

BMJ Best Practice

Câncer de estômago

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
Critérios de diagnóstico	11
Tratamento	13
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	17
Novidades	24
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	27
Diretrizes	28
Diretrizes de diagnóstico	28
Diretrizes de tratamento	28
Referências	30
Aviso legal	37

Resumo

- ◇ Os sintomas manifestos são perda de peso e dor abdominal, embora pacientes com tumor proximal ou na junção gastroesofágica possam apresentar disfagia.
- ◇ Endoscopia digestiva alta com biópsia demonstrando o carcinoma é requerida para a confirmação do diagnóstico. É necessário estadiamento baseado em imagens.
- ◇ Doença em estágio inicial é tratada apenas com cirurgia.
- ◇ Doença avançada localmente é tratada com abordagem multimodal que inclui cirurgia seguida por quimiorradiação pós-operatória ou quimioterapia antes e depois da cirurgia.
- ◇ Doença metastática é tratada com quimioterapia ou quimiorradiação, além de cuidados de suporte.
- ◇ Complicações comuns incluem sangramento e obstrução gástricos.

Definição

Câncer de estômago é uma neoplasia que pode se desenvolver em qualquer região do estômago, com potencial de disseminação aos linfonodos e outros órgãos. A maioria dos tumores são adenocarcinomas. Outros tipos histológicos incluem linfoma, leiomiossarcoma, tumores neuroendócrinos e carcinomas de células escamosas; porém, estes são incomuns e não serão discutidos aqui.

Epidemiologia

Existem variações epidemiológicas globais acentuadas no câncer gástrico, com maior incidência no Leste Asiático, Europa Oriental e América do Sul, em comparação com o resto do mundo.[4] É mais comum em homens que em mulheres. A taxa de incidência anual populacional por 100,000 é de 80 homens japoneses, 30 mulheres japonesas, 18 homens britânicos, e 10 mulheres britânicas, 11 homens brancos norte-americanos, e 7 mulheres brancas norte-americanas.[5] A incidência tem caído drasticamente na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia desde 1930, mas a redução na Europa foi mais lenta.[6] A American Cancer Society estimou que 26,240 novos pacientes seriam diagnosticados com câncer gástrico nos EUA em 2018.[7] A incidência de câncer gástrico diminuiu 4 vezes nos EUA desde 1930,[4] o que tem sido atribuído à melhor preparação e refrigeração do alimento. No entanto, embora o número de casos de carcinoma gástrico distal tenha caído, houve aumento acentuado dos casos de câncer da junção gastroesofágica e gástrica proximal, sobretudo entre homens brancos, por motivos ainda não totalmente claros. O câncer gástrico é duas vezes mais frequente em homens que em mulheres, e é mais comum em idosos.[8] [9] Atualmente, negros, hispânicos e índios norte-americanos têm duas vezes mais chances de desenvolver câncer gástrico que pessoas brancas nos EUA.[10]

Etiologia

O risco de câncer gástrico foi associado ao consumo de alimentos defumados e salgados e à falta de refrigeração. A disseminação do uso de refrigeração foi citada como uma das causas da redução da incidência de câncer gástrico nos EUA desde 1930. Diversos estudos demonstraram uma associação entre o *Helicobacter pylori* e o câncer gástrico.[11] [12] [13] O aumento da incidência de lesões na junção gastroesofágica e na cárdia sugere uma patogênese comum, diferente daquela de lesões gástricas distais, mas a causa ainda não está clara.

Fisiopatologia

Diversos eventos no nível molecular foram implicados no desenvolvimento e progressão do câncer gástrico. O câncer gástrico pode envolver a perda do gene supressor tumoral, p53.[14] Vários proto-oncogenes, como ras, c-myc e erbB2 (HER2/neu), demonstraram estar superexpressados em casos de câncer gástrico.[14] O *H pylori* foi associado a eventos moleculares que podem causar câncer gástrico, como um aumento nas mutações do p53.[11]

A Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network classificou o câncer gástrico em quatro subtipos genômicos principais. Esses subtipos têm características distintas e alterações moleculares: 1) tumores positivos para vírus Epstein-Barr; 2) tumores instáveis de microssatélite; 3) tumores genomicamente estáveis; 4) tumores instáveis cromossômicos. Esta classificação pode ajudar a guiar a terapia do paciente no futuro.[15]

Classificação

Classificação de Lauren^[1]

Difuso (geralmente ocorre em pacientes jovens e tem prognóstico pior que o tipo intestinal)

Intestinal (geralmente ulcerativo e ocorre no estômago proximal e distal mais frequentemente que o tipo difuso)

Classificação da Sociedade Japonesa de Endoscopia^[2]

Tipo I: tumores polipoides ou em forma de massa

Tipo II: tumores planos ou de superfície minimamente elevada ou deprimida

Tipo III: os tumores estão associados a uma úlcera

Prevenção primária

Existem algumas evidências de que o uso de longo prazo da aspirina (baixa dosagem) e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem reduzir o risco de todos os cânceres gastrointestinais.[21]

Rastreamento

Programas de rastreamento em massa para câncer gástrico foram implementados em países com alta incidência da doença, como Japão e Chile. No entanto, não é custo-efetivo fazer rastreamento de pessoas assintomáticas em países onde há baixa incidência de câncer gástrico.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 77 anos de idade consulta seu clínico geral com uma perda de peso de 6.8 kg (15 lbs) e história de 3 meses de disfagia e dor abdominal. O único achado anormal no exame físico é o resultado positivo para sangue oculto nas fezes. Ele é encaminhado para endoscopia superior, que mostra uma massa exofítica e ulcerada na cárdia do estômago. A biópsia revela adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

Outras apresentações

Perda de peso e dor abdominal são dois dos sintomas mais comuns presentes em pacientes com câncer gástrico.[3] Disfagia é mais comum em pacientes com tumor proximal ou na junção gastroesofágica. Em pacientes com câncer de estômago avançado, um exame físico pode mostrar um nódulo supraclavicular esquerdo (nódulo de Virchow), nódulo periumbilical (nódulo de Sister Mary-Joseph) ou nódulo axilar esquerdo (nódulo de Irish). A doença metastática ovariana pode apresentar massas ovarianas (tumor de Krukenberg) em mulheres.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História

