessado em 19/07/2017]. Disponível em:

<http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer>

60. 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, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
61. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD011461)
62. 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 May;21 Suppl 5:v50-4.
63. 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.
64. Kodera Y, Sano T Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.4) *Gastric Cancer*. 2017, 20:1-19;
65. 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.
66. 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
67. 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.



68. 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.
69. 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



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SIGTAP) e a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o DDT Adenocarcinoma de estômago, conforme Portaria SAS/MS nº 505, de 6 de maio de 2013.

- Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do adenocarcinoma 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 / citorrredutora) – adulto 03.04.04.017-7 – Quimioterapia pré-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de II até IV sem metástase (M0).

- * Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto 03.04.05.025-3 – quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de IB até IV sem metástase (M0).



B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. Os consultores especialistas também não apontaram para a necessidade de incorporação de tecnologias na DDT.

Sendo assim, foi estabelecido que a diretriz destina-se a pacientes com adenocarcinoma de estômago, ambos os sexos e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca da DDT vigente.

C) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

A fim de guiar a revisão da DDT vigente foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pelas seguintes perguntas PICO (quadros 1 e 3):

Quadro 1: Pergunta PICO 1

| | |
|------------------|--|
| População | Pacientes com diagnóstico de câncer gástrico |
| Intervenção | Tratamento medicamentoso e cirúrgico |
| Comparação | Sem restrição |
| Desfechos | Segurança e eficácia |
| Tipos de estudos | Revisões sistemáticas (RS) e metanálises |

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas para responder a PICO 1:

Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e metanálises

| Base | Estratégia | Localizados | Selecionados |
|--|--|-------------|---|
| Medline (via PubMed) Data da busca: 14/07/2016 | ("Stomach Neoplasms"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2012/11/01, Humans, English, Portuguese, Spanish | 168 | Selecionados para leitura na íntegra: 101 Motivo das exclusões: - duplicados: 10 - pôster, carta, opiniões de especialistas, retirado da revista: 6 - não eram revisões sistemáticas: 23 |



| | | | |
|------------------|---|-----|--|
| | | | - não responderam a pergunta PICO: 22 - não disponível: 5 |
| Embase | 'stomach tumor'/exp OR 'stomach cancer'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-11-2012]/sd | 108 | Selecionados para leitura na íntegra: 20 Motivo das exclusões: - duplicados: 40 - não eram revisões sistemáticas: 10 - não responderam a pergunta PICO: 31 - pôster, conferências ou opiniões de especialistas: 6 - artigo retirado de periódico: 1 |
| Cochrane Library | stomach cancer:ti,ab,kw Publication Year from 2012 to 2016 (Word variations have been searched) | 28 | Selecionados: 9 Motivo das exclusões: - não responderam a PICO: 21 |

Quadro 3: Pergunta PICO 2

| | |
|------------------|--|
| População | Pacientes com diagnóstico de câncer gástrico |
| Intervenção | Radioterapia |
| Comparação | Sem restrição |
| Desfechos | Eficácia |
| Tipos de estudos | RS e metanálises |

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas para responder a PICO 2:

Quadro 4: Buscas sobre radioterapia - revisões sistemáticas e metanálises

| Base | Estratégia | Localizados | Selecionados |
|---|--|-------------|--|
| Medline (via PubMed) Data da busca: 14/07/2016 | "Stomach Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2012/11/01, Humans, English, Portuguese, Spanish | 9 | Selecionados para leitura na íntegra: 4 Motivo das exclusões: - duplicados: 4 - não responderam a pergunta PICO: 1 |
| Embase | 'stomach cancer'/exp/mj OR 'stomach tumor'/exp/mj AND 'radiotherapy'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR | 19 | Selecionados para leitura na íntegra: 6 Motivo das exclusões: - duplicados: 12 - não era revisão sistemática: 1 |



| | | | |
|--|--|--|--|
| | [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-11- 2012]/sd | | |
|--|--|--|--|

A fim de guiar a revisão da DDT vigente foram realizadas buscas na literatura sobre diagnóstico e fatores de risco (Quadro 4):

Quadro 4: Busca por diagnóstico

| Base | Estratégia | Localizados | Selecionados |
|--|---|-------------|---|
| Medline (via PubMed) Data da busca: 02/09/2016 | ("Stomach Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/etiology"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/genetics"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/radiography"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/ultrasonography"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic | 233 | Selecionados para leitura na íntegra: 23 Motivo das exclusões: - duplicados: 3 - não responderam a pergunta PICO: 207 |

