



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Ensino  
Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica**

**GABRIEL PIRES GASTIM**

**ATUALIZAÇÃO EM CÂNCER DE ESTÔMAGO:  
COMPOSIÇÃO DE CAPÍTULO DE LIVRO**

**Rio de Janeiro  
2024**

**GABRIEL PIRES GASTIM**

**ATUALIZAÇÃO EM CÂNCER DE ESTÔMAGO:  
COMPOSIÇÃO DE CAPÍTULO DE LIVRO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Cirurgia Oncológica.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Cesar de Araújo Santos

Revisão: Prof<sup>a</sup> Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

---

Valadão, Marcus; Cesar, Daniel; Gonçalves, Rinaldo; Linhares, Eduardo; Araujo, Rodrigo Otavio; Sabino, Flávio (eds.).

Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal/Valadão, Marcus; Cesar, Daniel; Gonçalves, Rinaldo; Linhares, Eduardo; Araujo, Rodrigo Otavio; Sabino, Flávio - Rio de Janeiro: DOC, 2021.

ISBN 978-65-87679-50-1 (volume digital)

1. Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal. I. Valadão, Marcus (ed.); II. Cesar, Daniel (ed.); Gonçalves, Rinaldo (ed.); Linhares, Eduardo (ed.); Araujo, Rodrigo Otavio (ed.); Sabino, Flávio (ed.).

CDD-616-006

---

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa do autor. Direitos reservados ao autor.

**GABRIEL PIRES GASTIM**

**Atualização em câncer de estômago: composição de capítulo de livro**

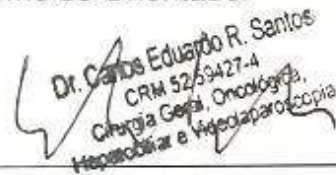
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica.

Aprovado em: 26 de março de 2021.

Banca examinadora:

  
Daniel Cesar  
Médico  
CRM: 52.85620-7

Nome do Orientador

  
Dr. Carlos Eduardo R. Santos  
CRM 52/53427-4  
Cirurgia Geral, Oncologia,  
Hepatobiliar e Videolaparoscopia

Nome do Avaliador

  
Dr. Mauro Monteiro  
CRM 52.44235-7

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2024

## RESUMO

GASTIM, Gabriel Pires. **Atualização em câncer de estômago**: composição de capítulo de livro. Trabalho de Conclusão de Curso. (Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A incidência do câncer de estômago, configura-se como a quarta causa de câncer mais comum em homens e a sexta entre mulheres, em ambos excetuando tumores de pele não melanoma. O tipo histopatológico mais comum do câncer gástrico é o adenocarcinoma, que corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago, podendo ser subdividido em dois tipos: o difuso de Lauren e o intestinal. A diminuição da incidência do câncer de estômago tem sido observada em vários países, inclusive no Brasil, e pode ser explicada por reduções nas taxas de prevalência dos fatores de risco.

Palavras-chave: câncer de estômago; epidemiologia; patogenia; manifestações clínicas; estadiamento; tratamento; seguimento.

## ABSTRACT

GASTIM, Gabriel Pires. **Update on gastric cancer**: book chapter composition. Final paper. (Medical Residency in Oncology Surgery) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

The incidence of stomach cancer is the fourth most common cause of cancer in men and the sixth among women, both except for non-melanoma skin tumors. The most common histopathological type of gastric cancer is adenocarcinoma, which corresponds to more than 90% of cases of malignant neoplasm of the stomach, and can be subdivided into two types: Lauren's diffuse and intestinal. The decrease in the incidence of stomach cancer has been observed in several countries, including Brazil, and can be explained by reductions in the prevalence rates of risk factors.

Keywords: gastric cancer; clinical manifestations; estadiamento; treatment; follow-up.



Marcus Valadão  
Daniel Cesar  
Rinaldo Gonçalves  
Eduardo Linhares  
Rodrigo Otavio Araujo  
Flávio Sabino

# TRATADO DE **CIRURGIA ONCOLÓGICA** GASTROINTESTINAL

Apoio:

INSTITUTO  
 ONCOCLINICAS



SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
CIRURGIA ONCOLÓGICA

**DOC**

**Marcus Valadão**  
**Daniel Cesar**  
**Rinaldo Gonçalves**  
**Eduardo Linhares**  
**Rodrigo Otavio Araujo**  
**Flávio Sabino**

TRATADO DE  
**CIRURGIA**  
**ONCOLÓGICA**  
GASTROINTESTINAL

Apoio:

INSTITUTO  
 ONC@CLÍNICAS

 SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
CIRURGIA ONCOLÓGICA

**DOC**





RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878  
SP (11) 97269-9516  
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

**Renato Gregório**

Gerente geral

**Sâmya Nascimento**

Gerentes editoriais

**Marcello Manes e Thamires Cardoso**

Gerente de novos negócios

**Thaís Novais**

Projetos Especiais

**Bruno Aires**

Marketing

**Thamires Cerqueira**

Coordenador médico

**Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)**

Coordenadora de Pró-DOC

**Alice Selles**

Revisora

**Camila Morais**

Designers gráficos

**Douglas Almeida, Ivo Nunes e Tatiana Gladulich**

Gerentes de relacionamento

**Fabiana Costa, Karina Maganhini e Thiago Garcia**

Assistentes comerciais

**Heryka Nascimento e Jessica Oliveira**

Produção gráfica

**Abraão Araújo e Viviane Telles**

Assistente Administrativo

**Sabrina Silva**

---

Valadão, Marcus; Cesar, Daniel; Gonçalves, Rinaldo; Linhares, Eduardo; Araujo, Rodrigo Otavio; Sabino, Flávio (eds.).

Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal/Valadão, Marcus; Cesar, Daniel; Gonçalves, Rinaldo; Linhares, Eduardo; Araujo, Rodrigo Otavio; Sabino, Flávio - Rio de Janeiro: DOC, 2021.

ISBN 978-65-87679-50-1 (volume digital)

1. Tratado de Cirurgia Oncológica Gastrointestinal. I. Valadão, Marcus (ed.); II. Cesar, Daniel (ed.); Gonçalves, Rinaldo (ed.); Linhares, Eduardo (ed.); Araujo, Rodrigo Otavio (ed.); Sabino, Flávio (ed.).

CDD-616-006

---

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa do autor. Direitos reservados ao autor.

## 1. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer gástrico (CG) é a terceira principal causa de morte por câncer em ambos os sexos e a quinta neoplasia maligna mais comum em todo o mundo<sup>1</sup>. Possui distribuição global heterogênea, sendo mais incidente no leste asiático, no leste europeu e na América do Sul<sup>1</sup>. No Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, estima-se, para o triênio 2020-2022, que o câncer gástrico ocupará o quarto lugar em incidência no sexo masculino e o sétimo lugar no sexo feminino, sendo a terceira causa de morte por câncer em nosso país<sup>2</sup>.

Os principais fatores socioambientais associados à doença são a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* – considerado o principal fator de risco –, o excesso de peso, o consumo de alimentos preservados no sal, a baixa ingestão de frutas e vegetais, o tabagismo e o etilismo<sup>3</sup>. Além deles, estima-se que 10% dos cânceres gástricos em todo o mundo estejam associados à infecção pelo vírus do Epstein-Barr (EBV), os quais apresentam características clínico-patológicas distintas, tais como predominância no sexo masculino, localização preferencial na cárdia, infiltração linfocítica, baixa frequência de metástase linfonodal e bom prognóstico oncológico<sup>4</sup>.

Embora a maioria dos cânceres gástricos seja esporádica e associada aos fatores de risco citados, cerca de 1% a 3% são de caráter hereditário. Eles são divididos em três síndromes: câncer gástrico difuso hereditário, adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago e câncer gástrico familiar intestinal. Até o momento, apenas o câncer gástrico difuso hereditário pode ser geneticamente identificado pela presença de mutações da linhagem germinativa no gene CDH1, que codifica a proteína E-caderina<sup>5</sup>.

### 1.1. Patologia

Aproximadamente 95% de todas as neoplasias gástricas malignas são adenocarcinomas. Juntos, linfoma, GIST, TNE (carcinoide) e carcinoma adenoescamoso respondem pelos 5% restantes. Vale ressaltar que o estômago é o sítio mais comum dos linfomas do trato gastrointestinal, e a diferenciação entre adenocarcinoma e linfoma é essencial, pois estadiamento, tratamento e prognóstico são distintos.

## 1.2. Classificação macroscópica

O CG é dividido em precoce (superficial) ou avançado, de acordo com a profundidade de invasão do tumor na parede do estômago. O tumor precoce é definido como aquele que infiltra, no máximo, até a camada submucosa (T1), independentemente da presença ou não de metástases linfonodais. Já o carcinoma avançado é aquele que infiltra a partir da camada muscular própria, ou seja, um tumor  $\geq$  T2.

A classificação do CG avançado proposta por Borrmann<sup>6</sup>, em 1926, agrupa-o em quatro tipos de acordo com o aspecto macroscópico e é amplamente utilizada por cirurgiões, patologistas e endoscopistas em todo o mundo. O tipo I representa uma lesão vegetante ou polipoide; o tipo II caracteriza uma lesão ulcerada; o tipo III, úlcero-infiltrante, e o tipo IV, um tumor infiltrativo. A lesão que não se enquadra em nenhum dos tipos acima pode ser denominada tipo V. O CG infiltrativo, que ocupa todo o estômago, é denominado *linitis plastica*.

A classificação macroscópica do CG precoce foi formulada em 1962, pela Sociedade Japonesa de Endoscopia, de acordo com os achados endoscópicos das lesões, sendo denominada tipo zero e apresentando cinco subtipos: tipo I ou polipoide, tipo II ou superficial (IIa: elevado, IIb: plano ou IIc: deprimido) e tipo III ou ulcerado.

## 1.3. Classificação microscópica

Existem diversas classificações microscópicas do AG, sendo a de Lauren<sup>7</sup>, descrita em 1965, que divide os AG nos tipos intestinal e difuso, a mais importante e difundida. O tipo intestinal recebe esse nome por ser formado por células tumorais que se aderem entre si, constituindo formações glandulares semelhante aos adenocarcinomas provenientes de outras regiões do trato intestinal. O tipo difuso caracteriza-se pela presença de mínima coesão entre suas células pouco diferenciadas, não formam glândulas e podem apresentar grande quantidade de mucina no seu citoplasma, que empurra o núcleo para a periferia, dando o aspecto conhecido como anel de sinete.

A classificação de Broders<sup>8</sup> divide o carcinoma gástrico conforme o grau de diferenciação celular, podendo ser bem diferenciado (grau 1), moderadamente diferenciado (grau 2), pouco diferenciado (grau 3) ou indiferenciado (grau 4). Já a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) subdivide o AG em tipo papilífero, tubular, mucinoso e célula em anel de sinete, baseado no componente histológico predominante.

## 1.4. Classificação molecular

Um importante avanço na compreensão genética e epigenética do AG foi alcançado em 2014, quando quatro subtipos moleculares foram descritos pelo consórcio *The Cancer Genome Atlas* (TCGA)<sup>9</sup>: o relacionado à infecção pelo EBV, localizado

preferencialmente no fundo e no corpo gástricos; o de alta instabilidade de microsatélite (MSI), caracterizado pela instabilidade genômica devido à falha no sistema de reparo de pareamento do DNA (*mismatch repair system*), preferencialmente relacionado ao subtipo histológico intestinal; o chamado genomicamente estável (GS), mais frequente no tipo histológico difuso de Lauren; e o de instabilidade cromossômica (CIN), subtipo mais prevalente, caracterizado pela mutação de TP53 e também mais frequente no tipo histológico intestinal de Lauren.

## 2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

### 2.1. Sinais e sintomas

Em Estádios iniciais, O CG caracteriza-se por ser assintomático ou por apresentar sintomatologia vaga e inespecífica, o que frequentemente acarreta atrasos no diagnóstico e no tratamento. Com a progressão da doença, a sintomatologia se torna mais intensa, e a perda de peso e a dor abdominal são os achados mais comuns. Quando presente, a dor tende a se localizar na região epigástrica, sendo inicialmente vaga e de leve intensidade, mas tornando-se intensa e constante à medida que a doença progride.

Alguns sintomas podem sugerir a localização do tumor. Em geral, a presença de disfagia denota localização proximal do tumor, enquanto vômitos persistentes e plenitude pós-prandial estão associados a tumores distais com invasão do piloro. Já o envolvimento de toda extensão do estômago (*linitis plastica*) leva à perda da distensibilidade do órgão, ocasionando queixas de náuseas e saciedade precoce. Hematêmese e/ou melena são eventos pouco frequentes (15% dos casos), mas cerca de 40% dos pacientes apresentam anemia, possivelmente relacionada a sangramento oculto.

### 2.2. Diagnóstico

Na suspeita diagnóstica de CG pela anamnese e exame físico, a investigação deve ser realizada por endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia para confirmação histopatológica. Quando sete ou mais fragmentos são retirados, a acurácia diagnóstica é superior a 98%. Adicionalmente, a EDA poderá informar sobre tamanho, tipo macroscópico, localização e distância proximal do tumor em relação à JEG. No caso de estômago pouco distensível na EDA, mas com biópsia negativa, deve-se pensar em linitis plástica, e o exame deverá ser repetido para que sejam realizadas novas e mais profundas biópsias, incluindo a camada submucosa.

## 3. AVALIAÇÃO DE PRÉ-TRATAMENTO

O correto estadiamento do câncer gástrico é mister para a programação terapêutica e é realizado por meio da avaliação clínica e da realização de exames

complementares. No exame físico, achados como linfadenopatia supraclavicular esquerda, nódulo periumbilical, tumoração abdominal, caquexia e ascite são característicos de doença avançada e/ou metastática. A presença de hepatomegalia e icterícia pode indicar envolvimento metastático do fígado. Além do fígado, outros sítios comuns de metástase no CG são o peritônio e os linfonodos retroperitoneais. Mais raramente, pode ocorrer disseminação para ovários, pulmões, ossos, sistema nervoso central e partes moles. Os pacientes com doença em estágio inicial não apresentarão alterações no exame clínico, e suas queixas muitas vezes serão inespecíficas, tais como plenitude pós-prandial, dispepsia, perda ponderal e melena.

O exame complementar mais importante para o estadiamento do CG é a tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve com contraste venoso. Esse exame vai caracterizar locorregionalmente o tumor e poderá identificar a presença de metástases linfonodais e/ou a distância. A ultrassonografia endoscópica (EUS) apresenta boa acurácia para avaliação da profundidade de invasão do tumor na parede do estômago (T) e para a identificação de metástase em linfonodos regionais (N)<sup>10</sup>. Contudo, ambas as modalidades apresentam baixo rendimento para detecção de metástases peritoneais ou pequenas lesões hepáticas e podem não identificar doença metastática em 13%-41% dos pacientes<sup>11</sup>.