Perda de peso e dor abdominal persistente são os sintomas mais comuns presentes em pacientes com câncer gástrico,[3] embora a disfagia seja comum nos cânceres do estômago proximal ou da junção gastroesofágica. Os pacientes podem se apresentar com hemorragia digestiva alta ou melena.[3]

Exame físico

O exame físico pode revelar desconforto abdominal, que tende a ser epigástrica e vaga no estágio inicial da doença. Pode haver uma massa abdominal em pacientes com doença avançada. Pode haver também linfadenopatia, e a presença de um nódulo supraclavicular esquerdo (nódulo de Virchow), periumbilical (nódulo de Sister Mary-Joseph) ou axilar esquerdo (nódulo de Irish) pode indicar doença avançada.

Testes decisivos

Endoscopia digestiva alta com biópsia é o procedimento diagnóstico inicial de escolha. Após confirmação do diagnóstico, os pacientes devem passar por estadiamento a fim de determinar a extensão da doença. Por sua precisão no estadiamento de nódulos e tumores, a ultrassonografia endoscópica tornou-se um exame importante. Deve-se realizar uma radiografia torácica, considerando-se fortemente uma tomografia computadorizada (TC) do tórax em pacientes com lesões proximais. Uma TC de abdome e pelve deve ser realizada para verificar se há doença metastática. Tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) deve ser considerada para descartar metástases à distância, cuja presença torna o paciente inelegível para terapia curativa. No entanto, a eficácia da PET/CT é incerta, pois 50% dos tumores gástricos são negativos para fluorodesoxiglucose (FDG).[22] Deve-se considerar uma laparoscopia de estadiamento, pois é possível que doença peritoneal e metastática <5 mm não seja detectada, mesmo com TCs de alta qualidade. Em pacientes com doença metastática, o exame patológico deve incluir

imuno-histoquímica para HER2/neu, que pode estar superexpressado em um subgrupo de cânceres gástricos,[14] como terapia direcionada pode ser uma opção de tratamento para esses tumores.

Mutações nos genes de reparo de erro de pareamento do DNA (+MLH-1, MSH2, ou MSH6) podem levar à instabilidade de microssatélite (IMS) desses tumores. O status da IMS deve ser estabelecido, bem como o status PDL-1 para tumores avançados.

Fatores de risco

Fortes

anemia perniciosa

- Observou-se um risco extra 2 a 3 vezes maior de câncer gástrico em pacientes com anemia perniciosa.[16]

Helicobacter pylori

- Vários estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre o Helicobacter pylori e o câncer gástrico.[12] A bactéria causa inflamação, que pode resultar em atrofia, metaplasia e carcinoma.

compostos N-nitrosos

- Os compostos N-nitrosos são gerados após o consumo de nitratos. Esses são encontrados naturalmente em legumes e são usados como aditivos alimentares em diversos alimentos embutidos/curados. Bactérias orais podem converter nitrato em nitrito, que pode reagir com um composto amino para formar compostos N-nitrosos. Um aumento do nitrito gástrico foi observado em pacientes com lesões gástricas pré-cancerosas.[17]

Fracos

dieta pobre em frutas e legumes

- Dietas pobres em frutas e legumes foram associadas a um aumento do risco de câncer de estômago. Acredita-se que um alto teor de vitamina C, encontrado em frutas e legumes, reduza a formação de compostos N-nitrosos.[17]

dieta com alto teor de sal

- A ingestão elevada de sal danifica a mucosa gástrica e aumenta os efeitos carcinogênicos dos compostos N-nitrosos em roedores.[18] Em humanos, também demonstrou-se uma correlação entre a ingestão elevada de sal e o câncer.

tabagismo

- Uma metanálise de 40 estudos estimou um aumento de aproximadamente 1.5 a 1.6 vez do risco, tendo sido maior em homens.[19]

história familiar

- Entre 1% e 3% dos casos de câncer gástrico podem estar ligados a fatores genéticos. Mutação da E-caderina foi associada a 25% desses casos, com uma predisposição autossômica dominante para câncer gástrico do tipo difuso.[20]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Fatores de risco incluem anemia perniciosa, *Helicobacter pylori* e exposição a compostos N-nitrosos.

dor abdominal (comum)

- Tende a ser epigástrica e vaga no estágio inicial da doença.

perda de peso (comum)

- Perda de peso é um dos sintomas mais comuns em pacientes com câncer gástrico.[3]

linfadenopatia (incomum)

- Presença de nódulo supraclavicular esquerdo (nódulo de Virchow), nódulo periumbilical (nódulo de Sister Mary-Joseph) ou nódulo axilar esquerdo (nódulo de Irish).

Outros fatores de diagnóstico

idade entre 50 e 70 anos (comum)

- O pico de incidência do câncer gástrico ocorre entre os 50 e 70 anos de idade.[9]

sexo masculino (comum)

- Homens têm duas vezes mais chances de ter câncer gástrico.[8]

tabagismo (comum)

- O tabagismo aumenta em aproximadamente 1.5 vez a probabilidade de câncer gástrico.[19]

história familiar (comum)

- Cerca de 1% a 3% dos casos são familiares.[20]

náuseas (incomum)

- Alguns pacientes sentem náusea.

disfagia (incomum)

- São mais comuns em tumor proximal e na junção gastroesofágica.

hemorragia digestiva baixa (incomum)

- Em um estudo da American College of Surgeons, 20% dos pacientes apresentaram melena.[3]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
endoscopia digestiva alta com biópsia <ul style="list-style-type: none"> Deve ser solicitada em qualquer paciente com suspeita de malignidade gástrica. Caso a lesão gástrica seja suspeita e a biópsia negativa, é necessário repetir a biópsia. Em pacientes com doença metastática, o exame patológico deve incluir imuno-histoquímica para HER2/neu, que pode estar superexpressado em um subgrupo de cânceres gástricos,[14] pois terapia direcionada pode ser uma opção de tratamento para esses tumores. 	úlcera ou massa ou alterações na mucosa

