



ESTÔMAGO: DOENÇA LOCALIZADA

AUTORES

Dr. Duilio Rocha Filho
Dr. Gabriel Prolla
Dr^a. Renata D'Alpino Peixoto
Dr. Túlio Pfiffer

COM A CONTRIBUIÇÃO DE

Dr. Ricardo Caponero
Dr^a. Ana Izabela Moreira Kazzi
Dr. Henrique de Lins e Horta



Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDA	Endoscopia digestiva alta
EV	Endovenoso
FNCLCC/FFCD	<i>Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer/Fédération Francophone de Cancérologie Digestive</i>
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TEG	Transição esofagogástrica
VO	Via oral

Estadiamento

Tumor primário

pT	Definição
pTis	Carcinoma <i>in situ</i>
pT1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
pT1b	Tumor invade a submucosa
pT2	Tumor invade a muscular própria
pT3	Tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso, mas não invade o peritônio visceral ou estruturas adjacentes
pT4a	Tumor invade a serosa (peritônio visceral)
pT4b	Tumor invade estruturas adjacentes

Linfonodos

pN	Definição
pN0	Ausência de metástases linfonodais
pN1	Metástases em 1 a 2 LFN regionais
pN2	Metástases em 3 a 6 LFN regionais
pN3a	Metástases em 7 a 15 LFN regionais
pN3b	Metástases em 16+ LFN regionais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Estádio	pT	pN	M
0	Tis	pN0	M0
IA	pT1	N0	M0
IB	pT1	pN1	M0
	pT2	pN0	M0
IIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
	pT3	pN0	M0
IIB	pT1	pN3	M0
	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1	M0
	pT4a	pN0	M0
IIIA	pT2	pN3	M0
	pT3/pT4a	pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
	pT4b	pN0	M0
IIIB	pT1/pT2	pN3b	M0
	pT3/pT4a	pN3a	M0
	pT4b	pN1/pN2	M0
IIIC	pT3/pT4a/pT4b	pN3b	M0
	pT4b	pN3a	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1



Exames para estadiamento

Exames de imagem

- EDA com biopsia;
- Determinar, sempre que possível, a classificação de Siewert em tumor de TEG;
- TC de tórax e abdome com contraste EV;
- PET/CT se disponível, mas considerar especialmente em TEG se M0 nas TCs;
- Ecoendoscopia (se disponível): na ausência de M1 e, preferencialmente, na suspeita de T1 ou T2;
- Videolaparoscopia com citologia de lavado peritoneal: se M0 e cT3/T4.

Exames laboratoriais

- Hemograma completo com plaquetas;
- Função hepática;
- Função renal.

Avaliação nutricional

A intervenção nutricional pré-operatória e no pós-operatório imediato reduz a morbidade cirúrgica.

Hereditariedade

Realizar história familiar para rastrear possíveis síndromes genéticas de susceptibilidade a câncer e fazer rastreamento para síndrome de Lynch através de imunohistoquímica para proteínas de reparo do DNA.

Pacientes que irão ser submetidos à gastrectomia subtotal

Erradicar H. pylori com antibioticoterapia e inibidor de bomba de próton.

Discussão em reunião multidisciplinar, preferencialmente.

Tratamento

A cirurgia ideal é gastrectomia com linfadenectomia D2 (com pelo menos 15 LFN examinados) e realizada por cirurgião com volume cirúrgico adequado.

Doença localizada ($\geq cT2$ e/ou $cN+$)

- QT perioperatória

1. Esquema FLOT (Docetaxel $50\text{mg}/\text{m}^2$ EV D1 + Oxaliplatina $85\text{mg}/\text{m}^2$ EV D1 + Ácido folínico $200\text{mg}/\text{m}^2$ EV D1 + 5-FU $2.600\text{mg}/\text{m}^2$ EV D1 em 24h, a cada 2 semanas) 4 ciclos pré- e 4 pós-gastrectomia (total de 8 ciclos) (NE I/FR A);
2. Esquema CF (Cisplatina $100\text{mg}/\text{m}^2$ EV D1 + 5-FU $800\text{mg}/\text{m}^2$ /dia EV D1 a D5 (bomba de infusão contínua), a cada 4 semanas) 2 a 3 ciclos pré- e 3 a 4 ciclos pós-gastrectomia (total de 6 ciclos) (NE I/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