O PET-CT é especificamente útil para a identificação de focos metastáticos em pacientes com doença localmente avançada, mas apresenta baixa acurácia para tumores mucinosos e/ou com células em anel de sinete. Já a laparoscopia diagnóstica é o método de eleição para a detecção de carcinomatose peritoneal<sup>12</sup>. A associação desta com o lavado peritoneal diagnóstico (LPD) pode alterar em até 40% o estadiamento do AG avançado<sup>13</sup>, estando especialmente indicada nos casos de doença que, em TC, se apresentam como localmente avançada.

## 4. ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO

As diferenças entre os sistemas de estadiamento adotados em países orientais e ocidentais representavam importante obstáculo à uniformização de condutas e à comparação de resultados entre os diversos centros mundiais. Em 2010, a classificação japonesa da Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) adotou o regramento TNM e o grupamento por estádios preconizado pela sétima edição da AJCC/UICC, e as duas classificações foram uniformizadas.

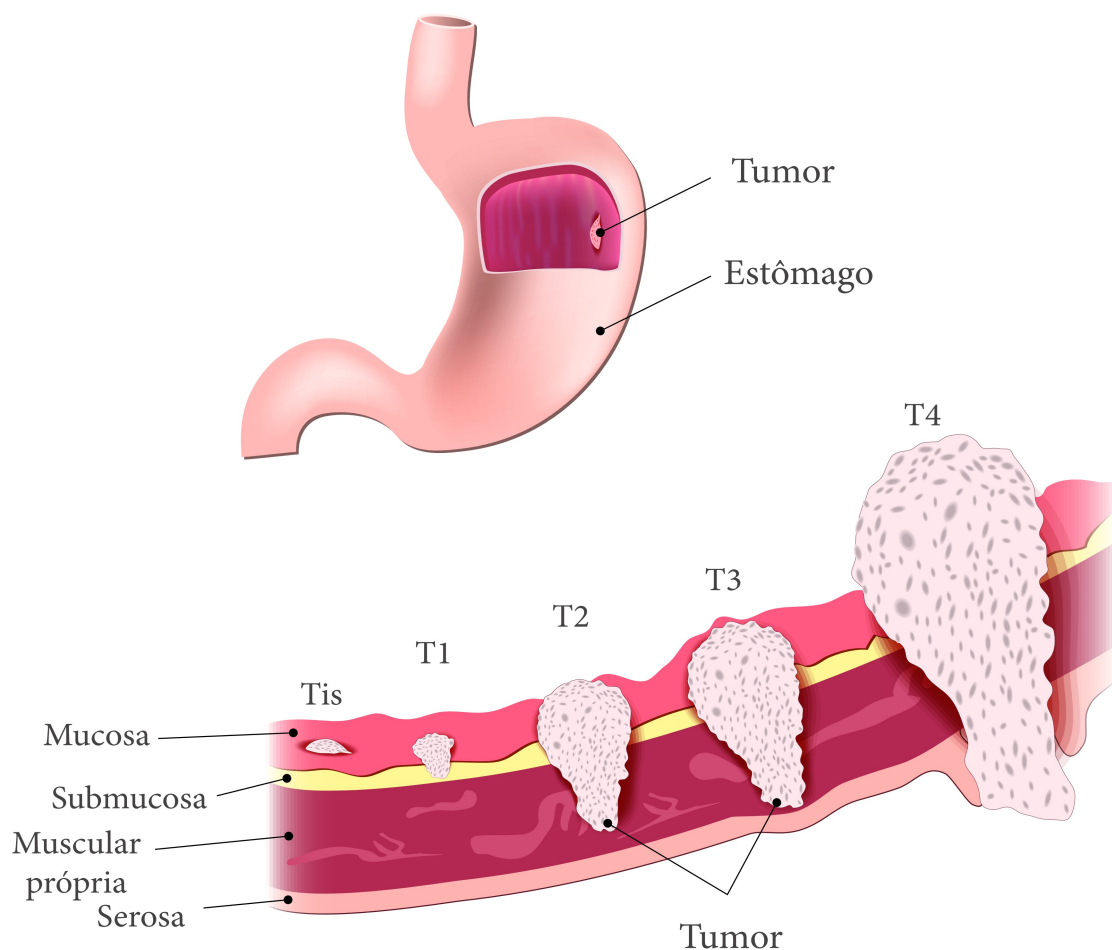
Atualmente, o estadiamento do CG é baseado em duas grandes classificações: uma é a oitava edição do sistema TNM<sup>9</sup>, desenvolvido em conjunto pelo Comitê Conjunto Americano para Estadiamento do Câncer (AJCC) e a União Internacional Contra o Câncer (UICC), sendo o sistema de estadiamento mais utilizado no mundo; a outra é a 15ª edição (ou quinta edição inglesa) da Classificação Japonesa<sup>14</sup>.

Tabela 1. Estadiamento AJCC oitava edição

<b>T</b>	<b>Tumor primário</b>
TX	O tumor não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa
T4	Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a serosa
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes
<b>N</b>	<b>Linfonodos regionais</b>
Nx	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Ausência de acometimento linfonodal
N1	Metástases em 1-2 linfonodos regionais
N2	Metástases em 3-6 linfonodos regionais
N3	Metástases em sete ou mais linfonodos regionais
N3a	Metástases em 7-15 linfonodos regionais
N3b	Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais

<b>M</b>	<b>Metástase a distância</b>		
M0	Ausência metástase a distância		
M1	Ausência de acometimento linfonodal		
<b>Estadiamento</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
Estádio IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0-1	M0
Estádio IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2-3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Figura 1. Estadiamento tumor (T) do adenocarcinoma gástrico.



#### 4.1. Classificação japonesa

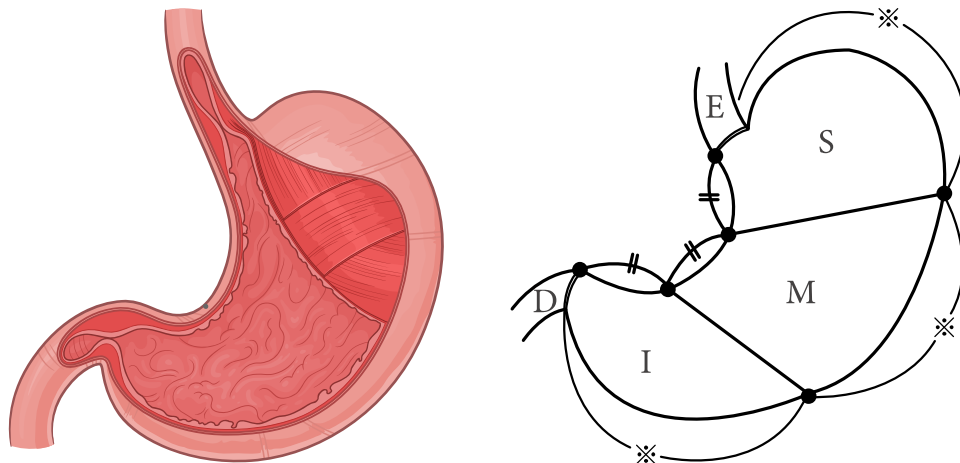
A classificação japonesa é um sistema de estadiamento mais detalhado que o TNM utilizado por AJCC/UICC. Dessa forma, o sistema japonês diferencia e quantifica as metástases peritoneais e hepáticas, além de avaliar a citologia peritoneal. A aplicação dessas informações direciona-se às abordagens terapêuticas específicas, aparte das condutas usuais, especialmente as situações mais complexas e os ensaios investigacionais.

Pela classificação japonesa, o CG deve ser estadiado considerando ainda os achados histológicos do tumor, que são registrados na seguinte ordem: localização do tumor, tipo macroscópico, tamanho, histológico tipo, profundidade de invasão, relação câncer-estroma, padrão de infiltração, invasão linfática, invasão venosa, metástases em linfonodos e margens de ressecção.

O estômago pode ser dividido anatomicamente por linhas que conectam os pontos trisseccionados na curvatura menor e maior, em três porções: superior (S), média (M) e inferior (I).



Figura 2. Anatomia do estômago.



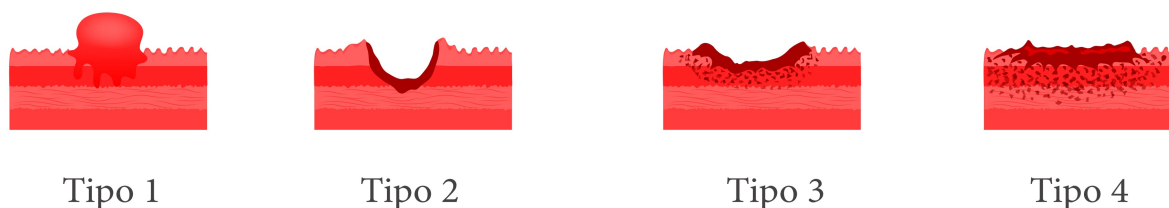
S: 1/3 superior; M: 1/3 médio; I: 1/3 inferior; D: duodeno; E: esôfago.

O tipo macroscópico do tumor deve ser registrado tanto na classificação clínica quanto na classificação anátomo-patológica em seis tipos:

Tabela 2. Tipos macroscópicos.

Tipo 0 (superficial)	O tumor não pode ser avaliado
Tipo 1 (massa)	Tumores polipoides, nitidamente demarcados da mucosa circundante
Tipo 2 (ulcerados)	Tumores ulcerados com bordas elevadas rodeados por parede gástrica espessada e margens bem definidas
Tipo 3 (infiltrativo e ulcerado)	Tumores ulcerados com bordas elevadas rodeados por parede gástrica espessada e margens mal definidas
Tipo 4 (difuso infiltrativo)	Tumores sem ulceração acentuada ou margens elevadas, parede gástrica é espessada e endurecida, margem mal definida
Tipo 5 (inclassificável)	Tumores que não podem ser classificados em qualquer um dos tipos acima

Figura 3. Tipos macroscópicos do adenocarcinoma gástrico.



## 5. TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE ESTÔMAGO

### 5.1. Princípios

A ressecção cirúrgica permanece como o pilar central do tratamento com intenção curativa do CG, sendo recomendada nos estádios I, II e III<sup>14</sup>. Mais recentemente, surgiu o conceito de CG oligometastático<sup>15,16</sup>, uma doença passível de tratamento cirúrgico curativo em caso de boa resposta à quimioterapia neoadjuvante/de conversão.

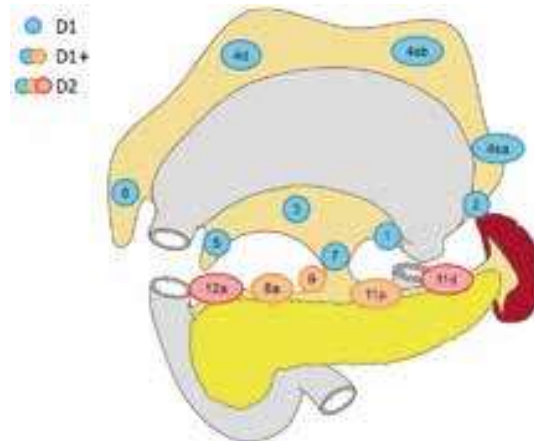
No Serviço de Cirurgia Abdômino-Pélvica do Instituto Nacional de Câncer (INCA), seguimos a escola cirúrgica japonesa, que preconiza a gastrectomia com linfadenectomia a D2 para tumores localmente avançados ( $\geq T2$ ) ou tumores precoces com envolvimento linfonodal (T1N+). Nos casos de tumores precoces sem envolvimento linfonodal, indica-se a gastrectomia com linfadenectomia a D1 e sua variante D1+, e, num subgrupo de pacientes com fatores prognósticos favoráveis, pode-se realizar a ressecção endoscópica. A utilização da pesquisa intraoperatória do linfonodo sentinela no câncer gástrico precoce<sup>17</sup> está sendo conduzida em alguns centros no Japão e na Coreia do Sul, mas a técnica ainda é considerada de caráter investigacional.

A extensão da ressecção gástrica e a radicalidade da linfadenectomia preconizada pela escola japonesa fundamentam-se na localização do tumor primário e do estadiamento clínico linfonodal das cadeias ao redor do estômago. Dessa forma, as ressecções gástricas são divididas em três tipos principais:

- Gastrectomia total;
- Gastrectomia distal/subtotal;
- Gastrectomia proximal ou polar;

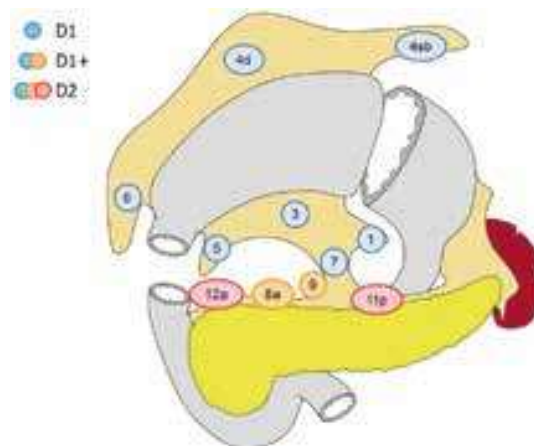
As figuras 4, 5 e 6 representam essas ressecções e as respectivas linfadenectomias<sup>14</sup>.

Figura 4. Gastrectomia total<sup>14</sup>.



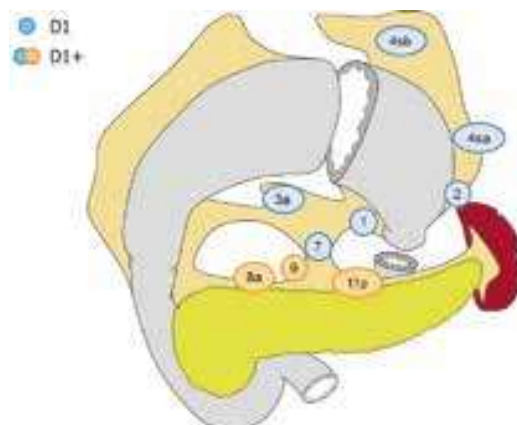
*Linfadenectomia na gastrectomia total. As estações linfonodais em azul devem ser dissecadas na linfadenectomia D1. As estações linfonodais em laranja devem ser acrescidas na linfadenectomia D1+. As estações linfonodais em vermelho devem ser também acrescidas na linfadenectomia D2.*

Figura 5. Gastrectomia distal<sup>14</sup>.



