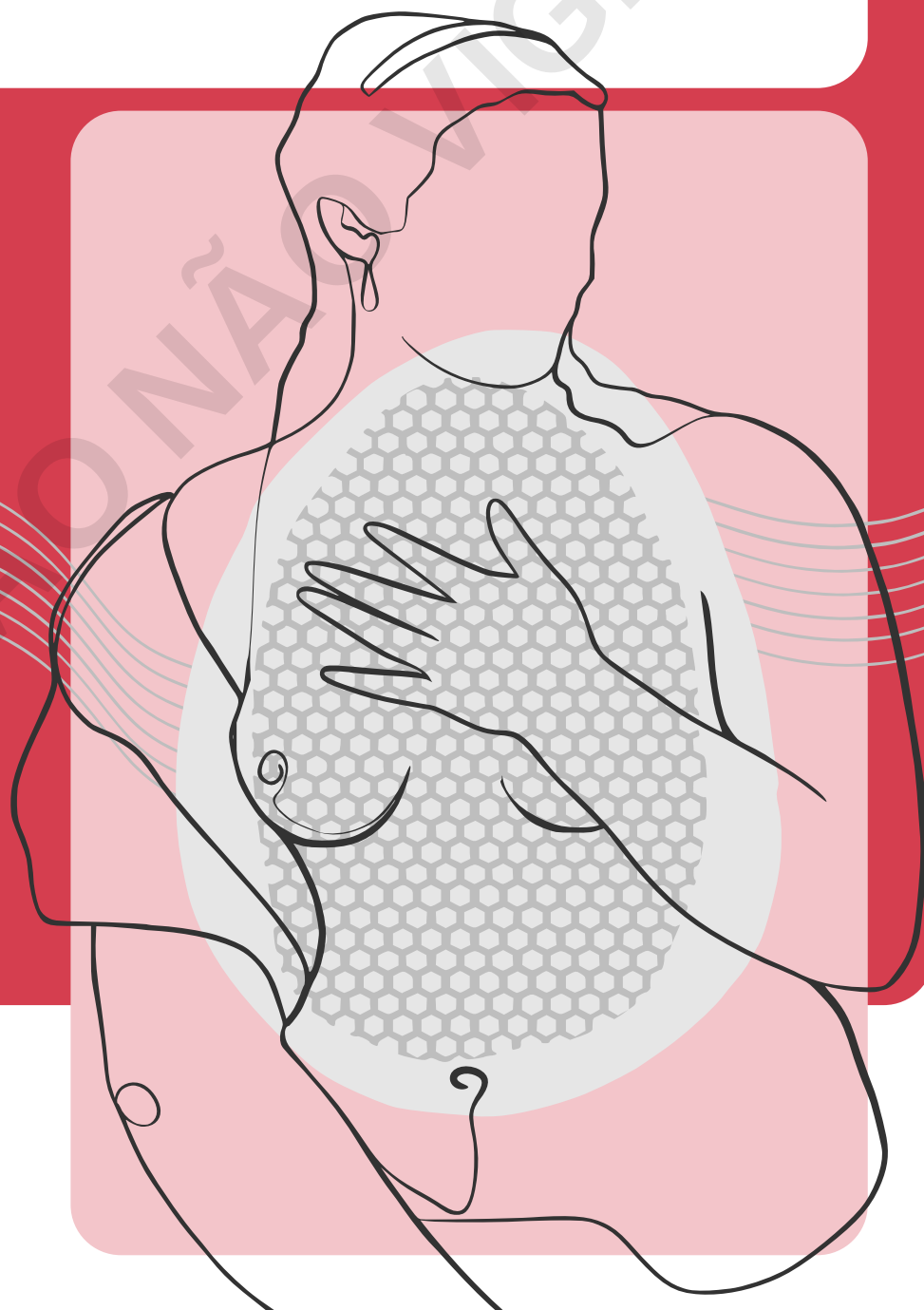


Estômago: doença avançada

20
24



Colaboração



grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de estômago: doença avançada. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais Alto SBOC