Idealmente a discussão de tratamento perioperatório deve ser realizada em avaliação multidisciplinar entre a equipe de oncologia clínica e a equipe cirúrgica. A decisão de se realizar tratamento perioperatório se baseia no estadiamento clínico do paciente, eventualmente menos preciso do que o estadiamento patológico utilizado na definição de conduta adjuvante. A grande vantagem de se fazer tratamento antes de operar é maior adesão do paciente, menor toxicidade e a prova terapêutica de sensibilidade do tumor. Em contrapartida, o componente pós-operatório de tratamento é mais difícil para o paciente, diminuindo sua adesão. O estudo FLOT4¹ comparou ECF com FLOT por um total de 8 ciclos e os pacientes que receberam FLOT tiveram maior SG (mediana de SG: 35 *versus* 50 meses a favor de FLOT), taxa de ressecções R0 e SLP. No entanto, no estudo FLOT apenas 46% dos pacientes completaram todos 8 ciclos programados. No estudo MAGIC² apenas 41,6% dos pacientes completaram o total de 6 ciclos de ECF programados. Com estes resultados o esquema FLOT substitui ECF como o padrão em QT perioperatória, mas nem todos pacientes serão candidatos a um esquema mais intenso com 3 drogas como FLOT. A incorporação de docetaxel na neoadjuvância é reforçada pelo estudo PRODIGY que comparou docetaxel, oxaliplatina e S-1(DOS) pré-operatório seguido de cirurgia e S-1 adjuvante *versus* cirurgia e S-1 adjuvante³. Os pacientes tratados com DOS pré-operatório tiveram maior taxa de ressecção R0, melhor SLP (HR 0,69; $p=0156$), mas ainda sem vantagem em SG (sem dados maduros). Certamente os dados do estudo francês FNCLCC/FFCD⁴ autorizam tratamento perioperatório apenas com *doublet* de platina e fluoropirimidina. Baseado neste estudo também se considera adequado o uso de FOLFOX perioperatório.

Além dos estudos de fase III, acima comentados, a estratégia de quimioterapia peri-operatória/adjuvante tem respaldo em metanálises demonstrando benefício em SG com o uso de quimioterapia peri-operatória/adjuvante *versus* a cirurgia isolada⁵⁻⁷. Análise retrospectiva do estudo MAGIC sugere que a presença de instabilidade de microssatélites (MSI) é um marcador de resistência à quimioterapia perioperatória. Ainda que controverso, MSI pode ser útil na tomada de decisão sobre a indicação de quimioterapia⁸.

Doença localizada ($\geq pT2$ e/ou $pN+$) ressecada, R0 ou R1, pacientes com ECOG ≤ 2 e cirurgia sub-ótima

- QT + RT adjuvante (Esquema MacDonald) (NE I/FR A)

1. Ciclo 1, 4 e 5

- Leucovorin 20mg/m² EV D1 a D5;
- 5-FU 425mg/m² (bôlus) EV D1 a D5.
- A cada 28 dias.

2. Ciclo 2

- Realizar a partir do D28 (na semana 1 da RT: 4.500cGy em 5 semanas);
- Leucovorin 20mg/m² EV D1 a D4;
- 5-FU 400mg/m² (bôlus) EV D1 a D4.

3. Ciclo 3

- Realizar na semana 5 da RT;
- Leucovorin 20mg/m² EV D1 a D3;
- 5-FU 400mg/m² (bôlus) EV D1 a D3.



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo fase III INT-0116, com 556 portadores de adenocarcinoma gástrico (80%) ou de TEG (20%) ressecados, o qual demonstrou aumento da SG mediana (36 *versus* 27 meses; $p=0,005$) nos casos tratados com QT + RT, em comparação aos submetidos a observação apenas⁹. Neste estudo, menos de 10% dos pacientes foram operados com gastrectomia e dissecação linfonodal D2 e 36% foram D1.

Atualmente reservamos essa terapia para pacientes com margens cirúrgicas comprometidas e/ou poucos LFN dissecados.