*Linfadenectomia na gastrectomia distal. As estações linfonodais em azul devem ser dissecadas na linfadenectomia D1. As estações linfonodais em laranja devem ser acrescidas na linfadenectomia D1+. As estações linfonodais em vermelho devem ser também acrescidas na linfadenectomia D2.*

Figura 6. Gastrectomia proximal<sup>14</sup>.



*Linfadenectomia na gastrectomia proximal.*

*As estações linfonodais em azul devem ser dissecadas na linfadenectomia D1. As estações linfonodais em laranja devem ser acrescidas na linfadenectomia D1 +.*

## 5.2. Tipo de ressecção

O tipo de ressecção empregado dependerá da localização do tumor no estômago:

### a) Tumores do terço proximal

- Ressecção padrão: gastrectomia total (GT).

Não recomendamos a gastrectomia subtotal proximal, pois ocasiona esofagite severa por refluxo alcalino, com impacto negativo na qualidade de vida.

Obs.: os tumores proximais precoces podem ser tratados com gastrectomia polar, desde que a reconstrução do trânsito alimentar reduza o refluxo gastroesofágico (ex.: esofagogastrostomia com válvula antirrefluxo, interposição ileal ou reconstrução em duplo trato).

### b) Tumores do terço médio ou corpo gástrico

- Nos tumores do corpo superior, realizamos rotineiramente a GT;
- Nos tumores do corpo inferior, a gastrectomia subtotal (GST) poderá ser realizada em caso de margem oncológica cirúrgica segura.

### c) Tumores do terço distal

- Ressecção padrão: GST.

Estudos prospectivos randomizados demonstraram que a sobrevida global é a mesma quando comparadas GST *versus* GT nos tumores dessa localização. No entanto, a GST propicia melhor qualidade de vida e é uma ressecção com menor morbimortalidade operatória em relação à GT.

#### **d) Tumores da junção esôfago-gástrica (JEG)**

O tipo de ressecção para o adenocarcinoma da JEG é baseado na topografia da lesão, de acordo com a classificação de Siewert, que divide esses tumores em três tipos:

##### **1) Tipo I**

- O epicentro da lesão está localizado entre 1cm e 5cm acima da JEG, sendo este o adenocarcinoma do esôfago distal;
- Ressecção padrão: esofagectomia em três campos (pescoço, tórax e abdômen) com gastrectomia proximal e reconstrução com tubo gástrico com anastomose cervical (cirurgia de McKeown).

##### **2) Tipo II**

- O epicentro da lesão está localizado entre 1cm acima e 2cm abaixo da JEG, sendo este considerado o câncer da cárdia propriamente dito;
- Ressecção padrão: GT com esofagectomia distal (ED)<sup>14</sup> (no caso de invasão do esôfago terminal de até 3cm);
- Alternativa cirúrgica: casos que apresentem dificuldade técnica para margem proximal segura ou onde houver invasão do esôfago distal >3 cm, optamos pela GT com esofagectomia subtotal, reconstrução por tubo colônico e anastomose cervical. Se não houver invasão tumoral maciça do estômago, a esofagectomia subtotal + gastrectomia proximal com anastomose esôfago-gástrica torácica (cirurgia de Ivor-Lewis) pode ser uma opção.

##### **3) Tipo III**

- O epicentro da lesão está localizado entre 2cm e 5cm abaixo da JEG, ou seja, na região subcárdica;
- Ressecção padrão: GT com ED.

Obs.: os tumores Siewert III precoces podem ser tratados com gastrectomia polar, desde que a reconstrução do trânsito alimentar minimize o refluxo gastroesofágico (ex.: esofagogastrostomia com válvula antirrefluxo, interposição ileal ou reconstrução em duplo trato).

Com relação às margens cirúrgicas, são preconizados:

- 2cm para os tumores precoces;
- 3cm para os tumores Borrmann I e II;
- 5cm para os tumores Borrmann III e IV.

### 5.3. Linfadenectomia

#### a) D2

Consiste na retirada dos linfonodos das estações dos níveis I e II. Deve ser realizada rotineiramente nos pacientes que apresentem condições clínicas satisfatórias, ou seja, PS 0 ou 1 e comorbidades controladas. Recomenda-se a remoção de, no mínimo, 15 linfonodos. Ela permite uma melhor avaliação das estações nodais e diminui a chance de migração de estágio (fenômeno de Will Rogers). Porém, tem curva de aprendizado relativamente longa, a partir de 25 operações, devendo esse treinamento ser realizado em centro especializado e com adequada supervisão. A linfadenectomia D2 determina aumento significativo da morbimortalidade em mãos de cirurgiões com pouca experiência com a técnica ou quando realizada em pacientes não selecionados.

- Estações linfonodais usualmente removidas na GST D2: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11p, 12a e 14v;
- Estações linfonodais usualmente removidas na GT D2: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12a e 14v.

Apesar dos resultados publicados por séries japonesas, havia, principalmente por parte dos países ocidentais, descrença no benefício oncológico propiciado pela linfadenectomia D2. À luz da Medicina baseada em evidências, os críticos dessa técnica cirúrgica afirmavam que não havia subsídios científicos suficientes para sua incorporação na prática clínica. Entretanto, ao longo do tempo, três estudos de grande impacto ratificaram a experiência japonesa e os benefícios propiciados pela linfadenectomia D2 no tratamento do CG localmente avançado.

No estudo prospectivo randomizado de Taiwan<sup>18</sup>, Wu *et al.* compararam a linfadenectomia a D1 com a D3 (alguns linfonodos além da estação dois foram incluídos). Os grupos continham 110 e 111 pacientes, respectivamente. Houve benefício na sobrevida global dos pacientes submetidos à cirurgia radical ( $p = 0.041$ ). O estudo holandês fase III que comparou as linfadenectomias D1 e D2 mostrou, inicialmente, resultados desencorajadores, fruto da alta morbimortalidade apresentada pelos pacientes submetidos à linfadenectomia D2. Na época, a pancreatemia distal com esplenectomia era preconizada como parte da cirurgia radical e foi o principal fator associado aos desfechos desfavoráveis. Mais tarde, a pancreatemia com esplenectomia mostrou-se um procedimento desnecessário para garantir uma linfadenectomia radical adequada. Ainda assim, a publicação dos resultados do seguimento de 15 anos do estudo<sup>19</sup> comprovou o benefício da linfadenectomia a D2 em termos de ganho de sobrevida ( $p = 0.01$ ). Da mesma forma, mais recentemente, o grupo italiano<sup>20</sup> publicou os resultados do seguimento de 15 anos de seu estudo. Os autores também encontraram benefício da linfadenectomia

D2 comparada à D1 em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença nos pacientes com doença localmente avançada (p > T1 N+).

**b) D1**

Consiste na retirada apenas dos linfonodos das estações do nível I, ou seja, os perigástricos. É geralmente empregada nos pacientes com tumores precoces sem evidência de doença nodal e naqueles que apresentam condições clínicas inadequadas, ou seja, PS2 ou comorbidades não controladas.

**c) D0**

Consiste na falha da retirada dos linfonodos das estações do nível I, ou seja, é uma D1 incompleta, sendo considerada eminentemente paliativa.

**d) D2 associada à linfadenectomia paraórtica (D2 + 16)**

Quando realizada por cirurgiões experientes e em centros especializados, apresenta taxas de morbidade e mortalidade operatórias semelhantes à D2.

- De acordo com dois estudos de fase II japoneses<sup>21</sup>, o JCOG 0001 e o JCOG 0405, está indicada nos pacientes com conglomerado linfonodal no tronco celíaco ou em um de seus três ramos, ou na presença de linfonodos paraórticos > = 1cm na TC de estadiamento, desde que apresentem boa resposta ao tratamento neoadjuvante.

**Tabela 3. Estações linfonodais.**

1	Linfonodos justa-cárdicos direitos
2	Linfonodos justa-cárdicos esquerdos
3	Linfonodos da pequena curvatura
4	Linfonodos da grande curvatura
4sa	Linfonodos dos vasos curtos
4sb	Linfonodos gastroepiploicos esquerdos

4d	Linfonodos gastroepiploicos direitos
5	Linfonodos suprapilóricos
6	Linfonodos infrapilóricos
7	Linfonodos da artéria gástrica esquerda
8	Linfonodos da artéria hepática comum
9	Linfonodos do tronco celíaco
10	Linfonodos do hilo esplênico
11	Linfonodos da artéria esplênica
12	Linfonodos do ligamento hépato-duodenal
13	Linfonodos posteriores da cabeça do pâncreas
14	Linfonodos da raiz do mesentério
15	Linfonodos dos vasos cólicos médios
16	Linfonodos para-aórticos

Observações<sup>1</sup>:

- Os linfonodos da cadeia 110 devem ser ressecados nos tumores precoces que invadem o esôfago distal. Nos tumores avançados, além da cadeia 110, devem ser retiradas as cadeias 19, 20 e 111;



- Os linfonodos do nível dez (hilo esplênico) devem ser ressecados (com ou sem esplenectomia) nos tumores proximais que invadem a grande curvatura;
- Os linfonodos do nível 14v devem ser ressecados caso haja metástase para linfonodo(s) da cadeia seis;
- Os linfonodos do nível 13 devem ser ressecados caso o tumor distal invada o duodeno.

Além da extensão da ressecção gástrica e da linfadenectomia, outros aspectos do tratamento cirúrgico do CG merecem ser abordados, entre os quais destacamos: esplenectomia, bursectomia, omentectomia e abordagem laparoscópica.

A esplenectomia está indicada para tumores gástricos proximais com invasão direta do baço ou nos tumores proximais  $\geq$  T3 com invasão da grande curvatura.

Com relação à omentectomia, dois estudos retrospectivos, mas com grande casuística, o japonês conduzido por Sakimura *et al.*<sup>22</sup> e o holandês<sup>23</sup> (OMEGA trial), não mostraram benefício da realização de omentectomia nos tumores cT3-T4.

#### 5.4. Abordagem laparoscópica do câncer gástrico

A primeira ressecção gástrica laparoscópica para câncer, uma gastrectomia subtotal a D1 com reconstrução a BI, foi realizada por Kitano, no Japão, em 1991. Tratava-se de um tumor distal precoce. Seu compatriota Uyama realizou a primeira gastrectomia subtotal a D2 para um tumor localmente avançado em 2000.

Desde então, vários centros orientais e ocidentais passaram a se dedicar à abordagem laparoscópica do câncer gástrico. Essa via de abordagem foi, inicialmente, muito questionada pela falta de evidências científicas no que tange, principalmente, à segurança oncológica do procedimento. Entretanto, vários estudos prospectivos randomizados publicados nos últimos anos mostraram o seu benefício na diminuição da morbidade pós-operatória associado à segurança oncológica. O estudo japonês multicêntrico de fase III JCOG 0912<sup>24</sup>, ao comparar a gastrectomia distal aberta com a laparoscópica, mostrou, entre outros resultados, que os pacientes do grupo da laparoscopia apresentaram retorno mais rápido da peristalse e menor utilização de analgésicos no período pós-operatório imediato. Ademais, não houve diferença nas taxas de sobrevida entre os grupos. Outro estudo japonês<sup>25</sup>, o JLSSG0901, apresentou resultados similares ao JCOG0912 em relação aos mesmos desfechos. Da mesma forma, dois estudos sul-coreanos<sup>26,27</sup> mostraram menores taxas de complicações pós-operatórias no grupo da laparoscopia e sobrevida semelhante, quando compararam a gastrectomia distal laparoscópica com a cirurgia aberta. O estudo KLASS 1 incluiu pacientes com CG precoce, e o KLASS 2, pacientes com doença localmente avançada. O estudo chinês CLASS 1<sup>28</sup> comparou a gastrectomia distal laparoscópica com a cirurgia aberta em pacientes com doença localmente avançada. Os resultados de sobrevida livre de doença e de sobrevida global em três anos foram semelhantes, ratificando a segurança oncológica da abordagem laparoscópica.

## 6. RESSEÇÕES MULTIORGÂNICAS NO CÂNCER GÁSTRICO

O manejo e o diagnóstico dos tumores gástricos pT4b é um tema desafiador para o cirurgião. A correlação clínico-patológica é muito falha, pois, muitas vezes, o que é interpretado na TC como invasão de órgão adjacente (cT4b) é caracterizado como apenas reação desmoplásica no estudo da peça cirúrgica. Esse fenômeno é muito observado em tumores gástricos T3/T4a e pode ser explicado pela secreção de fatores hormonais pelas células tumorais, que promove a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno. Durante a cirurgia, o cirurgião frequentemente tem dificuldade de diferenciar invasão local verdadeira de reação desmoplásica, o que pode levá-lo a realizar ressecções multiorgânicas fúteis.

O tratamento curativo dos pacientes com CG pT4b exige uma equipe multidisciplinar experiente, constituída de cirurgiões, anestesiológicos, intensivistas, oncologistas clínicos e radioterapeutas. Preferencialmente, esses pacientes devem ser encaminhados a centros de referência no tratamento da doença. Na prática, todavia, a maioria dos casos será submetida ao tratamento paliativo, seja ele cirúrgico, seja clínico.

## 7. AVALIAÇÃO PRÉ E PERIOPERATÓRIA DO CÂNCER GÁSTRICO COM INVASÃO DE ÓRGÃOS/ESTRUTURAS ADJACENTES

É desejável que a avaliação pré-operatória<sup>29,30</sup> dos pacientes com CG seja a mais fidedigna possível, pois o estadiamento do tumor vai determinar a escolha das ferramentas terapêuticas e a abordagem cirúrgica. Em meta-análise publicada em 2011<sup>31</sup>, Seevaratnam *et al.* analisaram o papel da TC em determinar o *status* T4 no CG e relataram acurácia de 80% do método para tal finalidade. Em outra revisão sistemática<sup>32</sup>, Cardoso *et al.* mostraram que a acurácia da EUS em avaliar os tumores gástricos T4 (79%) é bem semelhante à da TC. Apesar do avanço dos métodos diagnósticos, a avaliação final é realizada durante o procedimento operatório, o que exige experiência e bom senso do cirurgião para a escolha da melhor conduta<sup>33</sup>. Além da invasão local, durante a laparotomia dos pacientes com tumores T4b, frequentemente nos deparamos com outros fatores que determinam a inoperabilidade do tumor, tais como: disseminação peritoneal, metástases a distância (principalmente, hepática) e/ou acometimento linfonodal extenso (conglomerado linfonodal em tronco celíaco e em cadeia paraórtica). Diante desse cenário, a laparoscopia estadiadora pode ser muito útil na seleção dos pacientes candidatos à ressecção multiorgânica. Alguns estudos mostram que a laparoscopia promoveu mudança na estratégia terapêutica em 20% a 50% dos casos, poupando muitos pacientes de uma laparotomia desnecessária<sup>34-36</sup>.