Dra. Maria Ignez Freitas Melro Braghiroli

Dr. Duílio Reis da Rocha Filho

Dr. Gabriel Prolla

Dr. Fabio Roberto Kater

Dra. Gabriela da Costa Passos

Dra. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Com contribuições de

Dr. Gustavo de Oliveira Bretas

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Estômago: doença avançada" DATA DE PUBLICAÇÃO 25/05/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Vênus ao espelho" de Ticiano Vecellio, 1555) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
AIO	<i>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDDP	cis-diamino-dicloro-platina
CISH	<i>Chromogenic in situ Hybridization</i> (hibridização cromogênica <i>in situ</i>)
CPS	<i>Combined positive score</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Força de recomendação
FISH	<i>Fluorescent in situ Hybridization</i> (hibridização fluorescente <i>in situ</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
MSI	<i>Microsatellite instability high</i>
NE	Nível de evidência
NTRK	Gene <i>Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1</i>
PD-1	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
QT	Quimioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SISH	<i>Silver in situ Hybridization</i> (hibridização com prata <i>in situ</i>)
TC	Tomografia computadorizada
VEGFR-2	<i>Vascular endothelial growth factor receptor 2</i>
VO	Via oral



Estadiamento

Vide capítulo de doença localizada.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Exames para estadiamento

Exames de imagem

- TC de tórax e abdome total com contraste EV.

Exames laboratoriais

- Hemograma e plaquetas;
- Função renal;
- Função hepática;
- CEA.

Biomarcadores

HER2

Todo paciente com câncer gástrico metastático e indicação de tratamento sistêmico deve ter o material tumoral avaliado para expressão de c-erb-B2. Avaliar esta expressão por imunohistoquímica. São considerados positivos tumores +3/+3. Casos +2/+3 devem ser confirmados por hibridização *in situ* (FISH, SISH ou CISH).

O material pode ser oriundo de biópsia endoscópica, percutânea ou de espécime cirúrgico. Caso sejam oriundos de biópsia, idealmente seis a oito fragmentos devem ser analisados. Os critérios de positividade são específicos para câncer gástrico. Se utilizados os critérios para câncer de mama, o índice de falsos negativos pode chegar a 50%.¹

PD-L1

A aprovação de pembrolizumabe no Brasil, está associada à expressão de PD-L1 (CPS >1).

A aprovação de nivolumabe associado à QT em 1ª linha não está associada a expressão de PD-L1. No entanto, o nível de expressão de PD-L1 está associado ao benefício da imunoterapia e deve ser utilizado na decisão de associar nivolumabe ao esquema de QT em 1ª linha.

MSI e NTRK (opcional)

Auxiliam nas escolhas terapêuticas dos pacientes com doença metastática quando imunoterapia e larotrectinibe estão acessíveis aos pacientes com instabilidade de microssatélite ou gene de fusão NTRK (opcional), respectivamente.

Tratamento

1ª linha

Fluoropirimidina + Platina	
5-FU + CDDP NE ALTO/FR FORTE 5-Fluorouracil 1.000 mg/m ² /dia EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4 Cisplatina 75 mg/m ² EV D1	A cada 4 semanas
Folfox/FLO NE ALTO/FR FORTE Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 Leucovorin 400 mg/m ² EV D1 5-Fluorouracil 400 mg/m ² EV (bôlus) D1 5-Fluorouracil 2.400 mg/m ² EV (bomba de infusão contínua de 46h) D1	A cada 2 semanas
Capecitabina + CDDP NE ALTO/FR FORTE Capecitabina 1.000 mg/m ² VO 12/12h D1 a D14 Cisplatina 80 mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas
CapOx NE ALTO/FR FORTE Capecitabina 1.000 mg/m ² VO 12/12h D1 a D14 Oxaliplatina 130 mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas
Folfox + Nivolumabe NE ALTO/FR FORTE Folfox (como descrito acima) Nivolumabe 240 mg EV D1	A cada 2 semanas
CapOx + Nivolumabe NE ALTO/FR FORTE CapOx (como descrito acima) Nivolumabe 360 mg EV D1	A cada 3 semanas
FLOX NE BAIXO/FR FRACA Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1, D15 e D29 Leucovorin 500 mg/m ² EV D1 semanal 5-Fluorouracil 500 mg/m ² EV (bôlus) D1 semanal FLOX é um esquema aceitável para situações em que não exista disponibilidade de 5-Fluorouracil infusional ou capecitabina	Por 6 semanas, a cada 8 semanas