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ultrassonografia endoscópica (USE) <ul style="list-style-type: none"> Deve ser solicitada para pacientes com diagnóstico de câncer gástrico. A USE tem uma precisão de 78% no estágio T e 77% no estágio N.[23] A USE também permite a aspiração com agulha fina de nódulos regionais. 	determina tumor clínico (T) e estágio do nódulo (N)
tomografia computadorizada do abdome/pelve <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para todos os pacientes com câncer gástrico. A sensibilidade para detecção de doença metastática nodal varia de 59% a 87%.[24] [25] 	lesões metastáticas
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para todos os pacientes com câncer gástrico. 	lesões metastáticas
tomografia computadorizada torácica <ul style="list-style-type: none"> Solicitada para pacientes com tumor proximal ou na junção gastroesofágica. 	lesões metastáticas
laparoscopia <ul style="list-style-type: none"> Considerada para pacientes com estudos radiográficos negativos antes da terapia definitiva. É possível obter citologia peritoneal e biópsias de lesões suspeitas. 	lesões metastáticas
tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> A tomografia por emissão de pósitrons (PET)/tomografia computadorizada (TC) tem um papel no estadiamento pré-operatório. PET/CT é mais sensível que TC para detecção de metástases a distância. Contudo, o exame de PET/CT pode não detectar cerca de 40% dos cânceres gástricos.[26] [27] [28] 	doença metastática

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Úlcera péptica	<ul style="list-style-type: none"> Evidência de sangramento gastrointestinal, perda de peso, saciedade precoce, uma massa palpável ou linfadenopatia, icterícia, disfagia progressiva, vômitos recorrentes, história familiar de câncer ou início dos sintomas após os 55 anos de idade aumentam a probabilidade de câncer.[29] 	<ul style="list-style-type: none"> Diferenciada da neoplasia gástrica por meio de endoscopia e biópsia. Após todo tratamento de úlcera péptica, deve-se repetir a endoscopia para documentar a cura.
Estenose esofágica benigna	<ul style="list-style-type: none"> Pode ter uma história de doença do refluxo gastroesofágico. 	<ul style="list-style-type: none"> Diferenciada da neoplasia gástrica por meio de endoscopia e biópsia.
Acalasia	<ul style="list-style-type: none"> Suspeita de malignidade em pacientes com sintomas há menos de 6 meses, surgimento após os 60 anos de idade e perda de peso excessiva em relação à duração dos sintomas.[30] 	<ul style="list-style-type: none"> Diferenciada da neoplasia gástrica por meio de manometria, endoscopia e biópsia. Pseudoacalasia é o termo usado para características de acalasia (com base em achados de esofagografia com bário, manometria e endoscopia) cuja causa, em última análise, é devida à malignidade.

Critérios de diagnóstico

Estadiamento de câncer do American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição, 2016[31]

Tumor primário (T)

- TX = tumor primário não pode ser avaliado
- T0 = nenhuma evidência de tumor primário
- Tis = carcinoma in situ, tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria
- T1 = o tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
 - T1a = o tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
 - T1b = o tumor invade a submucosa
- T2 = o tumor invade a muscular própria
- T3 = o tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso, sem invasão do peritônio visceral ou das estruturas adjacentes
- T4 = o tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes

- T4a = o tumor invade a serosa (peritônio visceral)
- T4b = o tumor invade as estruturas adjacentes

Linfonodos regionais (N)

- NX = os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 = sem metástases linfonodais regionais
- N1 = metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
- N2 = metástase em 3 a 6 linfonodos regionais
- N3 = metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
- N3a = metástase em 7 a 15 linfonodos regionais
- N3b = metástase em 16 ou mais linfonodos regionais

Metástase à distância (M)

- M0 = sem metástases remotas
- M1 = metástase remota

Agrupamento por estágio

- Estádio 0 = Tis N0 M0
- Estádio IA = T1 N0 M0
- Estádio IB = T2 N0 M0; T1 N1 M0
- Estádio IIA = T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0
- Estádio IIB = T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0
- Estádio IIIA = T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0
- Estádio IIIB = T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0
- Estádio IIIC = T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0
- Estádio IV = qualquer T qualquer N M1

Abordagem passo a passo do tratamento

É altamente recomendável uma avaliação multidisciplinar antes de iniciar a terapia. A meta do tratamento é curar pacientes com doença localizada e amenizar seus sintomas, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes com doença metastática.

Doença localizada

Cirurgia

- Recomenda-se ressecção cirúrgica como única modalidade de tratamento de doença localizada em estágio inicial (T1b-T2, N0). No entanto, em doença mais avançada (T2 ou superior, e qualquer N), recomenda-se tratamento pré-operatório ou tratamento adjuvante em associação com gastrectomia. Estudos randomizados estão comparando gastrectomia laparoscópica com gastrectomia aberta para câncer gástrico.[32] [33] Dados sobre desfechos em curto prazo provenientes desses estudos sugerem que a gastrectomia laparoscópica para câncer gástrico em estágio I é segura e apresenta o benefício de menor ocorrência de complicações de feridas em comparação com a gastrectomia aberta convencional.[33] Até o momento, outros estudos não demonstram qualquer diferença na mortalidade de curto prazo entre gastrectomia laparoscópica e gastrectomia aberta e nenhuma evidência para qualquer diferença nos desfechos de curto e longo prazos entre gastrectomia laparoscópica e gastrectomia aberta, com base em evidências de baixa qualidade.[34]
- A extensão da ressecção cirúrgica depende da localização do tumor. Geralmente, recomenda-se a gastrectomia total em casos de tumor proximal. Pacientes com carcinoma gástrico distal não tiveram benefícios de sobrevida com gastrectomia total em comparação com gastrectomia subtotal.[35] [36] Caso cirurgia esteja sendo considerada, tumores T4 requerem ressecção em bloco das estruturas envolvidas.
- A extensão da dissecação dos linfonodos é controversa. Estudos não demonstraram benefícios de sobrevida entre dissecação D1 (dissecação dos nódulos perigástricos) e dissecação D2 (dissecação dos nódulos perigástricos e nódulos ao longo das artérias gástrica esquerda, hepática, celíaca e esplênica). Dissecação D2 pode estar associada a taxas mais baixas de recorrência locorregional e mortes relacionadas ao câncer gástrico, mas também pode estar associada a taxas mais altas de morbidade e mortalidade. Dissecação D2 modificada (com preservação do baço) é recomendada e considerada uma técnica padrão em muitas instituições. A inclusão de dissecação para-aórtica na dissecação D2 não melhora a sobrevida.[37] [38] [39]
- Pacientes com câncer gástrico superficial em estágio inicial (T1a) podem ser tratados com ressecção endoscópica de mucosa (REM). Os candidatos adequados para a REM são aqueles com adenocarcinoma confinado à mucosa, com <2 cm de diâmetro, baixo ou moderado grau de diferenciação, sem evidência de úlcera e sem envolvimento linfovascular.[40] [41] [42]