## 8. CORRELAÇÃO ENTRE ESTADIAMENTO CLÍNICO/ CIRÚRGICO E ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

Conforme discutido anteriormente, a acurácia dos métodos radiológicos é insuficiente para determinação pré-operatória da invasão de órgãos adjacentes pelo tumor primário gástrico. Outro desafio está na realização de cirurgia radical curativa dita R0, com a obtenção de margens cirúrgicas livres. Em estudo retrospectivo envolvendo 65 pacientes submetidos à cirurgia radical<sup>37</sup>, Carboni *et al.* atingiram cirurgia R0 em 40 pacientes (61,5%). Destes, 32 (80%) apresentaram invasão de órgãos/estruturas adjacentes na avaliação anatomopatológica (pT4b). Em 18 (28%) pacientes, as margens cirúrgicas estavam microscopicamente acometidas (cirurgia R1), e, em outros sete (11%) pacientes, a cirurgia foi R2 (margens macroscopicamente acometidas por tumor).

Por outro lado, Xiao<sup>38</sup> *et al.* alcançaram cirurgia R0 em 68,2% dos pacientes de sua série retrospectiva de 63 casos. Entretanto, somente 39,7% dos pacientes apresentaram invasão tumoral de órgão adjacente pela análise anatomopatológica. Da mesma forma, algumas séries japonesas<sup>39,40</sup> demonstraram que, em até 55 % dos casos, o que se tratava como invasão tumoral à laparotomia era, na verdade, reação desmoplásica, comprovada pela análise histopatológica. Particularmente, o desafio da avaliação da invasão tumoral é ainda maior quando lidamos com um tumor intimamente relacionado com o pâncreas. Piso *et al.*<sup>41</sup> encontraram invasão pancreática em somente 39% dos pacientes submetidos à gastrectomia associada à pancreatectomia em monobloco.

## 9. RESSEÇÃO COM INTUITO CURATIVO VERSUS CIRURGIA PALIATIVA

Considerando a agressividade da cirurgia multiorgânica, surge a discussão do real benefício desse procedimento quando comparado às ressecções paliativas ou mesmo às cirurgias derivativas. Numa análise retrospectiva de 41 pacientes<sup>42</sup>, Mita *et al.* realizaram cirurgia R0 em 29 pacientes (70,7%) e ressecção R1/R2 em 12 (29,3%) pacientes. A morbidade e a mortalidade pós-operatórias foram de 17,1% e 4,9%, respectivamente. Embora os dois grupos comparados (R0 *versus* R1/R2) sejam díspares, os resultados encontrados mostraram um importante benefício em termos de sobrevida no grupo de pacientes que receberam cirurgia curativa ( $p < 0.001$ ). Em outra série retrospectiva e multicêntrica com maior casuística<sup>43</sup>, Kunisaki *et al.* analisaram os resultados de 117 pacientes submetidos à ressecção multivisceral por câncer gástrico. A cirurgia R0 foi atingida em 38 (32,5%) pacientes, enquanto 79 (67,5%) pacientes receberam ressecções paliativas. Mais uma vez, apesar da disparidade entre os grupos analisados, a cirurgia R0 promoveu impacto positivo na sobrevida ( $p < 0.0001$ ).

Kim *et al.* avaliaram 132 pacientes submetidos à cirurgia por câncer gástrico T4<sup>44</sup>. Nesse estudo, houve uma comparação entre três grupos: cirurgia multiorgânica (grupo 1), gastrectomia isolada (grupo 2) e cirurgia sem ressecção, como gastrojejunostomia e quimioterapia intraperitoneal (grupo 3). O grupo 3 incluía um número consideravelmente maior de pacientes com tumor Borrmann IV, disseminação peritoneal e metástase a distância. Na análise multivariada, a radicalidade cirúrgica (R0 *versus* R1 *versus* R2) teve impacto na sobrevida, a despeito da importante disparidade entre os grupos. Em outro estudo com maior número de pacientes<sup>45</sup>, Cheng *et al.* avaliaram 179 pacientes divididos em quatro grupos: pacientes cT4 (porém pT3) submetidos à ressecção multivisceral; pacientes pT4 com ressecção multiorgânica R0; pacientes pT4 com ressecção multiorgânica R1/R2 e pacientes cT4 sem ressecção multiorgânica. Nos 91 pacientes pT4 com ressecção multiorgânica, a mortalidade e a morbidade foram de 4,4% e 28,6% respectivamente. Quando comparados especificamente os grupos dos pacientes pT4, foi observado um importante ganho em sobrevida na cirurgia R0.

## 10. PROGNÓSTICO DE ACORDO COM O ÓRGÃO RESSECADO

Vários estudos avaliaram a sobrevida após ressecção multivisceral no CG de acordo com o órgão associado retirado. Cheng *et al.* encontraram sobrevida mediana maior nos pacientes com invasão hepática quando comparados à invasão de demais órgãos, como o pâncreas<sup>46</sup>. Min *et al.* avaliaram 243 pacientes com tumores pT4b que foram submetidos à cirurgia R0<sup>47</sup>. A sobrevida global em cinco anos foi de 36,8%, e a sobrevida mediana foi de 26 meses. Nos pacientes com invasão pancreática, a sobrevida em cinco anos foi de 23,3%, enquanto, nos pacientes sem invasão pancreática, a sobrevida em cinco anos foi de 42,1%. Nos pacientes com invasão pancreática, não houve sobreviventes em cinco anos quando a ressecção envolveu uma duodenopancreatectomia (DP). Nos pacientes que receberam outro tipo de ressecção pancreática (pancreatectomia distal e ressecção em cunha), a sobrevida em cinco anos foi de 27,4% ( $p = 0.013$ ). Por meio de revisão sistemática da literatura<sup>48</sup>, Roberts *et al.* analisaram os resultados dos pacientes submetidos à DP por CG localmente avançado. As indicações de DP incluíram invasão duodenal, doença nodal metastática na topografia da cabeça do pâncreas e infiltração da cabeça do pâncreas. A taxa de fístula pancreática pós-operatória foi de 24,5%. A grande heterogeneidade dos pacientes incluídos nos diversos estudos não permitiu conclusão acerca dos benefícios oncológicos do procedimento. Além disso, os autores ressaltaram que a indicação dessa cirurgia deve ser criteriosa, em função da alta morbidade do procedimento.

Uma auditoria holandesa avaliou o benefício da ressecção pancreática em monobloco com o estômago nos tumores malignos gástricos localmente avançados<sup>49</sup>. Nos 55 pacientes incluídos no estudo, foram realizadas 27 pancreatectomias distais, 19 ressecções em cunha e nove duodenopancreatectomias. 62% dos pacientes

apresentaram invasão do pâncreas na análise histopatológica da peça operatória (pT4b). Obteve-se cirurgia R0 em 82% dos pacientes. A mortalidade cirúrgica em 30 dias foi de 7,3%. A sobrevida em três anos foi de 31% no grupo R0, sendo a cirurgia R0 o principal fator prognóstico encontrado.

## 11. FATORES PROGNÓSTICOS NA RESSECÇÃO MULTIORGÂNICA POR CÂNCER GÁSTRICO LOCALMENTE AVANÇADO

Em função da elevada morbidade da cirurgia multivisceral e da alta mortalidade reportada em algumas séries, vários autores procuraram estratificar os principais fatores prognósticos implicados nos resultados do tratamento cirúrgico dos pacientes pT4b. Um importante estudo multicêntrico italiano<sup>50</sup> avaliou 112 pacientes cT4b submetidos à ressecção multivisceral. Em 98 pacientes (87,5%), havia invasão de órgão adjacente (pT4b). A cirurgia R0 foi obtida em 43 pacientes (38,4%), R1 em 30 (26,8%), e R2 em 39 (34,5%). O *status* nodal também foi avaliado: 12 pacientes eram N0; 34, N1; 33, N2; e 33, N3. Após a cirurgia, os pacientes receberam quimioterapia adjuvante. Não houve homogeneidade nos protocolos de adjuvância, sendo o esquema epirrubicina, cisplatina e fluorouracil (ECF) o mais utilizado. Em função disso, a quimioterapia adjuvante não foi levada em consideração na análise estatística. A sobrevida em um, três e cinco anos foi de 60,7%, 30,3% e 27,2%, respectivamente. A análise multivariada mostrou que o *status* da ressecção (R0 *versus* R1 *versus* R2) e o *status* nodal (N0 *versus* N1 *versus* N2 *versus* N3) foram os principais fatores prognósticos na ressecção multivisceral. A sobrevida em cinco anos foi de 43,7% na cirurgia R0 e de 31,4% na ressecção R1. Não houve sobrevida em cinco anos nos pacientes submetidos à cirurgia R2. Para os pacientes pN0, pN1, pN2 e pN3, a sobrevida foi de 53,3%, 40,4%, 26,5% e 0%, respectivamente. Quando comparados os pacientes N0 e N+, houve diferença significativa na sobrevida em cinco anos (pN0 = 53,3% *versus* pN+ = 21,5%;  $p = 0.006$ ).

Em uma revisão sistemática da literatura, em que foram incluídos 17 estudos com 1343 pacientes, Brar *et al.*<sup>51</sup> também encontraram o *status* da ressecção e o *status* nodal como os principais fatores prognósticos na ressecção multiorgânica por CG avançado. Os autores ainda ponderam a morbimortalidade da ressecção multivisceral e a dificuldade na definição da invasão de órgãos adjacentes antes de indicar a cirurgia alargada.

## 12. PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DOS PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO T4B

A terceira edição em inglês<sup>52</sup> (ano de 2010) do *guideline* da Associação Japonesa do Câncer Gástrico preconiza a ressecção multiorgânica com linfadenectomia a D2

nos tumores pT4b seguida de quimioterapia adjuvante. Os trabalhos mais recentes procuraram estratificar esses pacientes de modo a maximizar o benefício proporcionado por esse procedimento. Min *et al.*<sup>47</sup> não indicam ressecção multivisceral para pacientes com metástase linfonodal na cadeia paraórtica e nos que necessitam de DP associada. Alternativamente, há autores<sup>53</sup> que indicam quimioterapia neoadjuvante, associada ou não à radioterapia, com intuito de promover *downstaging* tumoral e de avaliar a resposta biológica do tumor ao longo do curso do tratamento. Caso haja progressão de doença durante a neoadjuvância, os pacientes poderiam ser poupados de uma cirurgia extensa sem benefício terapêutico. As terapias neoadjuvantes (quimioterapia/radioterapia) e/ou adjuvantes (quimioterapia/radioterapia), quando associadas à ressecção multiorgânica no CG localmente avançado, também poderiam contribuir para melhores resultados oncológicos, notadamente com o aumento da sobrevida. Entretanto, não existem estudos prospectivos e randomizados sobre o tema, e ainda é incerto o papel dessas terapias nesse cenário. A hipertermoquimioterapia associada à cirurgia multivisceral pode representar uma alternativa, mas ainda apresenta caráter experimental nos dias atuais.

### 13. TERAPIA DA DOENÇA PERITONEAL NO CÂNCER GÁSTRICO

Mesmo após ressecção radical com intenção curativa para CG, a recidiva peritoneal é frequente e representa um dilema para os cirurgiões. Nesse sentido, dois estudos italianos relataram taxas de recidiva peritoneal de 17 e 32,9%<sup>54,55</sup>. Um estudo coreano com 500 pacientes submetidos à cirurgia radical apontou a carcinomatose peritoneal (CP) como a principal forma de recidiva (51,7%)<sup>56</sup>. Da mesma forma, um estudo japonês com 530 pacientes também encontrou a CP como o principal sítio de recidiva (15,8%)<sup>57</sup>. Assim, a CP ocupa papel central como causa de recidiva ou de inoperabilidade dos pacientes com CG. Além disso, devemos considerar a disseminação peritoneal oculta ou microscópica, aquela somente diagnosticada pela análise do líquido peritoneal e que representa importante fator prognóstico. Dessa forma, o tratamento da doença peritoneal do CG representa um verdadeiro desafio à equipe assistente. Ao longo dos últimos anos, diversas modalidades terapêuticas foram desenvolvidas tanto no contexto curativo quanto no cenário da palição.

### 14. CITOLOGIA POSITIVA NO LAVADO PERITONEAL E LAVAGEM EXTENSA DA CAVIDADE PERITONEAL

A oitava edição do estadiamento do TNM da União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) considera a citologia positiva no lavado peritoneal no CG como doença estágio IV. Uma vez que boa parte desses pacientes vai apresentar CP, algumas estratégias foram desenvolvidas com intuito de prevenir seu

desenvolvimento, entre as quais está a lavagem extensa da cavidade peritoneal (LECP). Kuramoto *et al.*<sup>58</sup> avaliaram a sobrevida de 88 pacientes com CG e citologia positiva após alocá-los em três grupos: cirurgia isolada, cirurgia + quimioterapia intraperitoneal e cirurgia + quimioterapia intraperitoneal + LECP com dez litros de solução salina. Os autores relataram taxas de sobrevida em cinco anos de 0%, 4,6% e 43,8%, respectivamente ( $p < 0.0001$ ), que demonstram impacto positivo na sobrevida com a realização da LECP. Em um recente estudo chinês<sup>59</sup>, Guo *et al.* randomizaram 662 pacientes em dois grupos: 329 pacientes receberam gastrectomia radical, e 333 pacientes foram submetidos à cirurgia + LECP. O grupo da LECP apresentou menor mortalidade ( $p = 0.02$ ) e menores taxas de complicações pós-operatórias ( $p = 0.04$ ). Os autores atribuíram esses resultados a uma diminuição dos fatores inflamatórios promovida pela LECP. Os resultados de sobrevida em cinco anos ainda são aguardados. Em um artigo de revisão<sup>60</sup>, Kuramoto *et al.* propõem que a LECP seja adotada como o procedimento padrão na cirurgia radical do CG com o intuito de diminuir as taxas de recidiva peritoneal. Mais recentemente, Misawa *et al.*<sup>61</sup> publicaram os resultados de seu estudo de fase III que avaliou o benefício da LECP na prevenção da recidiva peritoneal e na melhora da sobrevida dos pacientes com CG com estadiamento T3 ou T4. Ao contrário dos estudos anteriores, a LECP não mostrou benefício nesse cenário. Os autores questionaram se os três litros de solução salina utilizados no grupo controle do estudo já não seriam suficientes para remover as células neoplásicas eventualmente disseminadas na cavidade peritoneal durante a cirurgia.