Fluoropirimidina + Irinotecano

Folfiri NE ALTO/FR FORTE

Irinotecano 180 mg/m² EV D1
Leucovorin 400 mg/m² EV D1
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1
5-Fluorouracil 2.400 mg/m² EV
(bomba de infusão contínua de 46h) D1

A cada 2 semanas

Fluoropirimidina + Platina + Docetaxel

mDCF NE ALTO/FR FRACA

Docetaxel 40 mg/m² EV D1
Cisplatina 40 mg/m² EV D2
Leucovorin 400 mg/m² EV D1
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1
5-Fluorouracil 1.000 mg/m²/dia EV
(bomba de infusão contínua) D1 a D2

A cada 2 semanas

FLOT NE ALTO/FR FRACA

Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1
Docetaxel 50 mg/m² EV D1
Leucovorin 200 mg/m² EV D1
5-Fluorouracil 400 mg/m² EV (bôlus) D1
5-Fluorouracil 2.600 mg/m² EV
(bomba de infusão de 24h) D1

A cada 2 semanas

Trastuzumabe + QT (em caso de HER2 positivo)

Trastuzumabe

Trastuzumabe 8 mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1) seguido de
Trastuzumabe 6 mg/kg EV D1 (a partir do C2) a cada 3 semanas OU
Trastuzumabe 6 mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1) seguido de
Trastuzumabe 4 mg/kg EV D1 (a partir do C2) a cada 2 semanas

Associado a um dos seguintes esquemas (descritos acima)

5-FU + CDDP NE ALTO/FR FORTE

Capecitabina + CDDP NE ALTO/FR FORTE

Folfox NE BAIXO/FR FORTE

CapOx NE BAIXO/FR FORTE

Pembrolizumabe + Trastuzumabe + QT (em caso de HER2 positivo e PD-L1 CPS ≥ 1)

Pembrolizumabe 200 mg EV D1
Trastuzumabe 8 mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1) seguido de 6 mg/kg
EV D1 (a partir do C2) a cada 3 semanas
QT (Fluoropirimidina + Platina) (descritos acima) (NE ALTO/FR FORTE)



Considerações e bases científicas para recomendações

Na maior parte do mundo, a combinação de uma platina com uma fluoro-pirimidina permanece como esquema padrão para câncer gástrico metastático. Não há evidência definitiva de que esquemas com 3 drogas citotóxicas sejam superiores aos esquemas com 2 drogas, mas certamente adicionam toxicidades. Por isso, os regimes de 3 drogas devem ser reservados para pacientes em boas condições clínicas. O estudo de fase III v325 comparou estas opções e mostrou pequena superioridade de DCF sobre o CF (SG 9,2 *versus* 8,6 meses; $p=0,02$), às custas de muita toxicidade.² Estudos subsequentes de fase II com DCF atenuado (mDCF) e FLOT mostraram que três drogas podem oferecer taxas de resposta superiores e são alternativas para pacientes que necessitam desta estratégia.^{3,4} Mais recentemente, um estudo chinês de fase III comparou mDCF com CF e mostrou superioridade de mDCF em termos de SG (10,2 *versus* 8,5 meses; $p=0,0319$).⁵

O estudo de não-inferioridade REAL-2 randomizou pacientes para quatro combinações possíveis de epirrubicina com cisplatina ou oxaliplatina e 5-fluoruracil infusional ou capecitabina (ECF, ECX, EOF e EOX). Esse estudo demonstrou a equivalência de cisplatina e oxaliplatina e a equivalência de 5-FU infusional e capecitabina.⁶

No entanto, devido aos resultados de superioridade de FLOT *versus* ECF/ECX em QT perioperatória⁷ e à não superioridade de 4 ciclos de ECX *versus* 2 ciclos de 5-FU + CDDP neoadjuvante em adenocarcinoma de esôfago,⁸ o uso de epirrubicina em esquemas de QT paliativa não é o mais recomendado.

