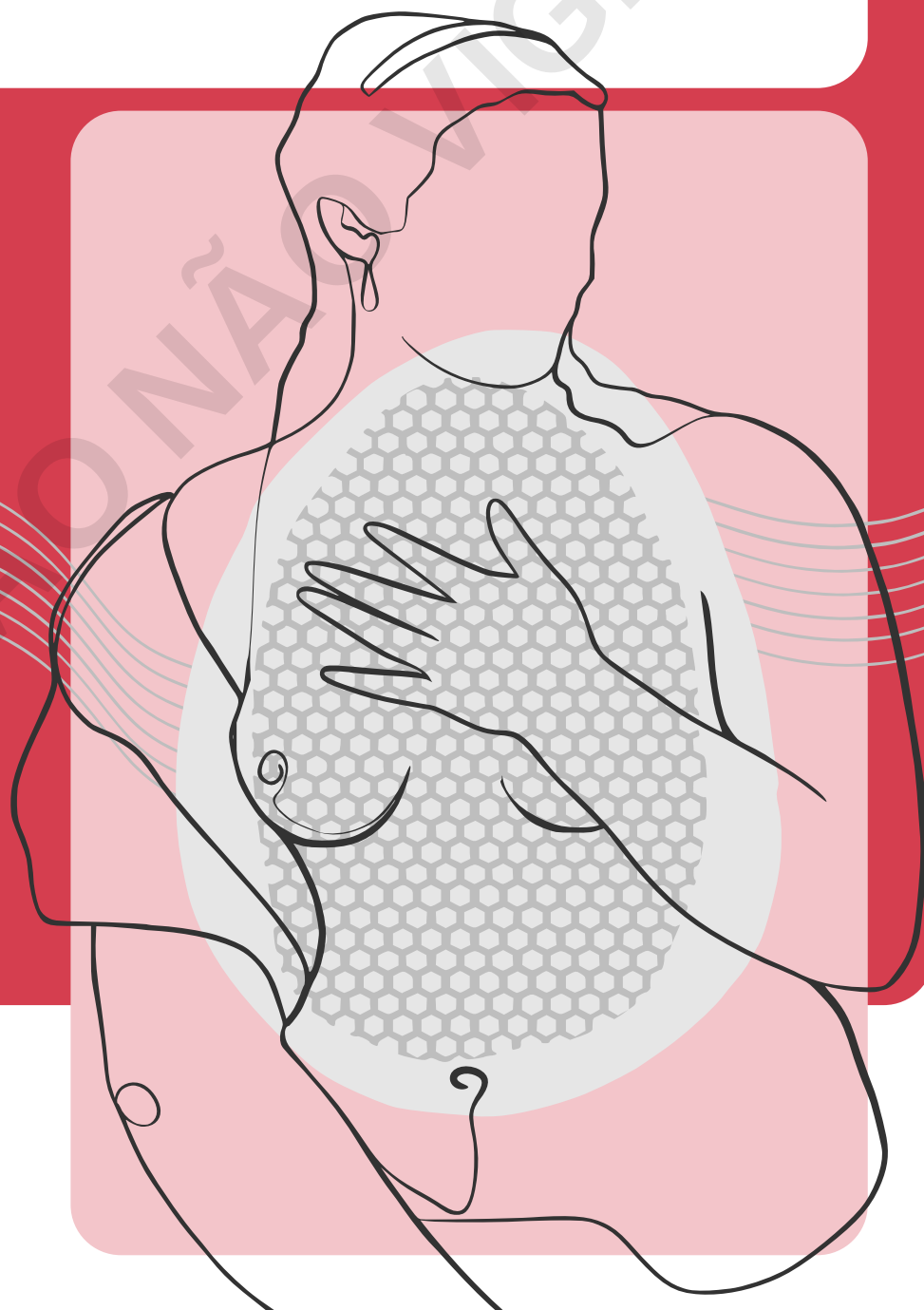


Estômago: doença localizada

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 localizada. 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 Braghioli

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)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Estômago: doença localizada" DATA DE PUBLICAÇÃO 20/05/2024 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
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
RT	Radioterapia
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	pN3a	M0
	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1	M0
	pT4a	pN0	M0
IIIA	pT2	pN3a	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 é um teste de utilidade limitada em câncer de estômago, principalmente em tumores difusos e em pacientes que já foram submetidos à videolaparoscopia. No entanto, pode ser indicado quando videolaparoscopia negativa e suspeita de metástase em TC;
- Ecoendoscopia (se disponível): na ausência de M1 e, preferencialmente, na suspeita de T1 ou T2;
- Videolaparoscopia com citologia de lavado peritoneal: se N+, cT3/T4 e M0.