#### 14.1. Citologia positiva no câncer gástrico e terapia sistêmica

Conforme discutido anteriormente, a presença de células tumorais no lavado peritoneal de um paciente com CG é importante fator preditor de recidiva peritoneal. Kodera *et al.*<sup>62</sup>, em um estudo de fase II, mostraram o benefício da quimioterapia sistêmica adjuvante com S1 após a gastrectomia a D2 em pacientes com citologia positiva. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença em cinco anos foram, respectivamente, de 26% e 21%, números bastante expressivos para doença de estágio IV. Mezhir JJ *et al.*<sup>63</sup> avaliaram o benefício da QT sistêmica de conversão. Nesse estudo, pacientes com citologia positiva foram estratificados em dois grupos: o primeiro com 21 pacientes que negativaram o lavado peritoneal após a QT de conversão e o segundo com 27 pacientes, que permaneceram com citologia positiva. A sobrevida livre de doença foi de 2,5 anos e 1,4 anos, respectivamente ( $p = 0.0003$ ). Por esses resultados, podemos inferir que a conversão para citologia negativa após quimioterapia sistêmica representa um importante fator prognóstico nos pacientes com CG e citologia positiva do líquido peritoneal.

## 14.2. Quimioterapia intraperitoneal

Considerando a história natural do CG, em que a CP representa a principal forma de recidiva, diversos estudos avaliaram a aplicação da quimioterapia intraperitoneal (QI) com o intuito de prevenir e/ou tratar os implantes peritoneais. Emoto *et al.*<sup>64</sup> analisaram 73 pacientes com citologia positiva do lavado peritoneal que foram submetidos a um tratamento neoadjuvante com S1 oral + paclitaxel intravenoso e paclitaxel intraperitoneal (terapia bidirecional). 68 pacientes (93,2%) apresentaram negatificação da citologia peritoneal, e sua sobrevida mediana foi superior aos pacientes que permaneceram com citologia positiva (20 *versus* 13 meses,  $p = 0,0017$ ). Os autores concluíram que a resposta ao tratamento bidirecional neoadjuvante representou um importante fator prognóstico de sobrevida. Em uma meta-análise<sup>65</sup>, Coccolini *et al.* avaliaram o benefício da QI com ou sem LECP nos pacientes com CG e citologia positiva. Três estudos foram analisados com um total de 164 pacientes. Destes, 76 foram submetidos somente à cirurgia, 51 receberam cirurgia + QI e 37 receberam cirurgia + QI + LECP. Os autores encontraram aumento na sobrevida em dois e cinco anos nos pacientes que receberam a QI, e esse benefício foi ampliado com a associação desta com a LECP. Um trabalho de revisão<sup>66</sup> avaliou alguns estudos de fase II que utilizaram especificamente a aplicação de taxanos na cavidade peritoneal. Os taxanos são drogas hidrofóbicas e de alto peso molecular e, por isso, apresentam absorção lenta e altas concentrações quando administrados na cavidade peritoneal. A sobrevida mediana variou entre 16,2 e 24,6 meses. Apesar desses resultados encorajadores, o único estudo de fase III publicado até o momento, o PHOENIX-GC *trial*<sup>67</sup>, que avaliou o uso do paclitaxel intraperitoneal no tratamento do CG com metástase peritoneal, não mostrou ganho de sobrevida, mas apenas melhor controle da ascite nos pacientes que receberam a QI.

## 14.3. Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (Hipec)

Na busca do impacto que a Hipec atingiu no tratamento de enfermidades como o mesotelioma peritoneal e o pseudomixoma peritoneal, vários grupos desenvolveram estudos no intuito de avaliar o benefício da Hipec no CG, uma vez que essa doença, assim como as duas primeiras, tem, na sua manifestação peritoneal, o elemento determinante da sobrevida dos pacientes. Em um estudo retrospectivo<sup>68</sup>, Boerner *et al.* compararam a cirurgia seguida de Hipec com a cirurgia seguida de quimioterapia sistêmica em pacientes com índice de carcinomatose < 10. Houve benefício significativo de sobrevida em um, dois, três e cinco anos nos pacientes submetidos à Hipec quando comparados aos submetidos à cirurgia exclusiva. Chia *et al.*<sup>69</sup> avaliaram 81 pacientes com CG e metástases peritoneais (sincrônicas



e metacrônicas) que foram submetidos à cirurgia citorrredutora (CCR) + Hipec. Cinquenta e nove pacientes receberam citorredução completa, e o índice de carcinomatose peritoneal (ICP) mediano foi de seis. A mitomicina C foi o quimioterápico mais utilizado (88% dos pacientes), 11% dos pacientes atingiram cura oncológica, sendo que todos tinham índice de carcinomatose menor que sete e foram submetidos à citorredução completa. Os autores concluíram que CCR e Hipec podem ser utilizadas em casos selecionados de pacientes com CG.

Em um estudo chinês de fase III<sup>70</sup>, Yang *et al.* randomizaram 68 pacientes em dois grupos: CCR (34 pacientes) e CCR + Hipec com mitomicina C + cisplatina (34 pacientes). O ICP variou de dois a 36, sendo a mediana de 15 nos dois grupos. A citorredução ótima e subótima (zero e um) foi realizada em 20 pacientes de cada grupo. A sobrevida mediana foi de 6,5 meses no grupo da CCR isolada e de 11 meses no grupo da CCR + Hipec. O seguimento mediano dos pacientes foi de 32 meses. Trinta e três dos 34 pacientes do grupo da CCR haviam morrido da doença oncológica na época da publicação do artigo, enquanto 29 dos 34 pacientes do grupo da CCR + Hipec evoluíram para óbito pela progressão do câncer. A análise multivariada mostrou que a adição de Hipec ao tratamento, a ressecção sincrônica ao tumor primário e o grau de citorredução foram fatores prognósticos independentes para melhor sobrevida ( $p = 0.046$ ,  $p = 0.029$  e  $p < 0.001$ , respectivamente). Em uma meta-análise que incluiu 32 artigos<sup>71</sup> (destes, 11 randomizados),

Desiderio *et al.* avaliaram o benefício da Hipec em dois cenários: Hipec “profilática” em pacientes com citologia positiva no lavado peritoneal e Hipec associada à CCR no contexto dos implantes peritoneais relacionados ao câncer gástrico. A análise final mostrou benefício da Hipec associada à gastrectomia na sobrevida dos pacientes com citologia positiva. Por outro lado, não houve benefício na sobrevida global dos pacientes com doença peritoneal macroscópica. Os autores concluíram que a Hipec foi eficiente como medida preventiva da recidiva peritoneal nos pacientes com citologia positiva, o que teve impacto positivo na sobrevida, e que novos estudos abordando a CCR associada à Hipec, com melhor seleção de pacientes e drogas, devem ser desenvolvidos de modo que essa modalidade terapêutica possa encontrar seu papel no tratamento de pacientes com CP. Recentemente, o estudo multicêntrico francês CYTO-CHIP<sup>72</sup> avaliou o benefício da Hipec associada à cirurgia citorrredutora comparada à CCR isolada em 277 pacientes. O ICP mediano foi de seis no grupo da CCR + HIPEC e de dois no grupo da CCR isolada. O quimioterápico mais utilizado foi a mitomicina C. Houve benefício na sobrevida livre de doença e na sobrevida global no grupo da CCR + HIPEC ( $p = 0.005$ ).

#### **14.4. Tratamento paliativo com Pipac na vigência das metástases peritoneais do câncer gástrico**

Considerando que a maioria dos pacientes com CG e metástases peritoneais não são passíveis de tratamento curativo, uma nova modalidade de terapia

peritoneal foi desenvolvida com intuito paliativo nesse contexto. Trata-se da quimioterapia intraperitoneal pressurizada em forma de aerossol (do inglês *pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy* – Pipac). Em uma revisão da literatura<sup>73</sup>, Garg *et al.* abordaram o uso da Pipac no CG avançado. Um total de dez estudos e 129 pacientes foram incluídos. Destes, um avaliou a Pipac no cenário da neoadjuvância e os demais no contexto da palição. Todos, com exceção de um que fez uso da oxaliplatina, utilizaram a cisplatina e a doxorubicina como drogas de escolha. Somente dois trabalhos incluíram casuística exclusiva de pacientes com CG. Nadiradze *et al.*<sup>74</sup> demonstraram sua experiência numa coorte de 24 pacientes (ICP mediano de 16), em que 60 sessões de Pipac foram aplicadas no total. Cinquenta por cento dos pacientes obtiveram resposta objetiva e atingiram sobrevida mediana de 15,4 meses. Khomyakov *et al.*<sup>75</sup> avaliaram 31 pacientes, dos quais 60% apresentaram resposta patológica, e a sobrevida mediana foi de 13 meses. Alyami *et al.*<sup>76</sup> submeteram 42 pacientes com CG e implantes peritoneais a 163 sessões de Pipac, com mediana de três ciclos por paciente. O ICP variou entre 1 e 39, com mediana de 17. A sobrevida mediana foi de 17,5 meses, e quatro pacientes se tornaram ressecáveis e foram submetidos à cirurgia citorrredutora + Hipec. De maneira geral, podemos concluir que a Pipac pode oferecer benefício na palição dos pacientes com CG e metástases peritoneais. Contudo, mais estudos com casuística exclusiva de pacientes com CG são necessários para que se possa definir o real papel da Pipac nesse cenário.

## 15. TRATAMENTO SISTÊMICO DO CÂNCER GÁSTRICO – DOENÇA LOCALIZADA

O tratamento cirúrgico constitui o principal fator prognóstico na sobrevida dos pacientes com CG. Contudo, mesmo pacientes com estádios iniciais e tratados exclusivamente com cirurgia apresentam risco elevado de recidiva. Inúmeros estudos randomizados comprovaram o benefício da adição do tratamento sistêmico associado ou não à radioterapia ao tratamento cirúrgico, mas não existe consenso sobre qual é a melhor estratégia, se neoadjuvante/perioperatório ou adjuvante. Na ausência de estudos randomizados comparativos sobre esse assunto e a exemplo do que vem sendo observado em outros tumores sólidos, como esôfago e reto, a abordagem neoadjuvante para o CG tem ganhado força nos últimos anos baseada nos seguintes argumentos: potencial de downstaging tumoral, tratamento precoce de doença micrometastática, maior aderência ao tratamento e melhor seleção de pacientes para gastrectomia. Ainda assim, a abordagem cirúrgica primária seguida de tratamento adjuvante permanece como estratégia aceitável sobretudo em pacientes com doenças iniciais não bulky, ou seja, sem acometimento linfonodal clinicamente detectável. Para a escolha da melhor conduta, reforçamos a importância das discussões multidisciplinares com o objetivo de individualização do tratamento.

## 16. TRATAMENTO NEOADJUVANTE

A comparação entre tratamento cirúrgico exclusivo *versus* abordagem neoadjuvante foi analisada em três grandes ensaios clínicos randomizados. O estudo MAGIC randomizou 503 pacientes (destes, 74% com neoplasia de estômago, 15% junção esofagogastrica (JEG) e 11% de esôfago distal) para receberem quimioterapia perioperatória (QP) contendo epirrubicina, cisplatina e fluoracil (três ciclos pré-operatórios e três ciclos pós-operatórios) ou cirurgia apenas. Apesar de apenas 42% dos pacientes do braço da QP terem concluído todo o protocolo de tratamento, tal grupo obteve benefício significativo em sobrevida global (HR = 0,75; IC 95% 0,60-0,93; p = 0.009) e sobrevida livre de recidiva (*Hazard ratio* [HR] = 0,66; *confidence intervals* [IC] de 95%: 0,53-0,81; p < 0.001), com sobrevida de 36% em cinco anos no grupo do tratamento perioperatório *versus* 23% no braço da cirurgia isolada. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à morbidade cirúrgica, mas os pacientes expostos à quimioterapia apresentaram maiores taxas de cirurgia curativa (79,3% *versus* 70,3%; p = 0.003)<sup>77</sup>. Também nesse cenário, o ACCORD 07 randomizou 224 pacientes para QP baseada em cisplatina e fluoracil associado à cirurgia *versus* cirurgia isolada. Os autores não encontraram aumento da morbidade cirúrgica no grupo da QP. O estudo demonstrou ainda redução do risco de recorrência (sobrevida livre de doença em cinco anos de 34% *versus* 19%, p = 0.003) e de óbito (SG em cinco anos de 38% *versus* 24%, p = 0.02) no grupo dos pacientes que receberam tratamento sistêmico<sup>78</sup>.

Com resultados publicados em 2019, o estudo alemão de fase II/III (FLOT-4-AIO) incluiu 706 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou JEG com tumores  $\geq$  cT2 e/ou N+, visando a avaliar superioridade de esquema *triplet* composto por fluoracil, oxaliplatina e docetaxel (quatro ciclos pré-operatórios e quatro ciclos pós-operatórios) em comparação ao ECF/ECX (três ciclos pré e pós-operatórios). O estudo demonstrou a superioridade do braço experimental com ganho em sobrevida global (mediana de 35 *versus* 50 meses, HR = 0,77; IC de 95%: 0,63-0,94; p = 0.012) e sobrevida livre de doença (mediana de 18 *versus* 30 meses, HR = 0,75; IC de 95%: 0,62-0,91; p = 0.004). Apesar da maior toxicidade sistêmica no braço do esquema Flot, especialmente diarreia e neutropenia graus III e IV, não houve diferença na morbidade cirúrgica entre os grupos<sup>79,80</sup>. Desde sua publicação, o esquema Flot se tornou o padrão de escolha para pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico ou JEG com tumores  $\geq$  cT2 e/ou N+ e bom *performance status* candidatos a tratamento perioperatório. Mais recentemente, dois estudos avaliando incorporação de novas drogas no cenário neoadjuvante tiveram seus resultados apresentados no Congresso da Associação Americana de Oncologia (Asco). O estudo de fase II PETRARCA avaliou a adição de trastuzumabe e pertuzumabe ao esquema Flot em comparação ao esquema *triplet* isolado em pacientes HER2 positivo. Apesar de o braço experimental apresentar maiores taxas de resposta patológica completa (35% *versus* 12%; p = 0.02), não houve diferença nas taxas de

sobrevida global ou sobrevida livre de progressão entre os grupos<sup>81</sup>. Já o estudo também de fase II RAMSES, avaliou a adição de ramucirumab ao esquema *triplet*. Os dados apresentados evidenciaram maiores taxas de ressecções R0 nos pacientes do braço experimental (97% versus 83%;  $p = 0.0049$ ), porém os dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão ainda não foram divulgados. Diante disso, até o momento, não há indicação para uso dessa droga nesse cenário<sup>82</sup>.