Quimiorradiação

- Pacientes com doença patológica em estágio II-IIIc ou qualquer T, N+ ou ressecção R1, devem receber radiação pós-operatória com quimioterapia adjuvante com fluoruracila, pois esse esquema demonstrou melhorar a sobrevida global.[43] [44]
- Quimiorradiação pré-operatória pode ser oferecida, pois pode reduzir o estadiamento do câncer e aumentar a ressecabilidade.[45]

- Deve-se oferecer quimiorradiação, que consiste de radioterapia e fluoruracila (ou fluoruracila e paclitaxel), a pacientes com doença localizada não candidatos à cirurgia. A sobrevida global é maior em pacientes com câncer gástrico localmente avançado tratado com quimiorradiação, comparada com pacientes tratados somente com radiação.[46] [47]

Quimioterapia

- Quimioterapia perioperatória com ECF (epirrubicina, cisplatina e fluoruracila) demonstrou melhorar a sobrevida global em pacientes com doença no estágio II ou câncer gástrico superior, comparado com cirurgia isolada.[48] [49] No entanto, o estudo FLOT4 (folinato de cálcio, oxaliplatina, fluorouracil e folinato de cálcio) mostrou desfechos melhores em pacientes com tratamento de câncer ressecável gástrico e da junção gastroesofágica, comparado com ECF perioperatório (epirrubicina, cisplatina e fluoruracila)/ECX (epirrubicina, cisplatina e capecitabina).[50]
- Nos EUA, ensaios clínicos com quimioterapia pós-operatória não demonstraram qualquer benefício; contudo, ensaios clínicos japoneses e coreanos favorecem quimioterapia adjuvante após dissecação D2.[51] [52]

Quimioterapia versus quimiorradiação

- Um ensaio clínico randomizado comparou capecitabina pós-operatória e cisplatina a capecitabina pós-operatória e cisplatina seguida por radiação com capecitabina concomitante. A adição de radiação não reduziu significativamente a taxa de recorrência, apesar de uma análise de subgrupos não planejada demonstrar melhora na sobrevida livre de doença em pacientes com doença positiva para linfonodos.[53]

Doença metastática

Quimioterapia e/ou imunoterapia com ou sem radiação

- A quimioterapia melhora a qualidade de vida e sobrevida quando comparada aos melhores cuidados de suporte oferecidos a pacientes com câncer gástrico metastático.[54] [55] [56] O tratamento de primeira linha para doença metastática inclui a combinação de um composto de platina com fluoruracila. A adição de um terceiro agente, como uma antraciclina (por exemplo, epirrubicina) na Europa (esquema ECF = epirrubicina, cisplatina e fluoruracila) ou um taxano (por exemplo, docetaxel) nos EUA (DCF = docetaxel, cisplatina e fluoruracila) é uma prática comum.[57] [58] [59] Estudos demonstraram que a fluoruracila pode ser substituída pela capecitabina, e a cisplatina, pela oxaliplatina.[60] [61] A substituição da oxaliplatina pela cisplatina está associada a um nível de toxicidade menor.[60] [62]
- Em tumores com superexpressão do HER2/neu, com escore de 3+ por coloração imuno-histoquímica ou de 2+ por coloração imuno-histoquímica e análise positiva para hibridização in situ por fluorescência (FISH), deve-se adicionar trastuzumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que atua no receptor de HER2/neu) à quimioterapia citotóxica. Demonstrou-se que essa combinação aumenta a sobrevida global em pacientes com câncer gástrico avançado.[63]
- Deve-se considerar quimioterapia de segunda linha em pacientes submetidos a tratamento de primeira linha com boa capacidade funcional. Um taxano ou um irinotecano, como agente único ou combinados, permite uma melhora moderada da sobrevida global em comparação aos melhores cuidados de suporte.[64] [65] De maneira similar, a monoterapia com ramucirumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular, mostrou produzir melhoras nos pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica que tiveram progressão da doença após

quimioterapia de primeira linha contendo fluoropirimidina ou platina.[66] Em um ensaio clínico de pacientes com adenocarcinoma gástrico metastático (ensaio clínico RAINBOW), o ramucirumab foi adicionado ao paclitaxel semanal como uma terapia de segunda linha. A combinação demonstrou uma melhora significativa tanto na sobrevida livre de progressão quanto na sobrevida global sobre o paclitaxel isolado.[67]

- Pembrolizumabe (um inibidor de ponto de verificação do anticorpo do anti-PD1) é aprovado nos EUA e em alguns outros países para o tratamento de pacientes com câncer gástrico localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam PDL-1 (escore positivo combinado > 1) depois de progressão da doença em duas ou mais linhas de terapias prévias, incluindo regimes contendo platina e fluoropirimidina, ou terapia direcionada para HER2 em pacientes com tumores HER2-positivo. A aprovação é baseada no estudo KEYNOTE-059, que constatou que o pembrolizumabe melhorou a taxa de resposta do câncer gástrico metastático intensivamente tratado em comparação com placebo.[68]

Gastrectomia paliativa

- Pode melhorar sintomas como sangramento e obstrução.