Folfiri é uma opção em 1ª linha depois que um estudo francês de fase III comparou este esquema com ECX e não houve diferença em termos de SG (9,5 meses com Folfiri *versus* 9,7 meses com ECX; $p=0,95$).⁹ Em pacientes com recidiva precoce após exposição a um agente platinante no tratamento perioperatório, QT de 1ª linha baseada em irinotecano é comumente considerada.

Estudo do grupo AIO de fase III mostrou que oxaliplatina é menos tóxica que cisplatina quando combinadas com 5-fluorouracil infusional e leucovorin, mantendo mesmo benefício oncológico.¹⁰

O estudo CheckMate 649 comparou QT (CapOx/Folfox) *versus* QT e nivolumabe e demonstrou, em pacientes com CPS ≥ 5 , que o braço com nivolumabe foi superior em SG (mediana de SG 14,4 *versus* 11,1 meses; HR 0,71; $p<0,0001$) e SLP (mediana de SLP 7,7 *versus* 6,0 meses; HR 0,68; $p<0,0001$).¹¹

Recentemente foram apresentados os resultados do Keynote-859, que comparou QT (CAPOX/CF) *versus* QT + Pembrolizumabe e demonstrou que o braço com pembrolizumabe foi superior em SG (mediana de SG 12,9 *versus* 11,5; HR 0,78; $p<0,0001$), mas HR em pacientes com CPS <1 foi 0,92 enquanto que nos pacientes com CPS ≥ 1 foi 0,73 e em CPS ≥ 10 foi 0,64. Após aprovação pela Anvisa, a combinação de QT + pembrolizumabe poderá se tornar uma opção. A magnitude do benefício de imunoterapia parece estar relacionado ao CPS. Por isso não recomendamos o uso em paciente com CPS <1 favorecemos o uso em pacientes com CPS >5 .¹²

Tanto no CheckMate 649 quanto no Keynote-859 o benefício da imunoterapia foi muito mais marcado no grupo de pacientes com MSI-H (HR $< 0,40$ em ambos os estudos). No grupo de pacientes com MSI-H o tratamento com imunoterapia isolada é uma opção a ser considerada.^{11,12}

Para pacientes com hiperexpressão de HER2, a adição de trastuzumabe a fluoropirimidina e platina (FP) aumenta SG e é o tratamento de escolha em 1ª linha (13,8 meses com FP + trastuzumabe *versus* 11,1 meses com FP; $p=0,0046$).¹² Neste estudo, foram utilizados esquemas de cisplatina em associação com 5-fluorouracil ou capecitabina. A substituição de cisplatina por oxaliplatina na combinação com trastuzumabe foi avaliada em estudos de fase II e parece ser equivalente.^{14,15}

O estudo Keynote-811 comparou QT (CF ou CAPOX) + trastuzumabe com QT + trastuzumabe + pembrolizumabe em pacientes HER2 positivos. O braço com pembrolizumabe demonstrou aumento estatisticamente significativo da taxa de resposta (74,4%) *versus* o braço com placebo (51,9%). Essa marcada diferença de resposta levou ao FDA aprovar a inclusão de pembrolizumabe à QT + trastuzumabe. Análise interina do estudo confirmou o aumento da taxa de resposta 72,6% no braço com pembrolizumabe *versus* 59,8% no braço com placebo e demonstrou vantagem na SLP (10 *versus* 8,1 meses; HR 0,72; $p=0,0002$) a favor do braço com pembrolizumabe. O ganho na SG (20 *versus* 16,8 meses) não atingiu valor pré-especificado de significância, mas estes resultados levaram à aprovação de pembrolizumabe + trastuzumabe + Folfox no Brasil, para pacientes HER2 positivos e com PD-L1 CPS ≥ 1 .⁶