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	
Esquema FLOT NE ALTO/FR FORTE Docetaxel 50 mg/m ² EV D1 + Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 + Ácido folínico 200 mg/m ² EV D1 + 5-FU 2.600 mg/m ² EV D1 em 24h	A cada 2 semanas, 4 ciclos pré- e 4 pós- gastrectomia (total de 8 ciclos)
Esquema CF NE ALTO/FR FORTE Cisplatina 75-100 mg/m ² EV D1 + 5-FU 800 mg/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)
Esquema Folfox NE MODERADO/FR FRACA Ácido folínico 400 mg/m ² EV D1 + Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 + 5FU 2.400 mg/m ² EV D1 em 46 h	A cada 2 semanas, 4 ciclos pré e 4 ciclos pós-gastrectomia

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 adjuvante.³ Os pacientes tratados com DOS pré-operatório tiveram maior taxa de ressecção R0, melhor SLP (HR 0,71;

$p=0,019$), e SG (HR 0,72; $p=0,028$). 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 isolada.⁵⁻⁷ Análise retrospectiva do estudo Magic e análise com dados individuais de pacientes dos estudos Magic, Classic, Artist e Itaca-S sugerem que a presença de instabilidade de microssatélites (MSI) é um marcador de resistência à quimioterapia perioperatória. Ainda que não haja unanimidade de opiniões, a MSI pode ser útil na tomada de decisão sobre a indicação de quimioterapia.^{8,9}

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

Esquema 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, 8 ciclos
--	----------------------------

Esquema XP NE MODERADO/FR FORTE

Capecitabina 1.000 mg/m ² VO 12/12h D1 a D14 + Cisplatina 60 mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, 6 ciclos
---	----------------------------

Folfox NE BAIXO/ FR FORTE

Ácido folínico 400 mg/m ² EV D1 + Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 + 5FU 2.400 mg/m ² EV D1 em 46 h	A cada 2 semanas, 12 ciclos
--	-----------------------------

Esquema de Gramont NE MODERADO/FR FRACA

Leucovorin 100 mg/m ² EV D1 e D2 + 5-FU 400 mg/m ² EV (bôlus) D1 e D2 + 5-FU 600 mg/m ² /dia EV (bomba de infusão contínua de 22h) D1 e D2	9 ciclos
---	----------

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 QT.⁵⁻⁶ 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 D2.¹⁰ 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 XP.¹¹ 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 estratégias.¹³ 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 Folfex, 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 muitos especialistas prefiram a estratégia pré-operatória.

Doença localizada ($\geq$ pT2 e/ou pN+) ressecada, R0 ou R1, pacientes com ECOG $\leq$ 2 e cirurgia subótima

QT + RT adjuvante (Esquema MacDonald) NE ALTO/FR FRACA	
Ciclos 1, 4 e 5 Leucovorin 20 mg/m ² EV D1 a D5 5-FU 425 mg/m ² (bôlus) EV D1 a D5	A cada 28 dias
Ciclo 2 Leucovorin 20 mg/m ² EV D1 a D4 5-FU 400 mg/m ² (bôlus) EV D1 a D4	Realizar a partir do D28 (na semana 1 da RT: 4.500 cGy em 5 semanas)
Ciclo 3 Leucovorin 20 mg/m ² EV D1 a D3 5-FU 400 mg/m ² (bôlus) EV D1 a D3	Realizar na semana 5 da RT
Folfox NE BAIXO/FR ALTA	
Ácido folínico 400 mg/m ² EV D1 + Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 + 5FU 2.400 mg/m ² EV D1 em 46 h	A cada 2 semanas, por 4 a 6 meses, seguido de RT com fluoropirimidina
OU	
CAPOX NE BAIXO/FR ALTA	
Capecitabina 2.000 mg/m ² /dia VO D1 a D14 + Oxaliplatina 130 mg/m ² EV D1	A cada 21 dias, por 4 a 6 meses, seguido de RT com fluoropirimidina