Complicações do tratamento

Cirúrgico

- Gastroparesia, síndrome de dumping, vazamento anastomótico, infecção da ferida operatória, complicações cardiopulmonares no pós-operatório e desnutrição
- Complicações cardíacas e pulmonares no pós-operatório, como infarto do miocárdio e pneumonia.

Quimioterapia

- Neutropenia febril, trombocitopenia, náuseas e fadiga.

Irradiação

- Anorexia, trombocitopenia e náuseas
- Pode-se considerar um tubo de alimentação como suporte nutricional em pacientes em tratamento com radiação abdominal superior.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
localizada: candidatos cirúrgicos	
1a	cirurgia
adjunto	quimioterapia perioperatória ou quimiorradiação pós-operatória
localizado: candidato não-cirúrgico	

Agudo		(resumo)
	1a	quimiorradiação
doença metastática e avançada		
	1a	quimiorradiação ou quimioterapia e/ou imunoterapia
	adjunto	gastrectomia paliativa
	2a	pembrolizumabe
	adjunto	gastrectomia paliativa

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

localizada: candidatos cirúrgicos

1a

cirurgia

- » Ressecção cirúrgica deve ser o tratamento primário para doença localizada recente com condições clínicas satisfatórias. Para todos os pacientes com T2 ou superior e qualquer N, o tratamento perioperatório deve ser considerado. Estudos randomizados estão comparando gastrectomia laparoscópica com gastrectomia aberta para câncer gástrico.[32] [33]
- » A extensão da ressecção cirúrgica depende da localização do tumor. Geralmente, recomenda-se a gastrectomia total em casos de tumor proximal. Pacientes com carcinoma gástrico distal não tiveram benefícios de sobrevida com gastrectomia total em comparação com gastrectomia subtotal.[35] [36]
- » Pacientes com câncer gástrico superficial em estágio inicial (T1a) podem ser tratados com ressecção endoscópica de mucosa (REM). Os candidatos adequados para a REM são aqueles com adenocarcinoma confinado à mucosa, com <2 cm de diâmetro, baixo ou moderado grau de diferenciação, sem evidência de úlcera e sem envolvimento linfovascular.[40] [41] [42]
- » A extensão da dissecação dos linfonodos é controversa. Estudos não demonstraram benefícios de sobrevida entre dissecação D1 (dissecação dos nódulos perigástricos) e dissecação D2 (dissecação dos nódulos perigástricos e nódulos ao longo das artérias gástrica esquerda, hepática, celíaca e esplênica). Dissecação D2 pode estar associada a taxas mais baixas de recorrência locoregional e mortes relacionadas ao câncer gástrico, mas também pode estar associada a taxas mais altas de morbidade e mortalidade. Dissecação D2 modificada (com preservação do baço) é considerada uma técnica padrão em muitas instituições. A inclusão de dissecação para-aórtica na dissecação D2 não melhora a sobrevida.[37] [38] [39]

adjunto

quimioterapia perioperatória ou quimiorradiação pós-operatória

Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

quimioterapia perioperatória (ECF)

» epirubicina

-e-

» cisplatina

-e-

» fluorouracil

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

OU

quimioterapia perioperatória (FLOT4)

» docetaxel

-e-

» oxaliplatina

-e-

» fluorouracil

-e-

» folinato de cálcio

OU

quimiorradiação pós-operatória

» **radioterapia**: administrada 5 dias por semana por 5 semanas

-e-

» fluorouracil

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

» Pacientes com doença patológica em estágio II-IIIC ou qualquer T, N+ ou ressecção R1, devem receber radiação pós-operatória com quimioterapia adjuvante com fluoruracila, pois esse esquema demonstrou melhorar a sobrevida global.[43] [44] A quimiorradiação pós-operatória consiste em 1 ciclo de fluoruracila (com ou sem folinato de cálcio) administrado antes da radiação, seguido de 2 ciclos após a radiação. Durante a radiação, o fluoruracila é administrado nos primeiros 4 dias e nos últimos 3 dias de radiação. Os efeitos adversos da radiação incluem náuseas, vômitos (os pacientes podem precisar de tratamento com antieméticos antes da radiação), perda de peso e diarreia. Mais raramente, a radiação pode causar uma obstrução do intestino delgado e danos hepáticos e renais.[45]

» Outra opção é administrar quimioterapia adjuvante, que melhora a sobrevida em

Agudo

pacientes submetidos à ressecção curativa.[49] [69] [70]

» Quimioterapia perioperatória com ECF (epirrubicina, cisplatina e fluoruracila) demonstrou melhora a sobrevida global em pacientes com doença no estágio II ou câncer gástrico superior.[48] [49] No entanto, o estudo FLOT4 (folinato de cálcio, oxaliplatina, fluorouracil e folinato de cálcio) mostrou desfechos melhores em pacientes com tratamento de câncer ressecável gástrico e da junção gastroesofágica, comparado com ECF perioperatório (epirrubicina, cisplatina e fluoruracila)/ECX (epirrubicina, cisplatina e capecitabina).[50]

» Nos EUA, ensaios clínicos com quimioterapia adjuvante não demonstraram nenhum benefício; contudo, ensaios clínicos japoneses e coreanos favorecem quimioterapia adjuvante após dissecação D2.[51] [52]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

localizado: candidato não-cirúrgico

1a quimiorradiação

Opções primárias

» **radioterapia**: administrada 5 dias por semana por 5 semanas

-e-

» **fluorouracil**

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

OU

» **radioterapia**: administrada 5 dias por semana por 5 semanas

-e-

» **fluorouracil**

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

-e-

» **paclitaxel**

» Deve-se oferecer quimiorradiação, que consiste em radioterapia e fluoruracila (ou fluoruracila e um taxano, como paclitaxel) a pacientes com doença localizada não candidatos à cirurgia. Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila, pois ele potencializa seus efeitos.