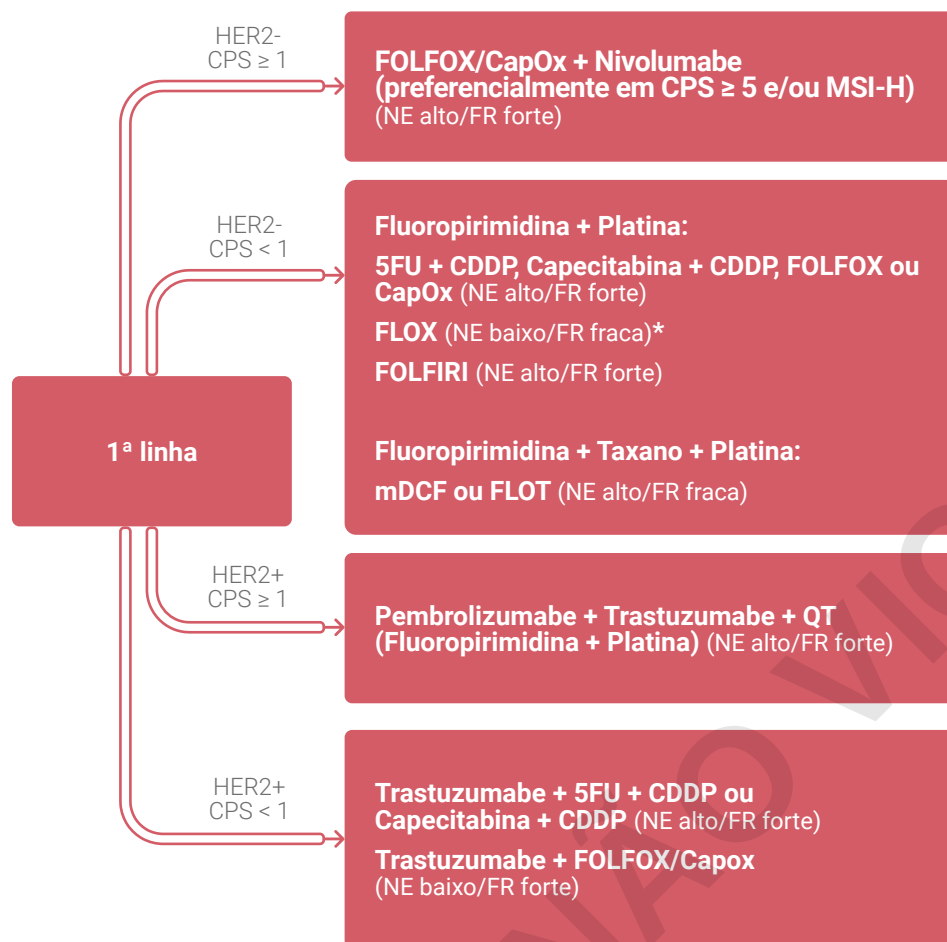
Os protocolos que utilizam 5-fluorouracil infusional ou capecitabina são preferenciais em relação àqueles que utilizam fluorouracil em bôlus. Caso o bôlus seja a única alternativa disponível, favorecemos esquemas com duas drogas, com FLOX.¹⁷

O estudo Keynote-062 comparou pembrolizumabe *versus* QT *versus* QT e pembrolizumabe em pacientes com adenocarcinoma gástrico metastático PD-L1+ (CPS ≥ 1), sendo a comparação de pembrolizumabe *versus* QT de não-inferioridade. Apesar de pembrolizumabe ser estatisticamente não-inferior à QT em SG, até as curvas de sobrevida cruzarem a mediana, o uso de pembrolizumabe foi inferior à QT. A combinação de QT e pembrolizumabe não foi superior à QT isolada.¹⁸

Importante ressaltar que os estudos de doença metastática representam resultados quase que exclusivamente para pacientes com ECOG 0 ou 1; em geral, pacientes com ECOG 2 representam aproximadamente 10% dos casos.