Doença localizada ($pT3-4$ ou $N+$) ressecada, com linfadenectomia D2

- Esquema CapOx (Capecitabina 1.000mg/m² VO 12/12h D1 a D14 + Oxaliplatina 130mg/m² EV D1 a cada 3 semanas) 8 ciclos (NE I/FR A);

- Esquema XP (Capecitabina 1.000mg/m² VO 12/12h D1 a D14 + Cisplatina 60mg/m² EV D1 a cada 3 semanas) 6 ciclos (NE II/FR B);

- Esquema de Gramont (Leucovorin 100mg/m² EV D1 e D2 + 5-FU 400mg/m² EV (bôlus) D1 e D2 + 5-FU 600mg/m²/dia EV (bomba de infusão contínua de 22h) D1 e D2) 9 ciclos (NE II/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

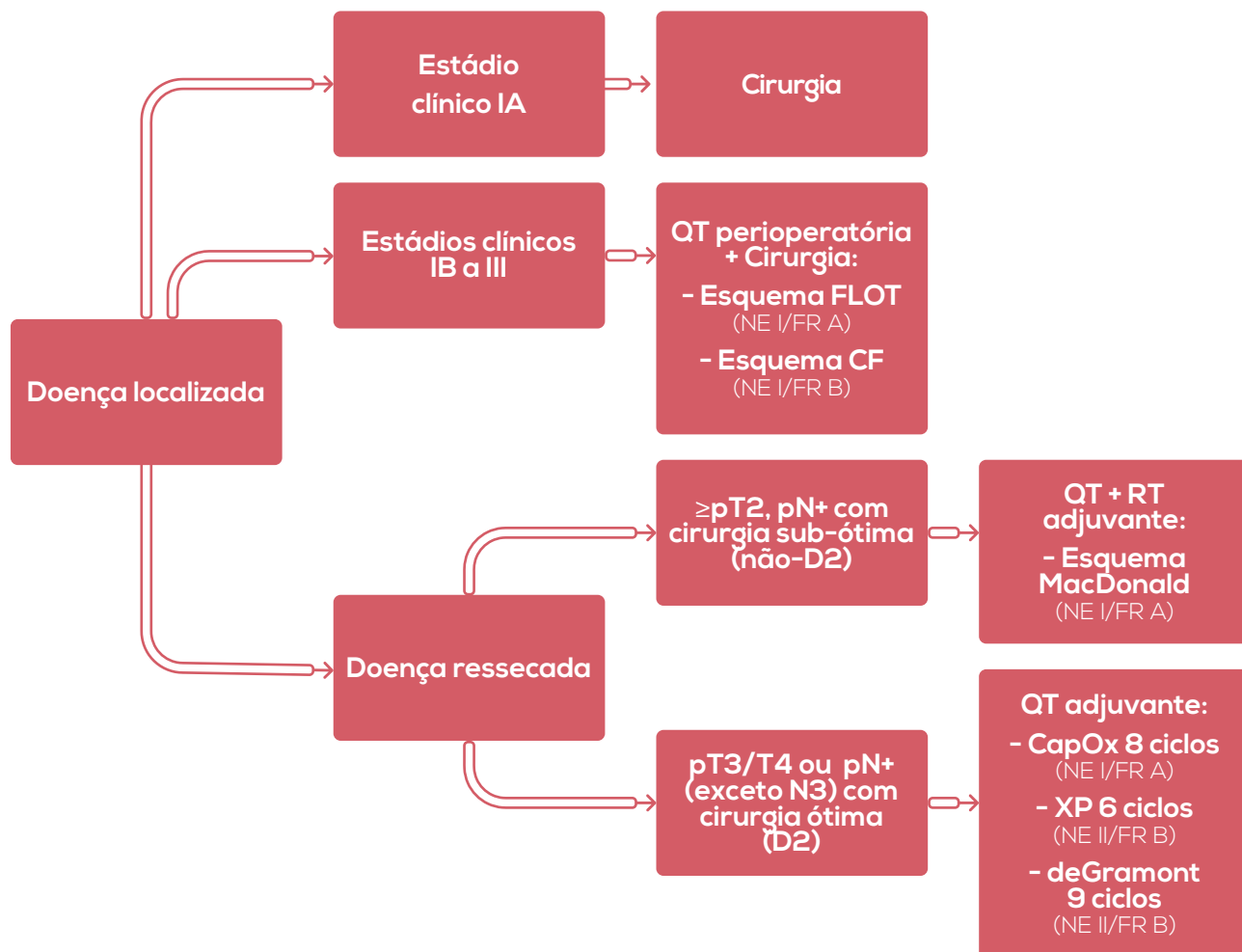
Mais de 30 estudos randomizados avaliaram o papel da QT adjuvante em câncer gástrico, com resultados conflitantes. Diversas metanálises desses estudos identificaram aumento de SG com o emprego da QT⁵⁻⁶. A estratégia mais utilizada fundamenta-se no estudo CLASSIC, que comparou CapOx adjuvante por 8 ciclos com observação