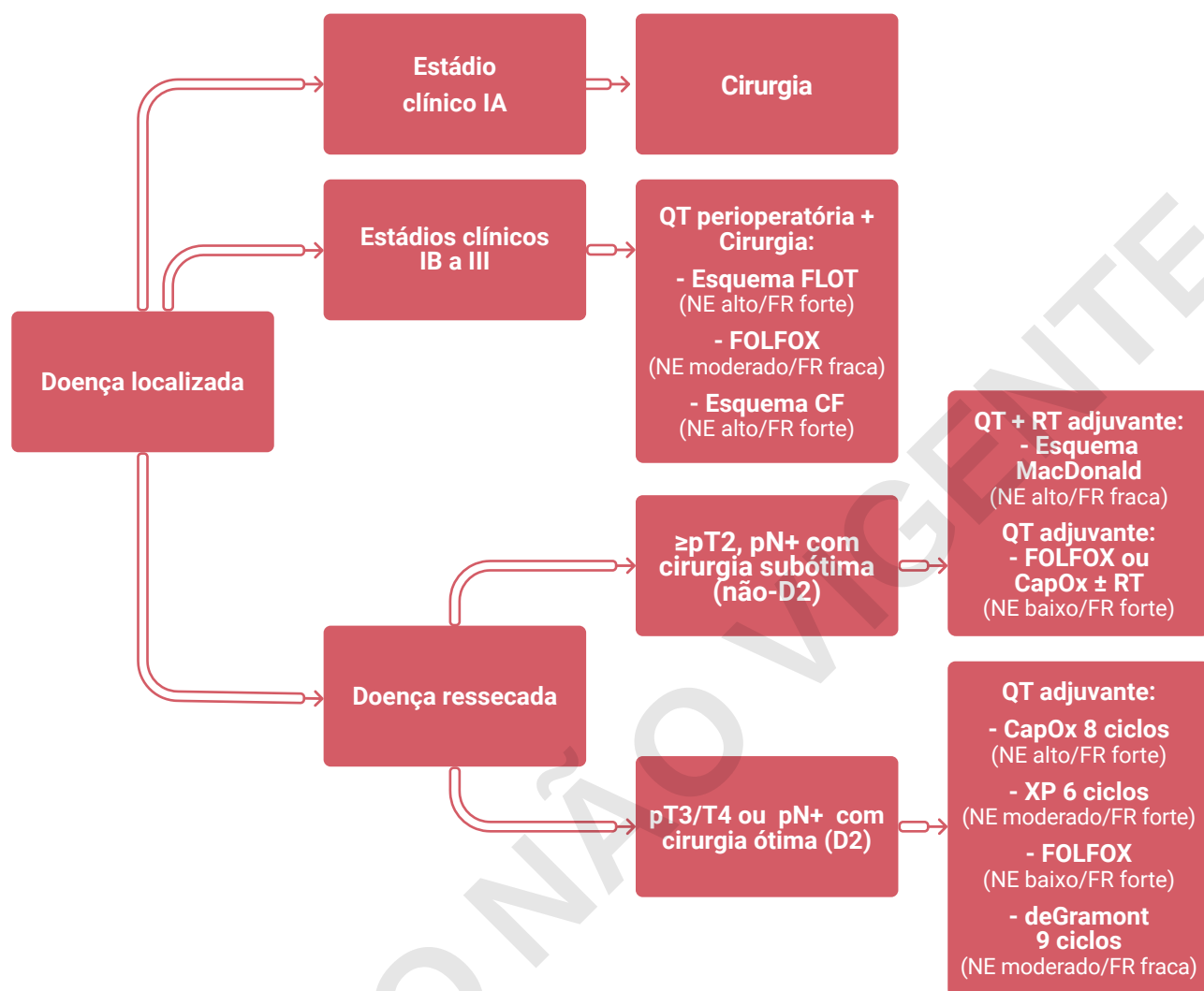
Considerações e bases científicas para recomendações

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 apenas.¹⁵ 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. A utilização de capecitabina, em vez de 5-fluorouracil, é uma opção válida.

Os estudos de QT adjuvante estabeleceram como padrão a combinação de platina e fluoropirimidina. Por isso, consideramos uma boa opção a substituição de fluoropirimidina isolada por CAPOX ou Folfox, reservando a RT para após o término da QT e como componente opcional do esquema adjuvante.

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;

Monitorar para deficiência nutricional (vitamina B12 e ferro), principalmente após gastrectomia total;

Endoscopia digestiva alta: em pacientes submetidos à gastrectomia parcial ou subtotal, realizar endoscopia digestiva alta se indicação clínica.

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, prever 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**.¹⁶ 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**.¹⁷

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. Ryu MH, Yook JH, Park YK, et al. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer: final survival outcomes of the randomized phase 3 PRODIGY trial. *JCO Global Oncology* 9, 2023 (suppl 1:abstr 30).
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. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 10;37(35):3392–400.
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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** 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