## 17. TRATAMENTO ADJUVANTE

Embora não haja consenso sobre a melhor estratégia, pacientes submetidos primariamente à cirurgia com potencial curativo que tenham estadiamento patológico  $\geq T3$  e/ou N+ possuem indicação de tratamento adjuvante, que também deve ser considerado em pacientes submetidos à cirurgia de ressecção com linfadenectomia D0 ou D1.

### a. Quimioterapia adjuvante

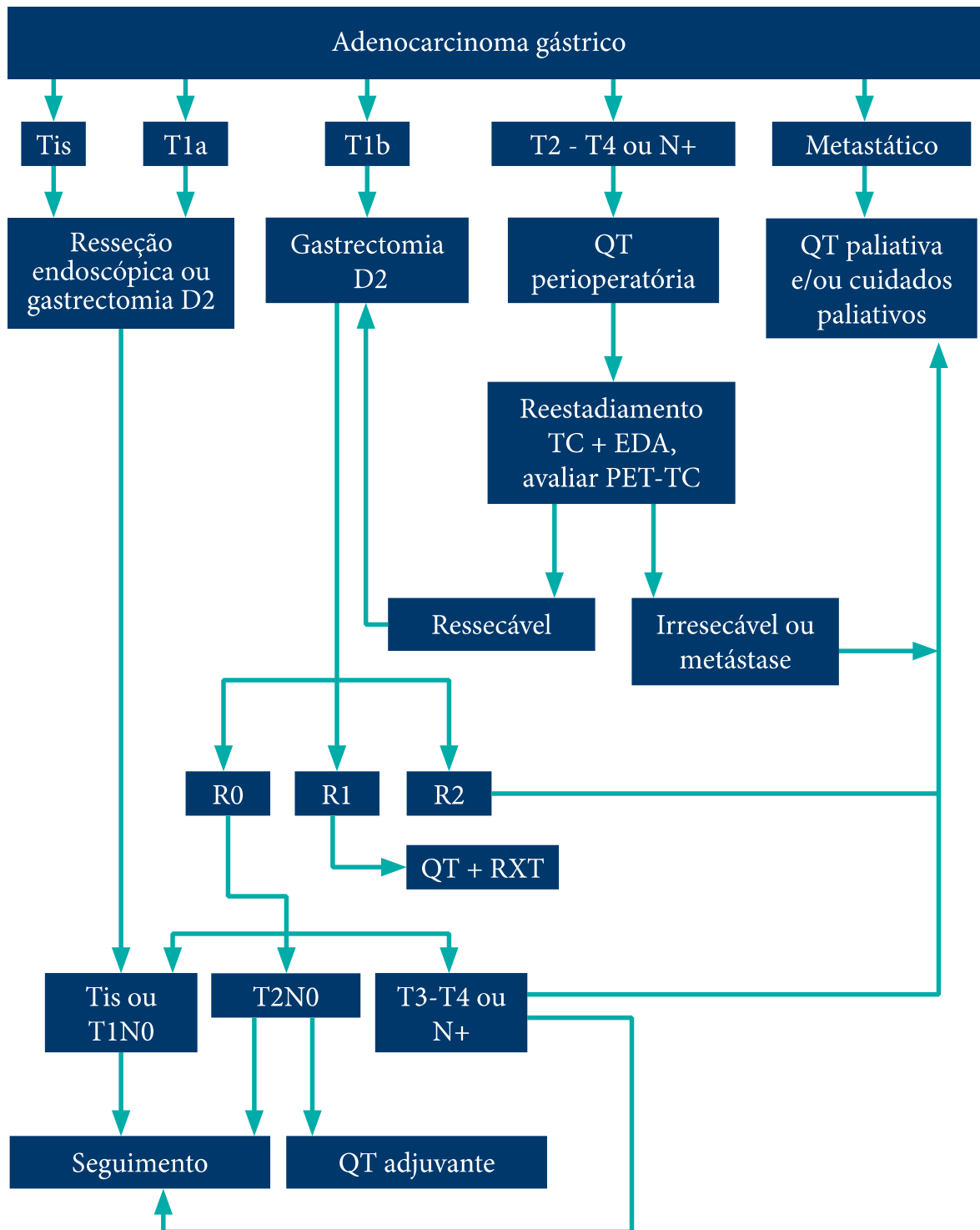
O papel da quimioterapia adjuvante (QA) foi avaliado em diversos estudos com diferentes esquemas de tratamento e resultados bastante heterogêneos. Algumas meta-análises avaliando tais estudos em conjunto permitiram o melhor entendimento sobre o benefício da quimioterapia pós-operatória. Uma das mais recentes avaliou 34 estudos randomizados comparando QA e cirurgia com cirurgia apenas e evidenciou redução do risco de morte em 15% nos pacientes submetidos ao tratamento bimodal (HR 0,85, 95% IC 0.80-0.90). Outra meta-análise realizada com o mesmo objetivo incluindo 17 estudos clínicos randomizados e mais de 3 mil pacientes evidenciou benefício em sobrevida global favorável ao grupo da QA (HR de 0,82; IC 95% 0,76-0,90;  $p < 0.001$ ) e sobrevida livre de progressão (HR de 0,82; IC 95% 0,75-0,90;  $p < 0.001$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os diferentes regimes de quimioterapia<sup>83</sup>. O estudo CLASSIC, que embasa o uso do esquema mais amplamente utilizado, capecitabina + oxaliplatina (Capox), randomizou 1.035 pacientes com adenocarcinoma gástrico estádios II-IIIb para receber quimioterapia adjuvante com tal esquema por oito ciclos após ressecção D2 ou cirurgia exclusiva. Apesar de apenas 67% dos pacientes no braço da quimioterapia terem concluído o tratamento previsto no protocolo, a QA associou-se a um significativo benefício em sobrevida livre de progressão em três anos (74% versus 59%) com benefício estatisticamente *borderline* na sobrevida global (83% versus 78%, HR 0.72, 95% IC 0.52-1.00). Após cinco anos de *follow-up*, benefício estatisticamente significativo foi alcançado (SG em cinco anos 78% versus 69%, HR 0,66, 95% IC 0.51-0.8)<sup>84,85</sup>.

### b. Quimiorradioterapia adjuvante

A quimiorradioterapia adjuvante (QRA) ainda é tema controverso no tratamento do CG. O estudo randomizado realizado por Macdonald *et al.* (INT 0116)

avaliou QRA *versus* cirurgia apenas. O braço experimental foi submetido a tratamento composto por um ciclo de 5-fluoruracil/leucovorin isolados, seguido de quimiorradioterapia concomitante e finalizado por mais dois ciclos de quimioterapia apenas. Com três anos de *follow-up*, melhores desfechos foram evidenciados no grupo de pacientes submetidos à QRA, como sobrevida livre de progressão (48% *versus* 31%) e sobrevida global (50% *versus* 41%), porém às custas de maior toxicidade. Apesar de o benefício ter se mantido após seguimento de dez anos, crítica se faz ao fato de apenas 10% dos pacientes incluídos no estudo terem recebido tratamento cirúrgico adequado, o que pode ter contribuído significativamente para os piores desfechos encontrados no grupo de cirurgia isolada<sup>86,87</sup>. O ARTIST trial, estudo que comparou QRA com QA em pacientes com CG submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2, não encontrou diferença significativa na sobrevida livre de progressão entre os dois braços. Entretanto, na análise de subgrupo, os pacientes com linfonodos positivos tratados com QRA obtiveram melhores desfechos. Nesse estudo, as estratégias comparadas foram seis ciclos de QA com capecitabina e cisplatina *versus* dois ciclos de quimioterapia com as mesmas drogas, seguida de radioterapia em concomitância com capecitabina e mais dois ciclos de quimioterapia com capecitabina e cisplatina<sup>88</sup>. Realizado pelo mesmo grupo, o estudo ARTIST II, avaliou a adição da radioterapia adjuvante à quimioterapia em indivíduos com ressecção tipo D2 e comprometimento nodal metastático, além de comparar os esquemas de QA com S-1 *versus* S-1 associado à oxaliplatina. Os autores não encontraram benefício com a utilização da QRA em relação ao grupo de quimioterapia com S-1 e oxaliplatina, mas apenas quando comparada ao grupo de S-1 isolado<sup>89</sup>.

Algoritmo 1. Tratamento no câncer gástrico.



QT: quimioterapia; RXT: radioterapia.

## 18. TRATAMENTO DOS CÂNCERES DE ESÔFAGO E ESTÔMAGO METASTÁTICOS

Os cânceres de esôfago e de estômago metastáticos são doenças altamente letais, e não há tratamento curativo para essas patologias. Dessa forma, o objetivo do tratamento é paliativo, visando ao controle de sintomas, à melhora da qualidade de vida e ao ganho de sobrevida. A terapia sistêmica constitui a base do tratamento dos pacientes que se apresentam com doença avançada e deve ser iniciada tão logo quanto possível, mas algumas modalidades de abordagem local podem ser necessárias para controle de sintomas, como obstrução, perfuração e sangramento. Cerca de 93% dos tumores de esôfago são adenocarcinomas ou carcinomas de células escamosas (CEC), e 90% dos tumores de estômago são adenocarcinomas. Portanto, abordaremos apenas essas duas histologias neste tópico<sup>90</sup>.

Até os anos de 1970, 70% dos tumores de esôfago eram constituídos por CEC, localizados preferencialmente nos terços médio e superior do esôfago. Nas últimas décadas, especialmente nos Estados Unidos e em países da Europa ocidental, observou-se uma gradual transição epidemiológica, e o adenocarcinoma passou a ser o subtipo histológico mais prevalente. Da mesma forma, o CG também experimentou uma transformação ao longo dos anos. Na década de 1930, a maioria dos tumores tinha origem no corpo e antro, mas, desde então, houve uma diminuição dos casos nessa topografia e aumento da frequência de tumores mais proximais<sup>90</sup>. O aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago distal e a maior frequência dos adenocarcinomas de estômago proximal dificultam a separação dessas duas doenças e, por isso, frequentemente utilizamos o termo tumor de junção esôfago-gástrica (JEG).

A maioria dos estudos clínicos incluiu pacientes com tumores de esôfago, JEG, estômago e de ambas as histologias. Por esse motivo, justifica-se a abordagem em conjunto dos tumores nessas localizações neste tópico. Entretanto, apesar de o resultado do tratamento sistêmico não ser significativamente diferente entre as duas histologias, algumas terapias moleculares, como *epidermal growth factor receptor 2* (anti-HER2) e *vascular endothelial growth factor* (VEGF), são específicas para adenocarcinomas.

### 18.1. Terapia de primeira linha

Uma meta-análise avaliou 64 estudos randomizados que comparavam quimioterapia *versus* melhor suporte clínico (BSC) e quimioterapia com droga única *versus* combinação de drogas. Os autores concluíram que a quimioterapia estendeu a sobrevida em 6,7 meses (4,3 para 11 meses) em relação ao BSC (HR: 0,3, 95%; IC: 0,24 a 0,55). A combinação de drogas aumentou sobrevida em um mês. O benefício clínico de esquemas com três drogas comparado com duas drogas em pacientes HER-2 negativos não foi clinicamente significativo<sup>91</sup>.

Dá-se preferência por iniciar primeira linha de tratamento que combine uma fluoropirimidina e uma platina. A platina pode ser a cisplatina ou a oxaliplatina, e a fluoropirimidina pode ser o 5-fluorouracil, a capecitabina e, quando disponível, sobretudo em países orientais, o S1. Todos os pacientes com adenocarcinoma devem ser testados para avaliar a superexpressão de HER-2, e aqueles positivos devem receber a associação de trastuzumab ao *doublet* de quimioterapia. Pacientes selecionados podem receber uma terceira droga, habitualmente epirrubicina ou docetaxel no protocolo de quimioterapia. Entretanto, essa conduta não está associada a ganho significativo de sobrevida, e sim a uma maior taxa de resposta, porém às custas de maior toxicidade<sup>92</sup>.

Pacientes idosos ou frágeis podem ser tratados com monoterapia com paclitaxel semanal, irinotecano, 5-fluorouracil modulado por leucovorin e capecitabina. Alternativamente, pode-se reduzir a dose dos protocolos de poliquimioterapia.

A imunoterapia com drogas anti-PD1, os chamados inibidores de *check-point*, também foi estudada em câncer esofagogástrico. Com resultados recentemente apresentados, os estudos Keynote-62, Checkmate-649 e ATTRACTION-04 demonstraram o benefício da associação de imunoterapia ao tratamento padrão no cenário metastático e serão comentados a seguir.

### **a.Monoterapia**

A monoterapia com taxano, tanto paclitaxel quanto docetaxel, foi avaliada em vários pequenos estudos fase II, que incluíram câncer de esôfago e de estômago, CEC e adenocarcinoma. Obteve-se sobrevida mediana de até nove meses e taxas de resposta que variaram entre 15% e 24%<sup>93-96</sup>. O irinotecano isolado também foi avaliado nesse cenário com respostas entre 14% e 20%, e sobrevida de até 7,1 meses em estudos fase II<sup>97-98</sup>. O fluorouracil modulado por leucovorin tem uma pequena atividade e pode ser uma opção pela baixa toxicidade. As fluoropirimidinas orais, como capecitabina e S1 (disponível no oriente), estão associadas a taxas de resposta de até 41%, mas com sobrevida global de até nove meses. Um estudo fase III demonstrou equivalência entre 5-fluorouracil infusional, capecitabina e S1<sup>99,100</sup>.

### **b.Poliquimioterapia**

Uma das primeiras combinações estudadas foi cisplatina com 5-fluorouracil infusional, que, em um estudo fase II randomizado com pacientes portadores de CEC de esôfago, demonstrou superioridade em relação a 5-fluorouracil isolado. Houve maior taxa de resposta (35% *versus* 19%), mas pequena e não significativa superioridade em sobrevida, às custas de maior toxicidade<sup>101</sup>. Um segundo estudo com cisplatina em dose fracionada e 5-fluorouracil em bolus modulado por leucovorin obteve taxa de resposta semelhante (27%) com menor toxicidade<sup>102</sup>.