Para pacientes com ECOG 3 ou 4, os cuidados exclusivos de suporte constituem a estratégia padrão. Porém, ainda que não haja evidências de ganho em sobrevida e risco importante de toxicidades em pacientes com baixo performance *status*, o tratamento sistêmico pode ser considerado nestes pacientes no caso de o baixo performance *status* ser resultante da própria doença.

Fluxograma para tratamento de 1ª linha da doença metastática



*FLOX é um esquema aceitável para situações em que não exista disponibilidade de 5FU infusional ou capecitabina

2ª linha

Paclitaxel + Ramucirumabe NE ALTO/FR FORTE	
Paclitaxel 80 mg/m² EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas
Ramucirumabe 8 mg/kg EV D1 e D15	
Paclitaxel monoterapia NE ALTO/FR FORTE	
Paclitaxel 80 mg/m² EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas
Opção Paclitaxel 175 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas
Ramucirumabe monoterapia NE ALTO/FR FORTE Ramucirumabe 8 mg/kg EV D1 e D15	A cada 4 semanas
Docetaxel monoterapia NE ALTO/FR FORTE	
Docetaxel 75 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas
Pembrolizumabe (dMMR/MSI-H sem imunoterapia prévia) NE BAIXO/FR FORTE	
Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas
Irinotecano NE MODERADO/FR FORTE	
Irinotecano 125 mg/m² EV D1 e D8	A cada 3 semanas
Opção Irinotecano 150 mg/m² EV D1 a cada 2 semanas	A cada 2 semanas
Opção Irinotecano 300 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas
Trastuzumabe-deruxtecana (HER2+ previamente tratados com trastuzumabe) NE BAIXO/FR FORTE	
Trastuzumabe-deruxtecana 6,4 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas

Considerações e bases científicas para recomendações

Estudos de fase III em 2ª linha metastática mostraram que paclitaxel, docetaxel e irinotecano aumentam SG em relação ao suporte clínico, com resultado similares.¹⁹⁻²²

Se disponível, ramucirumabe (inibidor de VEGFR-2) associado a paclitaxel semanal pode ser utilizado, pois aumentou, ainda que de forma modesta, a SG em comparação ao taxano isolado (9,6 *versus* 7,4 meses; $p=0,017$).²³ Ramucirumabe em monoterapia também foi superior ao suporte clínico em 2ª linha (SG 5,2 *versus* 3,8 meses; $p=0,047$).²⁴

O estudo fase II randomizado Ramiris comparou Folfiri + ramucirumabe com paclitaxel + ramucirumabe e demonstrou, no grupo de pacientes previamente tratados com docetaxel, melhor eficácia no grupo com Folfiri + ramucirumabe. Por isso, esse esquema é uma opção para pacientes que foram previamente expostos a docetaxel.²⁵

O estudo Keynote-158 estudou pembrolizumabe em 351 pacientes com tumores não-colorretais dMMR/MSI-H previamente tratados com pelo menos uma linha. A SG mediana no estudo foi de 20,5 meses. O estudo recrutou 51 pacientes com câncer gástrico (14,5%), que apresentaram uma taxa de resposta de 31%. A droga está aprovada no Brasil para uso em pacientes com câncer gástrico dMMR/MSI-H tratados com pelo menos uma linha de QT.²⁶

O estudo de fase II de trastuzumabe-deruxtecana em pacientes com câncer gástrico HER2 positivo tratados com uma linha prévia de trastuzumabe demonstrou SG mediana de 12,1 meses, SLP mediana de 5,6 meses e taxa de resposta de 41,8% e está aprovada no Brasil.²⁷

No raro paciente com fusão do gene *NTRK*, o uso de larotrectinibe pode ser considerado em 2ª linha.