Agudo

» Os efeitos adversos da radiação incluem náuseas, vômitos (os pacientes podem precisar de tratamento com antieméticos antes da radiação), perda de peso e diarreia. Mais raramente, a radiação pode causar uma obstrução do intestino delgado e danos hepáticos e renais.

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

doença metastática e avançada

1a quimiorradiação ou quimioterapia e/ou imunoterapia

Opções primárias

ECF

» epirrubicina

-e-

» cisplatina

-e-

» fluorouracil

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

OU

Alternativa ao ECF

» epirrubicina

-e-

» oxaliplatina

-e-

» capecitabina

OU

DCF

» docetaxel

-e-

» cisplatina

-e-

» fluorouracil

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

OU

Alternativa ao DCF

» docetaxel

-e-

» oxaliplatina

-e-

» capecitabina

OU

Agudo

EOX

» epirrubicina

-e-

» oxaliplatina

-e-

» fluorouracil

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

OU

quimiorradiação

» **radioterapia**: administrada 5 dias por semana por 5 semanas

-e-

» fluorouracil

Geralmente administra-se folinato de cálcio com fluoruracila.

OU

» cisplatina

-e-

» fluorouracil

-e-

» trastuzumabe

Opções secundárias

» docetaxel

OU

» irinotecano

OU

» ramucirumab

OU

» ramucirumab

-e-

» paclitaxel

» A quimioterapia melhora a qualidade de vida e sobrevida quando comparada aos melhores cuidados de suporte oferecidos a pacientes com câncer gástrico metastático.[54] [55] [56] O tratamento de primeira linha para doença metastática inclui a combinação de um composto de platina com fluoruracila. A adição de um terceiro agente, como uma antraciclina (por exemplo, epirrubicina) na Europa (esquema

Agudo

ECF = epirrubicina, cisplatina e fluoruracila) ou um taxano (por exemplo, docetaxel) nos EUA (DCF = docetaxel, cisplatina e fluoruracila) é uma prática comum.[57] [58] [59] Outros estudos demonstraram que a fluoruracila pode ser substituída pela capecitabina, e a cisplatina, pela oxaliplatina.[60] [61] A substituição da oxaliplatina pela cisplatina está associada a um nível de toxicidade menor.[60] [62]

» Ensaios clínicos recentes utilizaram o esquema EOX (epirrubicina, oxaliplatina e fluoruracila) e FLO (fluoruracila, folinato de cálcio [leucovorina] e oxaliplatina).[60] [61]

» A sobrevida global é maior em pacientes com câncer gástrico localmente avançado tratado com quimiorradiação, comparada com pacientes tratados somente com radiação.[46] [47] Os efeitos adversos da radiação incluem náuseas, vômitos (os pacientes podem precisar de tratamento com antieméticos antes da radiação), perda de peso e diarreia. Mais raramente, a radiação pode causar uma obstrução do intestino delgado e danos hepáticos e renais.

» Em tumores metastáticos com superexpressão do HER2/neu, com escore de 3+ por coloração imuno-histoquímica ou de 2+ por coloração imuno-histoquímica e análise positiva para hibridização por fluorescência in situ (FISH – Fluorescence In Situ Hybridisation), deve-se adicionar trastuzumabe (um anticorpo monoclonal humanizado que atua no receptor de HER2/neu) à quimioterapia citotóxica. Essa combinação demonstrou aumentar a sobrevida global significativamente.[63]

» Deve-se considerar quimioterapia de segunda linha em pacientes submetidos a tratamento de primeira linha com boa capacidade funcional. Um taxano (por exemplo, docetaxel) ou um irinotecano, como um agente único ou combinados, permite uma melhora moderada na sobrevida global em comparação aos melhores cuidados de suporte.[64] [65] De maneira similar, a monoterapia com ramucirumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular, mostrou produzir melhoras nos pacientes com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica que tiveram progressão da doença após quimioterapia de primeira linha contendo fluoropirimidina ou platina.[66] Outra opção é o ramucirumab associado ao paclitaxel.[67]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

Agudo

adjunto **gastrectomia paliativa**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pode melhorar sintomas como sangramento e obstrução.

2a **pembrolizumabe**

Opções primárias

» pembrolizumabe

» O pembrolizumabe é aprovado nos EUA e alguns outros países para o tratamento de pacientes com câncer gástrico localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam PDL-1 (escore positivo combinado > 1) após a progressão da doença em duas ou mais linhas de terapias prévias, incluindo regimes contendo platina e fluoropirimidina, ou terapia direcionada para HER2 em pacientes com tumores HER2-positivo. A aprovação é baseada no estudo KEYNOTE-059, que constatou que o pembrolizumabe melhorou a taxa de resposta do câncer gástrico metastático pesadamente tratado em comparação com placebo.[68]

» Consulte os protocolos locais da especialidade para diretrizes sobre dosagens.

adjunto **gastrectomia paliativa**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pode melhorar sintomas como sangramento e obstrução.

Novidades

Agentes quimioterápicos em investigação

S-1 (tegafur, 5-cloro-2,4-di-hidropirimidina e oxonato de potássio), uma fluoropirimidina de quarta geração, amplamente utilizada no Japão;^[71] no entanto, não está aprovada para uso em alguns países, incluindo os EUA. S-1 associada a cisplatina (combinadas) foram estudadas em pacientes em outros países, mas não aumentaram a sobrevida global em comparação com fluoruracila/cisplatina.^[72] No ensaio clínico de primeira linha sobre câncer gástrico avançado FLAGS (First-Line Advanced Gastric Cancer Study), a cisplatina/S-1 não prolongou a sobrevida global de pacientes com câncer gástrico do tipo difuso metastático comparado com cisplatina/fluoruracila.^[73] Achados do ensaio INTEGRATE (estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de fase II de regorafenibe no câncer gastroesofágico refratário avançado) demonstram ser promissores quanto ao regorafenibe no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de estômago.^[74] Há planos de um estudo clínico de fase III.