O estudo REAL-2 comparou combinações de capecitabina (X) *versus* 5-fluorouracil (F) e de oxaliplatina (O) *versus* cisplatina (C) em pacientes com câncer



esofagogástrico metastático. Todos os quatro braços do estudo receberam epirrubicina (E) (EOX *versus* ECX *versus* EOF *versus* ECF). O estudo concluiu que capecitabina e oxaliplatina são tão efetivas quanto 5-fluorouracil e cisplatina, respectivamente<sup>103</sup>. Uma meta-análise incluindo esse estudo e outro importante estudo fase III, o ML17032, demonstrou que a combinação de capecitabina com oxaliplatina em comparação com 5-fluorouracil com cisplatina está associada a uma maior taxa de resposta e de sobrevida global. Consideramos ambas as combinações aceitáveis, e a escolha se baseia no perfil do paciente e na disponibilidade do tratamento<sup>104</sup>.

A associação de epirrubicina como uma terceira droga, juntamente com uma fluoropirimidina e uma platina, se baseia em grande parte nos resultados de um estudo fase III que comparou epirrubicina/cisplatina/5FU (ECF) com 5FU/doxorrubicina e metotrexato (FAMTX). O ECF associou-se a uma maior taxa de resposta (45% *versus* 21%) e de sobrevida mediana (8,9 *versus* 5,7 meses). Como já mencionado, o estudo REAL-2 e uma meta-análise evidenciaram a não inferioridade desse protocolo com ECX, EOF e EOX e talvez uma superioridade para o protocolo EOX. Atualmente, não acrescentamos rotineiramente a epirrubicina ao protocolo de tratamento com platina e fluoropirimidina<sup>103,104</sup>. O estudo fase II CALGB 80403 comparou cetuximabe (uma droga anti-EGFR) associado a ECF ou a FOLFOX. Não foi um estudo para avaliar a não inferioridade de FOLFOX em relação a ECF. Houve taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global semelhantes entre os grupos<sup>105</sup>. Uma meta-análise também concluiu que não há benefício na associação de epirrubicina ao esquema de quimioterapia<sup>106</sup>. Protocolos incluindo irinotecano associado a outras drogas, como 5-fluorouracil (Folfiri) e cisplatina, também são ativos em câncer esofagogástrico. Um estudo francês fase II comparou Folfiri com 5-fluorouracil + leucovorin com ou sem cisplatina e mostrou que esse esquema está associado a uma maior taxa de resposta (40% *versus* 27% *versus* 13%), sobrevida livre de progressão (6,9 *versus* 4,9 *versus* 3,2 meses) e sobrevida global (13,3 *versus* 9,5 *versus* 6,8 meses). O irinotecano associado à cisplatina é bem tolerado e foi superior ao 5-fluorouracil infusional no estudo japonês JCOG 9912, apresentando maior taxa de resposta (38% *versus* 9%) e sobrevida livre de progressão (4,8 *versus* 2,9 meses)<sup>107</sup>.

A incorporação de um taxano ao tratamento de primeira linha do câncer esofagogástrico foi avaliada no estudo TAX-325, que comparou cisplatina e 5-fluorouracil com ou sem docetaxel (DCF). O protocolo DCF foi superior com maior taxa de resposta (37% *versus* 25%), menor tempo para progressão (5,6 *versus* 3,7 meses) e maior sobrevida em dois anos (18% *versus* 9%). Entretanto, trata-se de protocolo tóxico, principalmente às custas de diarreia e neutropenia<sup>108</sup>. Posteriormente, o protocolo DCF modificado (mDCF) foi comparado com DCF e mostrou eficácia equivalente, mas com menor toxicidade<sup>109</sup>.

O protocolo Flot, que associa docetaxel à base de tratamento com 5-fluorouracil e oxaliplatina, é um esquema utilizado com frequência no contexto de

tratamento neoadjuvante, em que demonstrou ganho de sobrevida. Entretanto, essa combinação, apesar de associada a uma maior taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, não levou ao aumento da sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma gástrico<sup>110</sup>.

### c. Paciente frágil

Um estudo avaliou pacientes frágeis e/ou idosos com câncer esofagogástrico metastático em tratamento de primeira linha com capecitabina + oxaliplatina (Capox). Os pacientes receberam três níveis diferentes de dose: 100%, 80% ou 60% do convencional. O controle da doença nos grupos com dose reduzida não foi inferior, e a percepção do paciente quanto à qualidade de vida foi melhor nos grupos tratados com dose menor. Pacientes desse perfil podem ser alternativamente tratados com monoterapia com drogas como paclitaxel semanal, irinotecano ou 5-fluorouracil modulado por leucovorin<sup>111</sup>.

### d. Imunoterapia

A utilização de droga anti-PD1, como pembrolizumabe e nivolumabe, pode ser uma opção no tratamento de primeira linha de pacientes selecionados com câncer esofagogástrico metastático. A resposta a essa forma de terapia está relacionada à presença de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) e de níveis elevados de expressão tecidual de PD-L1 medida em *combined positive score* (CPS – positividade em células tumorais, linfócitos e macrófagos/total de células tumorais viáveis x 100).

O estudo Keynote-062 avaliou a sobrevida global no tratamento de primeira linha do CG e de JEG metastático, com expressão tumoral de PD-L1 e escore CPS  $\geq$  1%, e demonstrou a não inferioridade do pembrolizumabe em relação à quimioterapia (10,6 *versus* 11,1 meses, HR 0,91, 95 % CI 0,69-1,18). A imunoterapia associou-se a uma menor toxicidade. Uma análise do subgrupo com CPS  $\geq$  10% mostrou benefício em sobrevida favorecendo o grupo da imunoterapia (17,4 *versus* 10,8 meses, HR 0,69, 95% CI 0,49-0,97). Entretanto, a taxa de resposta com pembrolizumabe isolado foi baixa, e a droga possui alto custo, o que a torna uma opção de exceção. No mesmo estudo, não foi observado ganho de sobrevida com a associação de pembrolizumabe e quimioterapia *versus* quimioterapia isolada, mesmo no subgrupo com CPS  $\geq$  10<sup>112</sup>. Em contraponto aos dados demonstrados pelo estudo Keynote-062, os resultados de dois estudos mostrando benefício com a associação de imunoterapia com quimioterapia em primeira linha de tratamento do câncer esôfago-gástrico foram recentemente apresentados. O Checkmate-649, que comparou uso de quimioterapia isolada (Capox/Folfox) ou em associação ao nivolumabe evidenciou ganho de sobrevida global (14,4 *versus* 11,1 meses), sobrevida livre de progressão (7,7 *versus* 6,0 meses), taxa de resposta (60% *versus* 45%) e duração de resposta (9,5 *versus* 7,0 meses) a favor da associação<sup>113</sup>. Já o ATTRACTION-04 não mostrou ganho de sobrevida global, possivelmente pelo alto índice de *crossover*. Entretanto, os resultados

favoreceram a associação da imunoterapia com anti-PD1 em sobrevida livre de progressão (10,45 *versus* 8,34 meses), taxa de resposta (57,5 *versus* 47,8 meses) e duração de resposta (12,91 *versus* 8,67 meses). Esses resultados foram mais marcantes em pacientes com PD-L1 positivo no tecido tumoral com escore CPS  $\geq 5$ <sup>114</sup>. A associação de imunoterapia e quimioterapia com platina e fluoropirimidina no tratamento do câncer esôfago-gástrico metastático HER-2 negativo e com CPS  $\geq 5$  ainda não foi aprovada pelas agências regulatórias, mas provavelmente esses estudos definirão essa abordagem como novo *standard of care* em breve.

### e. Terapia Anti-HER2

Entre 7% e 38% dos pacientes com adenocarcinoma esofagogástrico tem amplificação ou superexpressão do HER-2. Essa frequência pode chegar a 32% para tumores situados na JEG e 21% para os localizados no estômago. No subtipo intestinal, ela varia de 3% a 23% e, no difuso, 0% a 6%. A ocorrência de resultados falso-negativos é elevada, e pelo menos seis biópsias do tumor primário devem ser realizadas<sup>115</sup>. O benefício da associação de trastuzumabe à quimioterapia no tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma de JEG e estômago com superexpressão ou amplificação do HER-2 foi demonstrado no estudo fase III ToGA. Nele, os pacientes foram randomizados para receber cisplatina associada a 5-fluorouracil ou capecitabina com ou sem trastuzumabe. Os pacientes deveriam ter superexpressão documentada por imuno-histoquímica (IHQ) 3+ ou amplificação do gene detectado por FISH. A taxa de resposta foi maior com trastuzumabe (47% *versus* 35%), e a sobrevida mediana também foi superior (13,8 *versus* 11,1 mês, HR 0,74, 95 % CI 0,61-0,91). Em uma análise de subgrupo, o ganho de sobrevida foi superior no grupo com IHQ 3+, chegando a 16,8 meses (HR 0,66, 95 % CI 0,50-0,87). O benefício foi menor no grupo com IHQ 2+ (HR 0,78, 95 % CI 0,55-1,10), e não houve ganho para pacientes com FISH positivo e IHQ 0 ou 1+. Portanto, a associação de trastuzumabe à quimioterapia está indicada no tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma de JEG e estômago com HER2+ ou FISH positivo. Há um risco baixo de cardiotoxicidade, que deve ser considerada na escolha do tratamento e no seguimento dos pacientes. Não temos estudos fase III avaliando outras combinações de quimioterapia em associação ao trastuzumabe diferente de cisplatina e fluoropirimidina. Entretanto, outras combinações utilizando oxaliplatina, como Capox e Folfox, são aceitas e até mesmo mais utilizadas. Outras drogas anti-HER-2 não mostraram benefício no tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma esofagogástrico metastático HER-2 positivo<sup>116,117</sup>.

## 18.2. Terapia de segunda e terceira linhas

Não há terapia padrão após falha à primeira linha de tratamento do câncer esofagogástrico. Houve comprovação de ganho de sobrevida em pelo menos cinco

estudos randomizados com as drogas ramucirumabe, paclitaxel, docetaxel e irinotecano. Características clínicas, preferência do paciente, tipo histológico e análise molecular podem ser utilizadas na escolha do protocolo a ser seguido. O objetivo é oferecer ganho de sobrevida com a menor toxicidade possível, preservando a qualidade de vida.

### **a. Quimioterapia**

O estudo japonês fase III WJOG 4007 e o sul-coreano fase III KCSG ST10-01 compararam terapia de segunda linha com irinotecano a cada 15 dias *versus* paclitaxel semanal. Ambos os esquemas foram equivalentes em resultado e tolerância. Ambas as drogas são opções como tratamento de segunda linha. Alguns consideram utilizá-las em terceira linha baseando-se no *crossover* ocorrido no estudo japonês, em que um número expressivo de pacientes que falharam a uma das drogas migrou para o braço concorrente<sup>118-121</sup>. Outra opção de quimioterapia na segunda linha é a utilização de outro taxano como o docetaxel ou nabpaclitaxel. Essa última droga foi comparada ao paclitaxel, e os resultados foram equivalentes, com menor reação infusional relacionada ao nabpaclitaxel<sup>122,123</sup>. Combinações como Folfiri e cisplatina com irinotecano são apropriadas para pacientes selecionados – CEC ou adenocarcinoma.

### **b. Imunoterapia**

Conforme comentado anteriormente, quando falamos do tratamento de primeira linha, a utilização de inibidores anti-PD1 é uma opção para pacientes selecionados com CEC e adenocarcinoma esofagogástrico que apresentam alta instabilidade de microssatélites e/ou expressão tecidual de PD-L1. Tais drogas se apresentam também como opção após falha ao tratamento inicial se não tiverem sido utilizadas em primeira linha. No Brasil, temos a aprovação do pembrolizumabe em terceira linha para pacientes com tumores gástricos que expressam PD-L1 com escore CPS  $\geq 1$ . A utilização em outras indicações no câncer gástrico é *off-label*. O estudo Keynote-181 comparou pembrolizumabe *versus* quimioterapia (paclitaxel, docetaxel ou irinotecano) após falha na segunda ou na terceira linha de tratamento em pacientes com adenocarcinoma e CEC do esôfago e JEG com expressão de PD-L1 CPS  $\geq 10$ . O pembrolizumabe foi superior à quimioterapia com taxas de sobrevida global de 9,3 *versus* 6,7 meses e sobrevida em 12 meses de 43% *versus* 20%. No Brasil, essa droga está aprovada para o tratamento de segunda e terceira linhas em pacientes com CEC de esôfago com PD-L1 CPS  $\geq 1$ <sup>124</sup>. Análises de eficácia desse e de outros estudos Keynote em tumores MSI-H ou dMMR levaram à aprovação do uso da droga a partir de segunda linha para pacientes com tal característica<sup>125,126</sup>.

O nivolumabe também foi aprovado para o tratamento do CEC de esôfago em segunda linha nos Estados Unidos, independentemente do nível de PD-L1

tecidual, com base nos dados do estudo ATTRACTION-3<sup>127</sup>. A presença de elevada carga mutacional tumoral (*tumor mutational burden* – TMB), geralmente  $\geq 10$  mut/mb, está associada à boa resposta à imunoterapia. O pembrolizumabe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de segunda linha de qualquer paciente com TMB = ou  $> 10$ <sup>128</sup>, mas ainda aguarda regularização em nosso país para essa indicação.

### c. Trifluridina/tipiracil (TAS-102)

O estudo TAGs comparou TAS-102 *versus* placebo em pacientes com adenocarcinoma de estômago e JEG previamente tratados (60% haviam recebido duas ou mais linhas de tratamento). Os autores relataram aumento de sobrevida (5,7 *versus* 3,6 meses) e boa tolerância no grupo TAS-102. Baseando-se nesses resultados, a FDA aprovou a droga para o tratamento de pacientes com tumor de JEG ou estômago em terceira linha<sup>129</sup>.

### d. Tratamento anti-VEGF

O ramucirumabe é um anticorpo que tem ação antiangiogênica por meio do bloqueio do VEGFR-2. O estudo de fase III REGARD comparou ramucirumabe *versus* placebo como tratamento de segunda linha em pacientes com adenocarcinoma avançado ou metastático da JEG ou estômago. Houve maior controle global da doença (49% *versus* 23%) no grupo tratado com ramucirumabe. A sobrevida global foi de 5,2 *versus* 3,8 meses, e a sobrevida livre de progressão foi de 2,1 *versus* 1,3 meses nos pacientes que receberam ramucirumabe ou placebo, respectivamente. A resposta objetiva foi de 8% *versus* 3%, com bom perfil de tolerância no braço experimental<sup>130</sup>.