exclusiva em pacientes orientais submetidos a linfadenectomia D2¹⁰. O estudo mostrou ganho de SLD em 3 anos (74% *versus* 59%; HR 0,56; IC 95% 0,44-0,72) e, com maior tempo de seguimento, também de SG (78% *versus* 69%; HR 0,66; IC 95% 0,51-0,85) nos doentes submetidos à QT. O estudo ARTIST mostrou que QT adjuvante com 6 ciclos de XP não é diferente de XP seguido por QT + RT adjuvante, e então por ciclos adicionais de XP¹¹. Estudo japonês comparou S-1 adjuvante com placebo em pacientes submetidos a linfadenectomia D2 e mostrou que a fluoropirimidina aumenta a SG em 5 anos (72% *versus* 61%; HR 0,67; IC 95% 0,54-0,79)¹². O estudo ITACA-S também avaliou o papel de fluoropirimidina isolada (5-FU, administrado sob o regime “de Gramont”), comparada com FOLFIRI seguido por docetaxel + cisplatina, e não observou diferença entre as duas estratégias¹³. O estudo ARTIST-2 comparou S-1 *versus* S-1 e oxaliplatina (SOX) *versus* S-1, oxaliplatina e RT (SOXRT) adjuvantes após cirurgia D2. A SLD favoreceu SOX *versus* S-1 (HR 0,61; p=0,0157) e SOXRT *versus* S-1 (HR 0,686; p=0,0572) e não houve diferença entre S-1/SOX *versus* SOXRT (HR 0,859; p=0,401)¹⁴.

Em analogia aos estudos de QT perioperatória, é razoável considerar esquemas como FLOT e suas variações no tratamento adjuvante. De forma similar, modificações dos regimes anteriormente citados, como FOLFOX, FLOX ou capecitabina podem ser discutidos.

Fração significativa dos pacientes tem dificuldade de completar o tratamento adjuvante devido à má tolerabilidade, o que faz com que alguns especialistas prefiram a estratégia pré-operatória.

Fluxograma para tratamento da doença localizada





Seguimento

- **Exame clínico:** a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos;
- **Exames de imagem:** não há papel claro para a realização de exames de imagem periódicos no seguimento de pacientes com câncer gástrico operado, já que não há evidência de que um acompanhamento intenso tem impacto em sobrevida. O seguimento pode ser ajustado de forma individual (NE V/FR C);
- **Monitorar para deficiência nutricional** (vitamina B12 e ferro), principalmente após gastrectomia total.



Referências

1. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 11;393(10184):1948–57.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11–20.
3. Kang YK et al. YJ Park YK. A phase 3 open label randomized study of neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and S-1 (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer (PRODIGY study). *Ann Oncol*. 2019;30 (suppl 5):v851-934.
4. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715–21.
5. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37.
6. Diaz-Neto R, Orti-Rodriguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 2;(9):CD008415.
7. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Sys Rev*. 2013 May 31;(5):CD008107.
8. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1197–203.
9. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725–30.

- 10.** Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, 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 Nov;15(12):1389–96.
- 11.** Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 20;30(3):268–73.
- 12.** Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, 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.
- 13.** Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, et al. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1373–8.
- 14.** Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, 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). *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):4001–4001.