Recomendações

Monitoramento

Durante o tratamento, recomenda-se monitorar o hemograma completo ao longo da quimioterapia. Após o tratamento, recomenda-se o acompanhamento nutricional cuidadoso: por exemplo, deve-se monitorar a vitamina B12 em pacientes que se submeteram a gastrectomia proximal ou total. Todos os pacientes devem ser reavaliados a cada 4 meses por 3 anos e, após esse período, anualmente.

Imagens radiográficas e endoscopia devem ser realizadas conforme indicações clínicas.

Pacientes com doença recorrente pode ser considerados para quimioterapia de salvamento, contanto que apresentem uma capacidade funcional adequada.^[57] ^[58]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser encorajados a seguir as diretrizes de boa saúde estabelecidas, como manter um peso saudável, não fumar e manter uma dieta balanceada. Caso náuseas e vômitos se tornem um problema, deve-se orientar os pacientes a entrar em contato com seu médico, pois existem diversos medicamentos para reduzir estes sintomas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
desnutrição	variável	média
<p>Frequentemente se deve à dor abdominal e/ou disfagia.</p> <p>O estado nutricional do paciente deve ser monitorado criteriosamente e, se necessário, aprimorado com suplementação oral e/ou parenteral.^[76]</p>		
obstrução gástrica	variável	baixa
<p>A extensão local do tumor pode causar obstrução intraluminal maligna. Os pacientes apresentam náuseas, vômitos e anorexia.</p> <p>Deve ser tratada com cirurgia, stent endoluminal ou radiação.^[76]</p>		
hemorragia digestiva	variável	baixa
<p>Pode ocorrer sangramento excessivo em um tumor necrótico ou ulcerado.</p> <p>Tratado com embolização arterial ou intervenção endoscópica, embora pacientes possam necessitar de cirurgia.</p> <p>A quimiorradiação pode ser considerada em pacientes não candidatos à cirurgia, caso continuem com sangramento lento.^[76]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
perfuração gástrica	variável	baixa
<p>Causada pela erosão do tumor através da parede do estômago.</p> <p>Trata-se de uma emergência e geralmente apresenta choque e peritonite.</p> <p>Deve-se realizar avaliação cirúrgica imediatamente.^[77]</p>		
obstrução do intestino delgado	variável	baixa
<p>A obstrução do intestino delgado pode ser um resultado da doença peritoneal que pode causar obstrução extraluminal.</p> <p>Deve ser tratada com hidratação intravenosa e reposição eletrolítica. Deve-se realizar consulta cirúrgica imediatamente.</p> <p>O prognóstico é reservado.^[76]</p>		
gastroparesia pós-operatória	variável	baixa
Complicação reconhecida do tratamento cirúrgico.		
síndrome de dumping pós-operatória	variável	baixa
<p>Complicação reconhecida do tratamento cirúrgico.</p> <p>Pacientes com síndrome de dumping devem evitar a ingestão de açúcares concentrados.</p>		
vazamento anastomótico pós-operatório	variável	baixa
<p>Complicação reconhecida do tratamento cirúrgico.</p> <p>Causado por isquemia tecidual ou erro técnico. Diagnóstico precoce e intervenção cirúrgica são os principais fatores para limitar a morbidade.</p>		
infecção da ferida no pós-operatório	variável	baixa
<p>Complicação reconhecida do tratamento cirúrgico.</p> <p>Causada por contaminação intestinal ou falha na técnica cirúrgica estéril. A celulite da ferida operatória pode ser tratada com antibióticos; drenagem purulenta das feridas requer reabertura.</p>		
infarto do miocárdio pós-operatório	variável	baixa
Complicação reconhecida do tratamento cirúrgico.		
pneumonia pós-operatória	variável	baixa
Complicação reconhecida do tratamento cirúrgico.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações relacionadas à quimioterapia	variável	baixa
Incluem neutropenia febril, trombocitopenia e náuseas.		
complicações relacionadas à radiação	variável	baixa
Incluem anorexia, trombocitopenia e náuseas. Pode-se considerar um tubo de alimentação como suporte nutricional em pacientes em tratamento com radiação abdominal superior.		

Prognóstico

As taxas de sobrevida relativa em 5 anos (exceto óbitos por outras causas) para pacientes com câncer gástrico variam conforme o estágio. Segundo o relatório de 1997 da Base Nacional de Dados do Câncer (National Cancer Data Base) do American College of Surgeons, as taxas são de 71% para pacientes com câncer no estágio IA, 56% no estágio IB, 37% no estágio II, 18% no estágio IIIA, 11% no estágio IIIB e 5% no estágio IV.^[75]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report

Publicado por: European *Helicobacter* Study Group

Última publicação em:
2007

América do Norte

NCCN guidelines: gastric cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Europa

Laparoscopic gastrectomy for cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report

Publicado por: European *Helicobacter* Study Group

Última publicação em:
2007

América do Norte

NCCN guidelines: gastric cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma

Publicado por: College of American Pathologists; American Society for Clinical Pathology; American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2017

Staging and surgical approaches in gastric cancer

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2017

Use of chemotherapy and radiation therapy protectants

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2009

Nutrition and physical activity during and after cancer treatment

Publicado por: American Cancer Society

Última publicação em:
2006

Ásia

Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (version 4)

Publicado por: Japanese Gastric Cancer Association

Última publicação em:
2017

Artigos principais

- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:xvii;1024.
- 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. [Resumo](#)
- 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 Jul 1;30(19):2327-33. [Resumo](#)
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):315-21. [Resumo](#)
- Bang YJ, Van CE, 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 Aug 28;376(9742):687-97. [Resumo](#)

Referências

- Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49. [Resumo](#)
- Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part 1. Clinical classification. *Jpn J Surg.* 1981 Mar;11(2):127-39. [Resumo](#)
- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):583-92. [Resumo](#)
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E, eds. Trends in cancer incidence and mortality (IARC scientific publication no. 102). Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1993.
- Bailey C. Stomach cancer. *BMJ Clinical Evid.* 2011 Mar 28;2011:0404. [Texto completo](#) [Resumo](#)

7. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2018. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006 Jan 21;12(3):354-62. [Resumo](#)
10. Wiggins CL, Becker TM, Key CR, et al. Stomach cancer among New Mexico's American Indians, Hispanic whites, and non-Hispanic whites. Cancer Res 1989 Mar 15;49(6):1595-9. [Resumo](#)
11. Shibata A, Parsonnet J, Longacre TA, et al. CagA status of Helicobacter pylori infection and p53 mutations in gastric adenocarcinoma. Carcinogenesis. 2002 Mar;23(3):419-24. [Resumo](#)
12. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 1999 Sep;94(9):2373-9. [Resumo](#)
13. Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(2):281-97. [Resumo](#)
14. Zheng L, Wang L, Ajani J, et al. Molecular basis of gastric cancer development and progression. Gastric Cancer. 2004;7(2):61-77. [Resumo](#)
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11;513(7517):202-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. Cancer. 1993 Feb 1;71(3):745-50. [Resumo](#)
17. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jan;5(1):47-52. [Resumo](#)
18. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. J Natl Cancer Inst. 1975 Jul;55(1):101-6. [Resumo](#)
19. Tredaniel J, Boffetta A, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. Int J Cancer. 1997 Aug 7;72(4):565-73. [Resumo](#)
20. Fitzgerald RC, Caldos C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut. 2004 Jun;53(6):775-8. [Resumo](#)
21. Brusselaers N, Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open. 2018 Jul 7;8(7):e021869. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2009 May;35(5):449-55. [Resumo](#)

23. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc.* 2000 Oct;14(10):951-4. [Resumo](#)
24. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, et al. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol.* 2000;10(12):1877-85. [Resumo](#)
25. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jun;174(6):1551-7. [Resumo](#)
26. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med.* 2005 Oct;46(10):1582-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of (18)F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med.* 2003 May;44(5):690-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Shimada H, Okazumi S, Koyama M, et al. Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion: clinical utility of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature. *Gastric Cancer.* 2011 Mar;14(1):13-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Talley NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005 Nov;129(5):1753-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Tracey JP, Traube M. Difficulties in the diagnosis of pseudoachalasia. *Am J Gastroenterol.* 1994 Nov;89(11):2014-8. [Resumo](#)
31. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:xvii;1024.
32. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2010 Jun;14(6):958-64. [Resumo](#)
33. Kim W, Kim HH, Han SU, et al; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg.* 2016 Jan;263(1):28-35. [Resumo](#)
34. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 31;(3):CD011389. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1999 Aug;230(2):170-8. [Resumo](#)
36. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989 Feb;209(2):162-6. [Resumo](#)

37. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996 Apr 13;347(9007):995-9. [Resumo](#)
38. 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. [Resumo](#)
39. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31;359(5):453-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD004276. [Resumo](#)
41. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma; results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy*. 1994 May;26(4):352-8. [Resumo](#)
42. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 10;23(20):4490-8. [Resumo](#)
43. 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. 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 Jul 1;30(19):2327-33. [Resumo](#)
45. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):851-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma. *Lancet*. 1969 Oct 25;2(7626):865-7. [Resumo](#)
47. Le Chevalier T, Smith FP, Harter WK, et al. Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma. *Semin Oncol*. 1985 Mar;12(1):46-53. [Resumo](#)
48. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009 Jan;96(1):26-33. [Resumo](#)

50. ClinicalTrials.gov. 5-FU, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01216644. August 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
51. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4387-93. [Resumo](#)
52. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. [Resumo](#)
53. 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. [Resumo](#)
54. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997 Feb;8(2):163-8. [Resumo](#)
55. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 29;(8):CD004064. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995 Mar;71(3):587-91. [Resumo](#)
57. 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 Nov 1;24(31):4991-7. [Resumo](#)
58. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Ca*. 1999 Apr;80(1-2):269-72. [Resumo](#)
59. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3205-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Cunningham D, Rao S, Starling T, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18 Suppl):LBA4017. [Texto completo](#)
61. Al-Batran S, Hartmann JT, Probst S, et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18 Suppl):LBA4016. [Texto completo](#)

62. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2011 Mar;14(1):50-5. [Resumo](#)
63. Bang YJ, Van CE, 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 Aug 28;376(9742):687-97. [Resumo](#)
64. 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 Oct;47(15):2306-14. [Resumo](#)
65. Kang JH, Lee SI, Lim do H, 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 May 1;30(13):1513-8. [Resumo](#)
66. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. [Resumo](#)
67. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al; RAINBOW Study Group. 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 Oct;15(11):1224-35. [Resumo](#)
68. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15 Suppl):4003. [Texto completo](#)
69. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007 Nov 1;357(18):1810-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al; GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International, Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37. [Resumo](#)
71. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1063-9. [Resumo](#)
72. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1547-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: results of noninferiority and safety analyses

compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. Eur J Cancer. 2013 Nov;49(17):3616-24. [Resumo](#)

74. Pavlakakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. J Clin Oncol. 2016 Aug 10;34(23):2728-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, et al. The National Cancer Data Base report on gastric carcinoma. Cancer. 1997 Dec 15;80(12):2333-41. [Resumo](#)
76. Yao JC, Crane CC, Mansfield PF. Carcinoma of the stomach. In: Kufe DW, Bast R, Hait W, et al, eds. Cancer medicine. 7th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2006:1268-91.
77. Kasakura Y, Ajani JA, Mochizuki F, et al. Outcomes after emergency surgery for gastric perforation or severe bleeding in patients with gastric cancer. J Surg Oncol. 2002 Aug;80(4):181-5. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 04, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mariela Blum Murphy, MD

Assistant Professor

Department of GI Medical Oncology, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: MBM declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Mariela Blum Murphy would like to gratefully acknowledge Dr Valerie Reed and Dr Prajnan Das, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: VR and PD declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Theodore Hong, MD

Director

Gastrointestinal Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: TH declares that he has no competing interests.

Andreas Leodolter, MD

Head of Department

Department of Gastroenterology, Sana Klinikum, Remscheid, Germany

DIVULGAÇÕES: AL declares that he has no competing interests.