3ª linha

Tipiracil/Trifluridina NE ALTO/FR FORTE

Tipiracil/Trifluridina 35 mg/m² VO 2x/dia D1 a D5 e D8 a D12

A cada 4 semanas

Tumores PD-L1 positivos (CPS ≥ 1 sem uso prévio de imunoterapia) NE MODERADO/FR FORTE

Pembrolizumabe 200 mg EV

A cada 3 semanas

Tumores com fusão do gene *NTRK* NE MODERADO/FR FORTE

Larotrectinibe 100 mg VO 2x/dia

Continuamente

Tumores HER2 positivos NE MODERADO/FR FORTE

Trastuzumabe-deruxtecana 6,4 mg/kg

A cada 21 dias

Considerações e bases científicas para recomendações

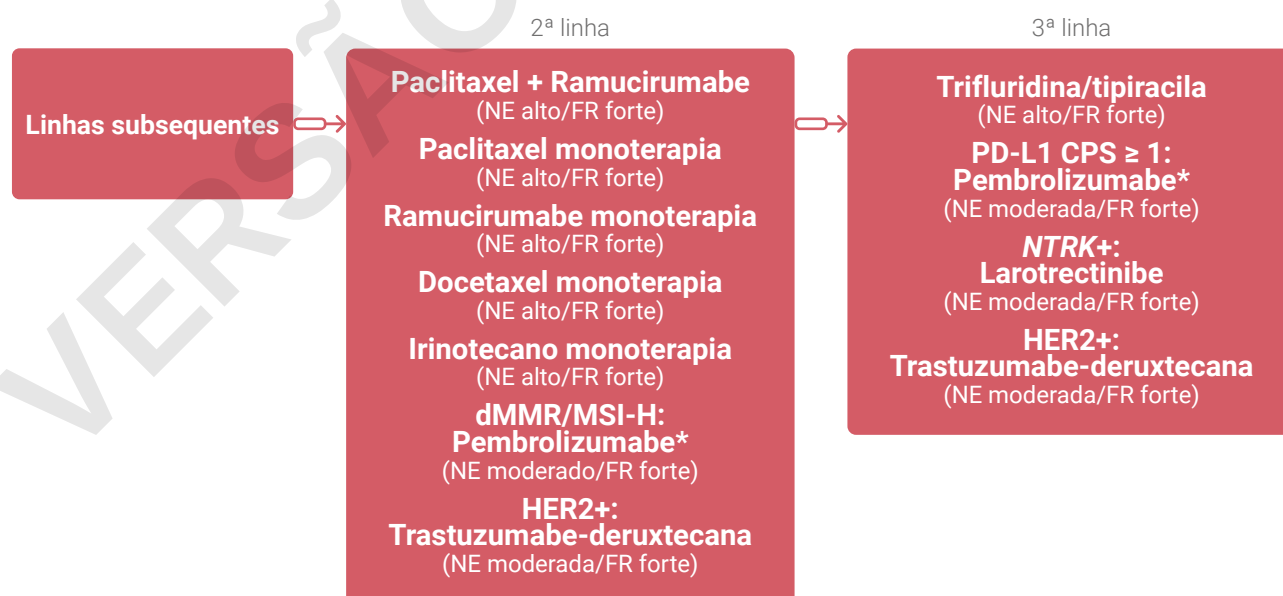
Estudo randomizado de fase III comparou trifluridina/tipiracila *versus* placebo 2:1 em pacientes que haviam recebido pelo menos duas linhas de tratamento. A SG mediana foi de 5,7 meses no grupo da trifluridina/tipiracila *versus* 3,6 meses no grupo placebo (HR 0,69; $p=0,00029$). Este estudo levou a aprovação da droga para o tratamento de câncer gástrico politratado no Brasil e inclusão no rol da ANS.²⁸

O estudo de fase II Keynote-059 mostrou que o tratamento com pembrolizumabe em pacientes com câncer gástrico PD-L1 positivo (CPS ≥ 1) que haviam progredido a pelo menos duas linhas de terapia sistêmica levou a taxa de resposta de 15%, com duração mediana de resposta de 16,3 meses.²⁹ Este estudo levou à aprovação da droga para o tratamento do câncer gástrico PD-L1 positivo politratado no Brasil mas com o uso de anti-PD-L1 em 1ª e 2ª linhas, estes pacientes vão ficar cada mais raros.