O estudo de fase III RAINBOW avaliou o paclitaxel com ou sem ramucirumabe como tratamento de segunda linha em pacientes com adenocarcinoma avançado ou metastático da JEG ou estômago. A sobrevida global foi superior com o ramucirumabe, sendo 9,6 *versus* 7,4 meses (HR 0,807, 95% CI 0,678-0,962), bem como a sobrevida livre de progressão, que foi de 4,4 *versus* 2,9 meses, e a taxa de resposta, que foi de 26 *versus* 16% a favor da combinação<sup>131</sup>. O estudo de fase II RAMIRIS, que teve seus dados apresentados em 2020, comparou o uso de ramucirumabe associado ao Folfiri ou paclitaxel semanal nos pacientes previamente expostos à docetaxel. A combinação Folfiri + ramucirumabe demonstrou ser a melhor opção nesse contexto, com sobrevida livre de progressão de 4,3 meses em comparação com 2,0 meses (HR = 0,49;  $p = 0.008$ ). Atualmente, um estudo de fase III para comprovar tal hipótese encontra-se em andamento<sup>132</sup>.

Baseada nesses estudos, temos a aprovação de ramucirumabe como monoterapia ou associado ao paclitaxel para o tratamento de segunda linha em pacientes com adenocarcinoma avançado ou metastático da JEG ou estômago.

### e. Terapia anti-HER-2

A terapia anti-HER-2 não é indicada em segunda linha de forma rotineira para pacientes HER-2 positivos após falha terapêutica em primeira linha. A maioria dos estudos que avaliou o HER-2 como alvo terapêutico em segunda linha foi negativo, o que pode ser atribuído à perda de expressão do HER-2 ao longo do tratamento<sup>130-132</sup>. Exceção se faz ao trastuzumabe deruxtecán avaliado no estudo de fase II Gastric – Destiny 01, cuja apresentação dos resultados culminou na aprovação acelerada de seu uso em diferentes países. Essa droga apresentou superioridade em relação à QT na segunda linha em taxa de resposta objetiva (51 versus 14%;  $p < 0.0001$ ) e sobrevida global (HR = 0,59; 12,5 versus 8,4 meses;  $p = 0.009$ )<sup>133</sup>.

Tabela 4. Esquemas de tratamento quimioterápicos paliativos e indicações.

<b>PRIMEIRA LINHA</b>
CAPOX–PREFERENCIAL, PACIENTE PRECISA DEGLUTIR COMPRIMIDO
FOLFOX
CCAPECITABINA + CISPLATINA
5-FU+ CISPLATINA
DCF MODIFICADO – MAIS TÓXICO, SELECIONAR PACIENTE
FOLFIRI
TRASTUZUMAB + QUIMIOTERAPIA PARA HER-2 POSITIVO
MONOTERAPIA – PACLITAXEL, IRINOTECANO (PACIENTES FRÁGEIS/ IDOSOS)
<b>SEGUNDA LINHA</b>
DROGA ÚNICA – DOCETAXEL, PACLITAXEL, IRINOTECANO – CEC E ADENOCARCINOMA
COMBINAÇÕES – IRINOTECANO + CISPLATINA, FOLFIRI – CEC E ADENOCARCINOMA
RAMUCIRUMABE ISOLADO – ADENOCARCINOMA DE JEG E ESTÔMAGO
RAMUCIRUMABE + PACLITAXEL – ADENOCARCINOMA DE JEG E ESTÔMAGO
<b>TERCEIRA LINHA</b>
PEMBROLIZUMABE – ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO COM PD-L1 CPS = OU > 1

## REFERÊNCIAS

1. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1564-1571.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
3. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011;4(4):175-185.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
5. Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T et al. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut*. 2012;61(7):1103-4.
6. Borrmann R. Geschwulste des Magens. In: Henke F, Lubarsch O. *Handbuch spez pathol anat und histo*. Berlin: Springer-Verlag; 1926. p. 864-871.
7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
8. Broders AC. The microscopic grading of cancer. *S Clin North Am*. 1941;21:947-62.
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
10. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
11. Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP et al. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):287-294.
12. Li Kevin, Cannon JGD, Jiang SY et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer treatment: a cost-effectiveness analysis. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1288-96.
13. Ikoma N, Blum M, Chiang Y-J et al. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4332-7.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021 Jan;24(1):1-21.
15. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncology* 2017;3(9):1237-1244.
16. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer*. 2016 Apr;19(2):329-338.
17. An JY, Min JS, Hur H et al. Laparoscopic sentinel node navigation surgery versus laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer: short-term outcomes of a multicentre randomized controlled trial (SENORITA). *Brit J Surg*. 2020;107(11):1429-1439.
18. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Apr;7(4):309-15.
19. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):439-49.
20. Degiuli M, Reddavid R, Tomatis M et al. D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2021 Jun;150:10-22.
21. Katayama H, Tsuburaya A, Mizusawa J et al. An integrated analysis of two phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) of preoperative chemotherapy followed by D3 gastrectomy for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Gastric Cancer*. 2019 Nov;22(6):1301-1307.
22. Sakimura Y, Inaki N, Tsuji T et al. Long-term outcomes of omentum-preserving versus resecting gastrectomy for locally advanced gastric cancer with propensity score analysis. *Nature*. 2020;10(1):16305.
23. Jongerius EJ, Boerma D, Seldenrijk KA et al. Role of omentectomy as part of radical surgery for gastric cancer. *Br J Surg*. 2016 Oct;103(11):1497-503.
24. Katai H, Mizusawa J, Katayama H et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;5(2):142-151.
25. Lee SW, Etoh T, Ohyama T et al. Short-term outcomes from a multi-institutional, phase III study of laparoscopic versus open distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG 0901). *Jou Clin Oncol*. 2017;35(15):4029.

26. Hyung WJ, Yang HK, Park HK et al. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *Jou Clin Oncol.* 2020;38(28):3304-3313.
27. Kim HH, Han SU, Kim MC et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):506-513.
28. Yu J, Huang C, Sun Y et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(20):1983-1992.
29. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
30. União Internacional Contra o Câncer. TNM: Classificação de tumores malignos. Tradução Instituto Nacional de Câncer. 7ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
31. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2012 Sep;15(Suppl 1):S3-18.
32. Cardoso R, Coburn N, Seevaratman R et al. A Systematic review and meta-analysis on the utility of EUS for pre-operative staging for early and advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2011.
33. Ozer I, Bostanci EB, Orug T et al. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg.* 2009;198(1):25-30.
34. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H et al. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg.* 2000 Sep;24(9):1130-5.
35. Lehnert T, Rudek B, Kienle P et al. Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2002;89:471-475.
36. Blackshaw GRJC, Barry JD, Edwards P et al. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2003;6:225-229.
37. Carboni F, Lepiane P, Santoro R et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol.* 2005;90:95-100.
38. Xiao L, Li M, Xu F et al. Extended multi-organ resection for cT4 gastric carcinoma: a retrospective analysis. *Pak J Med Sci.* 2013;29(2):581-585.
39. Kitamura K, Tani N, Koike H et al. Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1769-1772.
40. Isozaki H, Tanaka N, Tanigawa N et al. Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer with macroscopic invasion to adjacent organs treated by radical surgery. *Gastric Cancer.* 2000;3:202-210.
41. Piso P, Bellin T, Aselmann H et al. Results of combined gastrectomy and pancreatic resection in patients with advanced primary gastric carcinoma. *Dig Surg.* 2002;19(4):281-285.
42. Mita K, Ito H, Fukumoto M et al. Surgical outcomes and survival after extended multiorgan resection for T4 gastric cancer. *Am Jou Surg.* 2012;203(1):107-111.
43. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M et al. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;202(2):223-230.
44. Kim JH, Jang YJ, Park SS et al. Surgical outcomes and prognostic factors for T4 gastric cancers. *Asian Jou Surg.* 2009;32(4):198-204.
45. Cheng TC, Tsai CY, Hsu JT et al. Aggressive surgical approach for patients with T4 gastric carcinoma: promise or myth? *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1606-1614.
46. Oñate-Ocaña LF, Becker M, Carrillo JF et al. Selection of best candidates for multiorgan resection among patients with T4 gastric carcinoma. *Jou Surg Oncol.* 2008;98(5):336-342.
47. Min JS, Jin SH, Park S et al. Prognosis of curatively resected pT4b gastric cancer with respect to invaded organ type. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:494-501.
48. Roberts P, Seevaratnam R, Cardoso R et al. Systematic review of pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15(Suppl 1):S108-S115.
49. van der Werf LR, Eshuis WJ, Draaisma WA et al. Nationwide outcome of gastrectomy with en-bloc partial pancreatectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2019 Dec;23(12):2327-2337.
50. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer (An Italian multicenter observational study). *Jama Surg* 2013;148(4):353-360.
51. Brar S, Seevaratman R, Cardoso R et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer.* 2012;15(Suppl 1):S100-S107.
52. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):113-23.
53. Hawkins WG. The case for neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer – invited critique. *Jama Surg.* 2013;148(4):361.



54. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*. 2003;90:1113-1119.
55. Muratore A, Zimmitti G, Lo Tesoriere R et al. Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:588-592.
56. Moon YW, Jeung HC, Rha SY et al. Changing patterns of prognosticators during 15-year follow-up of advanced gastric cancer after radical gastrectomy and adjuvant chemotherapy: a 15-year follow-up study at a single Korean institute. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2730-2737.
57. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810-1820.
58. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann of Surg*. 2009;250(2):242-246.
59. Guo J, Xu A, Sun X et al. combined surgery and extensive intraoperative peritoneal lavage vs surgery alone for treatment of locally advanced gastric cancer: The SEIPLUS randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2019 Jul 1;154(7):610-616.
60. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S et al. A proposal of a practical and optimal prophylactic strategy for peritoneal recurrence. *J Oncol*. 2012;2012:340380.
61. Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M et al. Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG 1102 trial). *Brit Jou Surg*. 2019;106(12):1602-10.
62. Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer*. 2012;15:335-337.
63. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome in 291 patients. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(1):16-23.
64. Emoto S, Kitayama J, Ishigami H et al. Clinical significance of cytological status of peritoneal lavage fluid during intra-peritoneal chemotherapy for gastric cancer with overt peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):780-6.
65. Coccolini F, Catena F, Glehen O et al. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Sep;42(9):1261-7.
66. Kono K, Yong WP, Okayama H et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal disease: experience from Singapore and Japan. *Gastric Cancer*. 2017 Mar;20(Suppl 1):122-127.
67. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S1 versus cisplatin plus S1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: Phoenix-GC trial. *Jou Clin Oncol*. 2018;36(19):1922-1929.
68. Boerner T, Graichen A, Jeiter T et al. CRS-HIPEC Prolongs Survival but is Not Curative for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3972-3977.
69. Chia CS, You B, Decullier E et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):1971-9.
70. Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1575-81.
71. Desiderio J, Chao J, Melstrom L et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:1-14.
72. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):2028-2040.
73. Garg PK, Jara M, Alberto M et al. The role of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the management of gastric cancer: a systematic review. *Pleura Peritoneum*. 2019;4(1):20180127.
74. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(2):367-373.
75. Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A et al. Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and Doxorubicin administered as a pressurized aerosol: an open-label, Phase-2 study (PIPAC-GA2). *Pleura Peritoneum*. 2016 Sep 1;1(3):159-166.
76. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, Bakrin N, Kepenekian V, Glehen O. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan;47(1):123-127.
77. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.

78. Ychou M, Boige V, Pignon J-P et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 10 de maio de 2011;29(13):1715-21.
79. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697-708.
80. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
81. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4502.
82. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Schmalenberg H et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *JCO*. 2020;38(15\_suppl):4501-4501.
83. 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.
84. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21.
85. Noh SH, Park SR, Yang H-K et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-96.
86. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725-30.
87. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-33.
88. Park SH, Sohn TS, Lee J et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3130-6.
89. Park SH, Zang DY, Han B et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *JCO*. 2019;37(15\_suppl):4001-4001.
90. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83(10):2049-53.
91. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004064.
92. Peixoto RD, Rocha-Filho DR, Weschenfelder RF et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *Ecancermedalscience*. 2020;14:1126.
93. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(5):898-902.
94. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(6):955-9.
95. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(14):1086-91.
96. Einzig AI, Neuberger D, Remick SC et al. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol*. 1996;13(2):87-93.
97. Köhne C-H, Catane R, Klein B et al. Irinotecan is active in chemonaive patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer*. 2003;89(6):997-1001.
98. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW et al. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2218-23.
99. Alberts AS, Schoeman L, Burger W et al. A phase II study of 5-fluorouracil and leucovorin in advanced carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. 1992;15(1):35-6.
100. Hong YS, Song SY, Lee SI et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1344-7.
101. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216-20.

102. Warner E, Jensen JL, Cripps C et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol.* 1999;38(2):255-9.
103. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36-46.
104. Okines AFC, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1529-34.
105. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2736-42.
106. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Oba K, Paoletti X et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(7):1565-77.
107. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4319-28.
108. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7.
109. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R et al. Randomized multicenter Phase II Study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus dcf plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3874-9.
110. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882-7.
111. Hall PS, Swinson D, Waters JS et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *JCO.* 2019;37(15\_suppl):4006-4006.
112. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-80.
113. Moehler M, Shitara K, Garrido M et al. LBA6\_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1191.
114. Boku N, Ryu M-H, Kato K et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 2019;30(2):250-8.
115. Barros-Silva JD, Leitão D, Afonso L et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2009;100(3):487-93.
116. Bang Y-J, Cutsem EV, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
117. Ter Veer E, Creemers A, de Waal L et al. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 15 de julho de 2018;143(2):438-48.
118. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8.
119. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306-14.
120. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer.* 2014;50(8):1437-45.
121. Lee K-W, Maeng CH, Kim T-Y et al. A Phase III Study to compare the efficacy and safety of paclitaxel versus irinotecan in patients with metastatic or recurrent gastric cancer who failed in first-line therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist.* 2019;24(1):18-e24.
122. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.

123. Shitara K, Takashima A, Fujitani K et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(4):277-87.
124. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138-48.
125. Muro K, Chung HC, Shankaran V et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717-26.
126. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10.
127. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.
128. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *JAMA Oncol.* 2018 May 10;4(5):e180013.
129. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-48.
130. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 4 de janeiro de 2014;383(9911):31-9.
131. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
132. Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Pauligk C et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel: Results from the phase II RAMIRIS Study of the AIO. *JCO.* 2020;38(15\_suppl):4514-4514.
133. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Positive gastric cancer. *N Eng J Med.* 2020;382(25):2419-30.