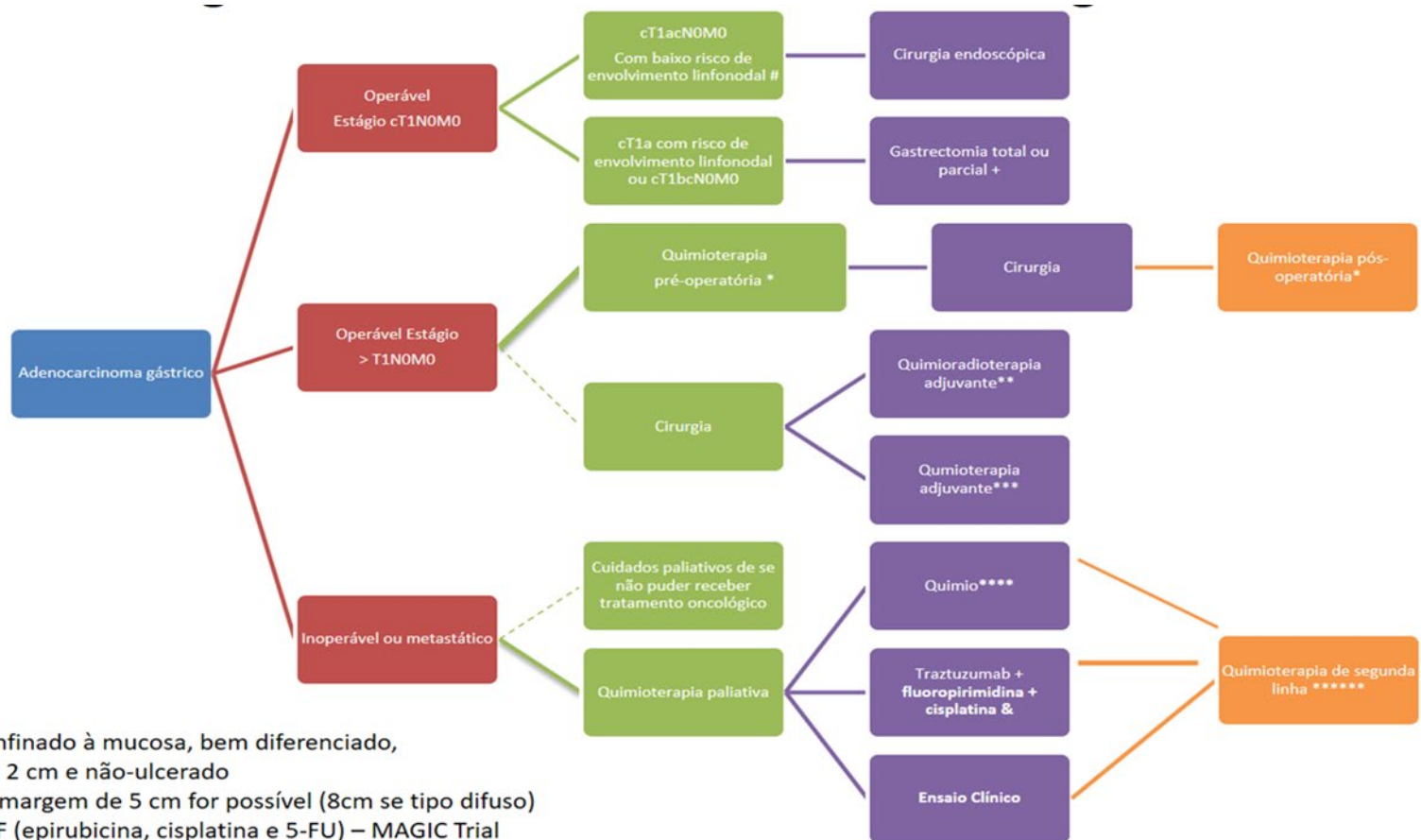
Em buscas nas bases de dados foram encontradas 565 referências, após leitura de 166 e exclusão das referências duplicadas entre as buscas, foram incluídos 16 artigos para atualização da DDT.

Foram também utilizados como referência a base de dados *UpToDate*, *guidelines* e referências de conhecimento dos autores, totalizando 27 referências incluídas. Da versão anterior do PCDT, 28 referências foram mantidas e as demais excluídas e/ou atualizadas.



ANEXO 1

ALGORITMO DE TRATAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO



confinado à mucosa, bem diferenciado, <= 2 cm e não-ulcerado

+ se margem de 5 cm for possível (8cm se tipo difuso)

* ECF (epirubicina, cisplatina e 5-FU) – MAGIC Trial

** fluoropirimidina

*** CAPOX (capecitabina e oxaliplatina) – CLASSIC Trial

**** baseada em platina + fluoropirimidina (2 ou três drogas)

***** baseada em platina, fluoropirimidina ou taxano (1,2 ou três drogas dependendo do estado de desempenho e esquemas utilizados anteriormente)

& A associação do Trastuzumab não é recomendada de rotina visto o nível da evidência

Adaptado de Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (suppl_5): v38-v49 (20).