Em pacientes com diferentes sítios primário e fusão do gene *NTRK*, o uso de larotrectinibe associou-se a uma taxa de resposta de 75%, com SLP em 1 ano de 55%.³⁰ Apesar de a fusão de *NTRK* ser excepcionalmente rara em tumores gástricos, sua pesquisa é recomendada para identificar eventuais candidatos à terapia com larotrectinibe.

O estudo de fase II Destiny-Gastric01 randomizou 2:1 pacientes com câncer gástrico HER2 positivo previamente tratados com pelo menos duas linhas de tratamento para trastuzumabe-deruxtecana ou QT a escolha do investigador. A taxa de resposta com trastuzumabe-deruxtecana foi 51% comparado com 14% no grupo da QT. A SG também favoreceu o braço com trastuzumabe-deruxtecana (12,5 *versus* 8,4 meses; HR 0,59, IC 95% 0,39-0,88; $P=0,01$).³¹

Fluxograma para tratamento de linhas subsequentes da doença metastática



* Pembrolizumabe é opção apenas para pacientes que não foram tratados com anti-PD-1 em 1ª linha.

Advertência

Na decisão em utilizar QT com fluoropirimidinas, deve-se considerar também os riscos de toxicidade associados ao uso destas medicações. A deficiência parcial ou total da enzima DPD (envolvida no metabolismo da droga), em consequência de polimorfismos genéticos descritos em 3-5% (parcial) e 0,1-0,2% (total) da população ocidental europeia, é um fator de risco importante para maior toxicidade. É possível investigar através de técnicas de medicina molecular as principais variantes genéticas que levam à deficiência de DPD e, dessa forma, predizer o risco de maior toxicidade à droga, o que implicaria em contraindicação absoluta de uso desta ou indicação de redução de dose **NE MODERADO/FR FORTE**.³² Se disponibilidade do teste, recomenda-se a pesquisa de deficiência de DPD em todos os pacientes candidatos a tratamento com fluoropirimidina, antes do início do tratamento **NE MODERADO/FR FRACA**.³³

Referências

1. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010 Sep;457(3):299–307.
2. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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.
3. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, 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.
4. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, 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 Nov;19(11):1882–7.
5. Wang J, Xu R, Li J, Bai Y, Liu T, Jiao S, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016 Jan;19(1):234–44.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3;358(1):36–46.
7. 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.
8. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1249–60.

- 9.** Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3520–6.
- 10.** Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1435–42.
- 11.** 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(suppl_4):S1142-S1215.
- 12.** Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27–40.
- 13.** Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Nov 1;24(11):1181–95.
- 14.** Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(4):482–8.
- 15.** Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*. 2016 Feb 8;16:68.
- 16.** Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. dezembro de 2021;600(7890):727–30.
- 17.** Jeong J, Jeung H-C, Rha SY, Im CK, Shin SJ, Ahn JB, et al. Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2008 Jun;19(6):1135–40.

18. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs CS, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *JCO*. 2019 Jun 5;37(18_suppl):LBA4007–LBA4007.

19. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, 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.

20. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, 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.

21. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):78–86.

22. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4438–44.

23. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, 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 Oct;15(11):1224–35.

24. 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*. 2014 Jan 4;383(9911):31–9.

25. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, 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 German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer*. abril de 2022;165:48–57.

26. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, 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*. 1o de janeiro de 2020;38(1):1–10.

27. Ku GY, M Di Bartolomeo, Smyth E, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ku GY, Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. 1205MO - Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol. 2022;33(suppl_7):S555-80.

28. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, 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. novembro de 2018;19(11):1437–48.

29. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 10;4(5):e180013.

30. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 22;378(8):731–9.

31. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER-2 Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 382(25):2419-2430.

32. Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1459–67.

33. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1291–305.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA