

O câncer de estômago é uma doença comum e frequentemente letal. Trataremos aqui do tipo histológico mais comum que é o adenocarcinoma, responsável por mais de 90% dos casos, e é classificado de acordo com a localização anatômica e subtipo histológico. *Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.*

I - ASSISTENCIAL

1. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

1.1 A suspeita clínica de câncer de estômago por sintomas – sangramento intestinal, anemia ferropriva inexplicada, perda de peso, dor abdominal - ou por evidência de espessamento da parede gástrica em exames de imagem deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

Anamnese dirigida com histórico familiar e avaliação de fatores de risco.

Exame físico completo.

Exames laboratoriais incluindo perfil hepático, CEA, CA19-9, CA-125

TC tórax/abdome total com contraste ou RNM de abdome com contraste

Endoscopia digestiva alta ou EcoEDA [ultrassom endoscópico] (conforme indicação)

Biópsia para confirmação diagnóstica. Se exames evidenciarem doença metastática, preferencia por biópsia do sítio a distância.

2. ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de estômago deve incluir:

TC ou RNM de abdome total com contraste

TC de tórax sem/com contraste.

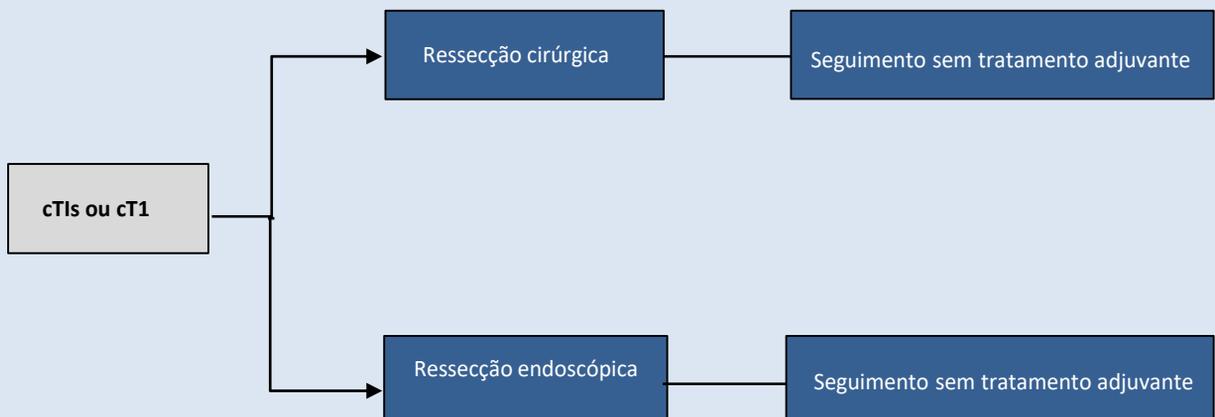
PET-CT para pacientes com doença localmente avançada candidatos a ressecção ou casos com suspeita de foco secundário

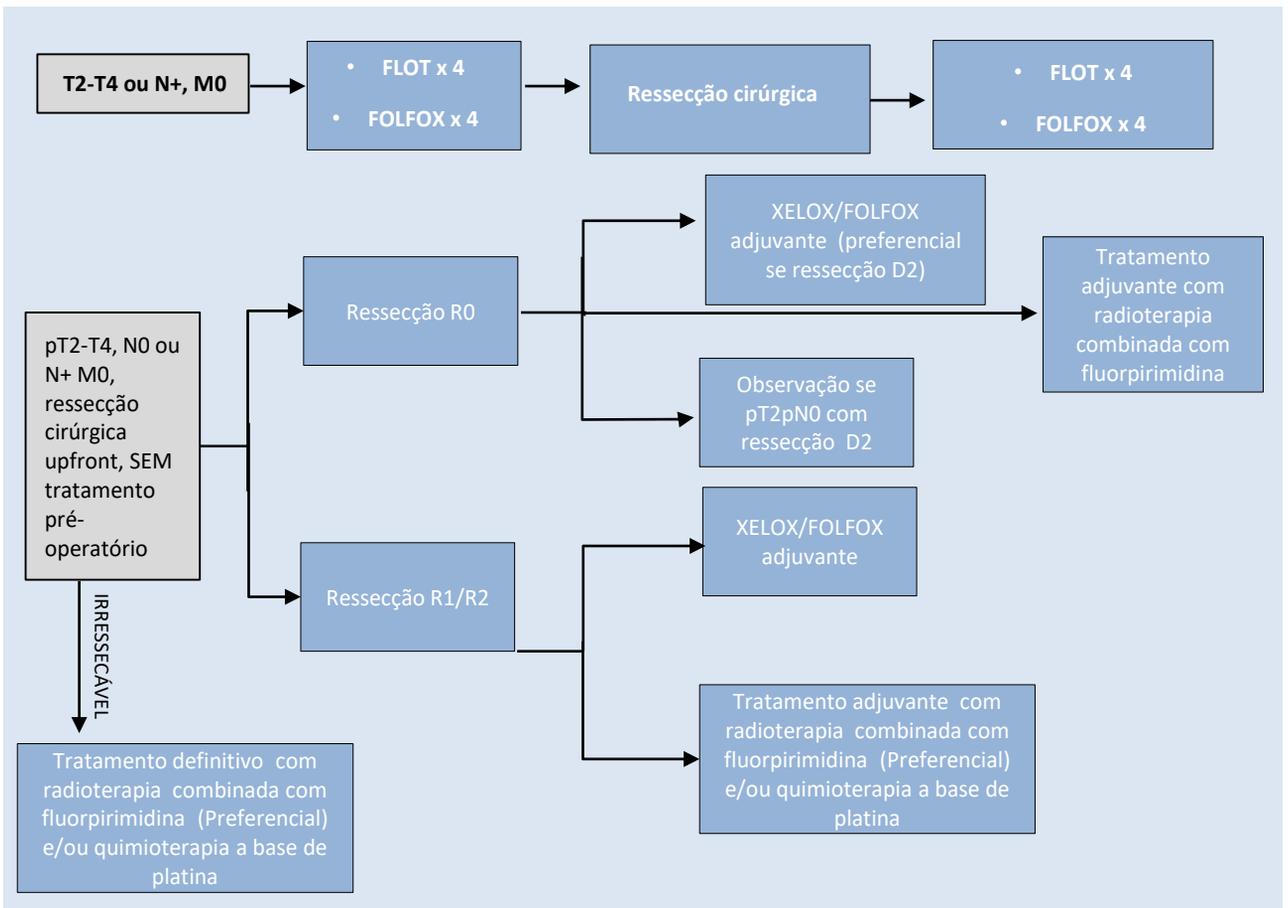
Ultrassom endoscópico, se não houver evidência de doença metastática

Considerar laparoscopia se T3-T4 ou N+, e sem metástases à distância nos exames de imagem

O estadiamento do câncer de estômago é estabelecido pela AJCC 8ª edição, e pode ser encontrado no **apêndice A**.

3. DOENÇA LOCALIZADA

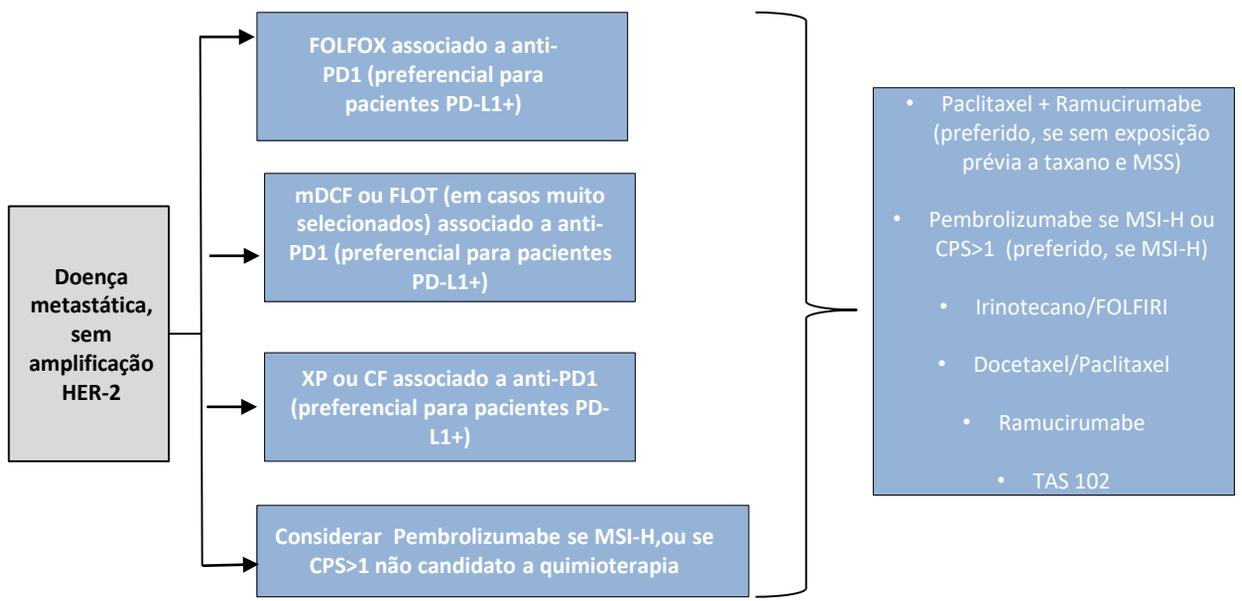


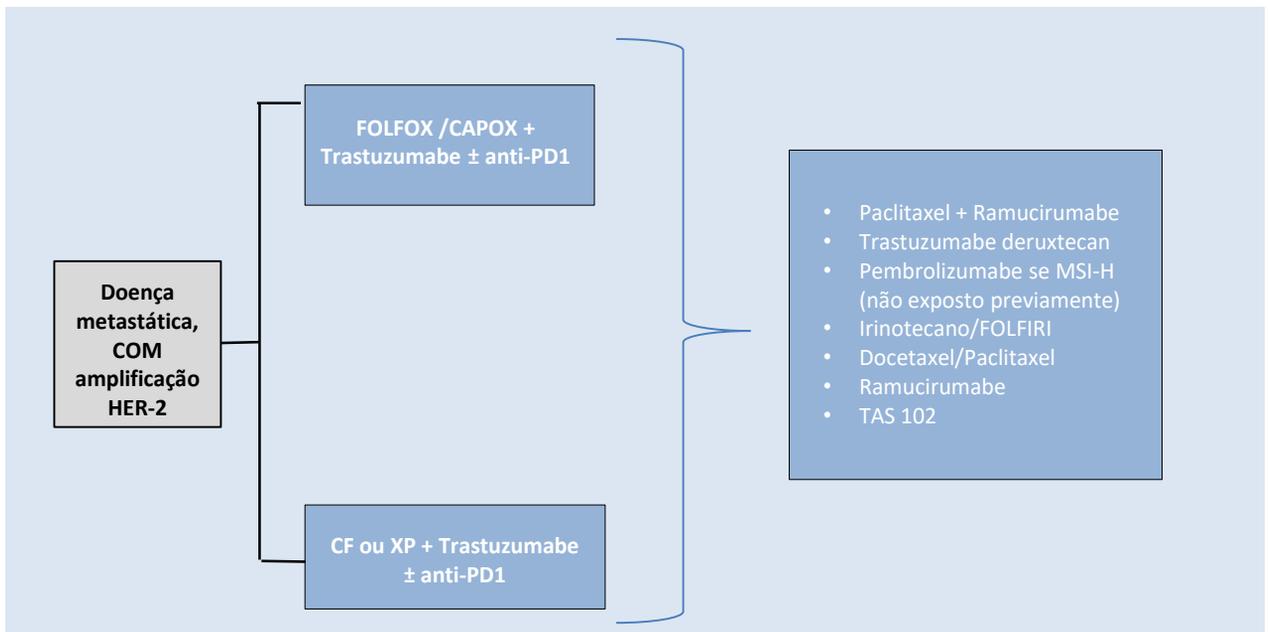


4. DOENÇA METASTÁTICA

A escolha da terapia sistêmica para pacientes com doença metastática deve levar em conta a idade, performance status, comorbidades, sintomas associados ao tumor, carga tumoral, e aspectos logísticos entre outros.

Todos os pacientes com doença metastática devem ter tumor testado para instabilidade microsatélite, amplificação HER-2, e status PD-L1. Considerar, de acordo com acesso, testagem de Claudina 18.2 e NGS.





5. ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO CURATIVO

Anos 1-2	Anamnese, exame físico a cada 3-6 meses. CT tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses
Anos 3-5	Anamnese, exame físico, e CT tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses
Após ano 5	Individualizar acompanhamento

- Deve-se monitorar para deficiências nutricionais (p.ex vitamina B12 e ferro) nos pacientes que foram submetidos a ressecção cirúrgica
- Para pacientes após ressecção endoscópica, realizar endoscopia digestiva alta a cada 6 meses por 1 ano, e anualmente por 5 anos, pois este é um dos indivíduos com maior risco para apresentar novo adenocarcinoma gástrico.

6. CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DE SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER GÁSTRICO E DE ESÔFAGO

Embora a maioria dos cânceres gástricos seja considerada esporádica, estima-se que 5% a 10% tenham um componente familiar e 3% a 5% estejam associados a uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer. Os adenocarcinomas de esôfagos devem ser considerados para testagem germinativa.

Recomendamos a testagem germinativa e o encaminhamento ao serviço de oncogenética:

- Indivíduo com diagnóstico de câncer gástrico antes dos 40 anos
- Indivíduo com diagnóstico de câncer gástrico com menos de 50 anos com familiar de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico
- Indivíduo com diagnóstico de câncer gástrico em qualquer idade que tenha 2 ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com câncer gástrico
- Indivíduo com diagnóstico de câncer gástrico e câncer de mama com um diagnóstico antes dos 50 anos
- Indivíduo com câncer gástrico em qualquer idade e história familiar de câncer de mama em um parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado antes dos 50 anos
- Indivíduo com câncer gástrico em qualquer idade e história familiar de pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal
- Indivíduo com câncer gástrico em qualquer idade e história familiar de cânceres associados à síndrome de Lynch (câncer colorretal, endometrial, do intestino delgado ou do trato urinário)

7. SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER GÁSTRICO E DE ESÔFAGO:

7.1 SÍNDROME CÂNCER GÁSTRICO HEREDITÁRIO DIFUSO

- Esta é uma síndrome autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de cânceres gástricos difusos (células em anel de sinete) em uma idade jovem.
- Mutações truncadas em CDH1, o gene que codifica a E-caderina molécula de adesão celular, são encontrados em 30% a 50% dos casos.
- O risco vitalício de câncer gástrico aos 80 anos é estimado em 67% para homens e 83% para mulheres.
- Idade média em diagnóstico de câncer gástrico é de 37 anos.
- As mulheres com mutações CDH1 correm maior risco de desenvolver carcinoma lobular da mama.
- Esses pacientes devem ser encaminhados para um centro com equipe multidisciplinar voltada para essa condição.

7.1.1 O teste genético para mutações de CDH1 deve ser considerado quando qualquer um dos seguintes critérios:

- Dois casos de câncer gástrico em uma família, um câncer gástrico difuso (DGC) confirmado independentemente da idade OU
- DGC diagnosticado antes dos 50 anos de idade sem histórico familiar OU
- História pessoal ou familiar de DGC e câncer de mama lobular, um diagnosticado antes dos 70 anos de idade OU
- Dois casos de câncer de mama lobular em membros da família antes dos 50 anos de idade OU
- DGC em qualquer idade em indivíduos de etnia Maori, ou com um ou história familiar de lábio leporino/fenda palatina OU
- Câncer de mama lobular bilateral antes dos 70 anos

7.2 SÍNDROME DE LYNCH

- Síndrome de Lynch têm um risco de 1% a 13% de desenvolver câncer gástrico e o risco é maior em asiáticos em comparação com parentes ocidentais. O câncer gástrico é o segundo câncer extracolônico mais comum nessas pacientes, depois do câncer de endométrio.

7.3 SÍNDROME DE POLIPOSE JUVENIL

- Síndrome de polipose juvenil têm um risco de 21% de desenvolver câncer gástrico, sendo observado principalmente em portadores da mutação SMAD4.

7.4 SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

- Síndrome de Peutz-Jeghers têm um risco de 29% de desenvolver câncer gástrico. Indivíduos com SPJ também correm maior risco de outros tipos de câncer.

7.5 SÍNDROME DE POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

- Polipose adenomatosa familiar têm um risco de câncer gástrico de 1% a 2% ao longo da vida. Indivíduos com tais síndromes, também correm maior risco de outros tipos de câncer.

II - GLOSSÁRIO

- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- TC ou CT: Tomografia Computadorizada
- RM: Ressonância nuclear magnética
- PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons-Tomografia Computadorizada
- QT: Quimioterapia
- IV: endovenoso
- VO: via oral

III – HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão 2: perspectiva genética revisitada (item 6)

IV- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ronellenfisch 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.
- 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. 11 Diretrizes de tratamentos oncológicos Estômago: doença localizada
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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
- Taberner 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.
- Thuss-Patience PC, Kretschmar 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.
- 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.
- 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.

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

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.

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.

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.

Janjigian, Yelena Y., 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." *The Lancet* 398.10294 (2021): 27-40.

Rha, S. Y., et al. "VP1-2023: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study." *Annals of Oncology* 34.3 (2023): 319-320.

Janjigian, Yelena Y., et al. "The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer." *Nature* 600.7890 (2021): 727-730.

Shitara, Kohei, et al. "Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer." *New England Journal of Medicine* 382.25 (2020): 2419-2430.

Shitara, Kohei, et al. "Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The lancet oncology* 19.11 (2018): 1437-1448.

Código Documento: CPTW231.2	Elaborador: Roberto Carmagnani Pestana Pedro Uson Fernando Moura Janaina Pontes Batista Cassoli	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 23/02/2021 Data de atualização: 19/12/2023	Data de Aprovação: 23/02/2021
---------------------------------------	---	-----------------------------------	--	---	---

Apêndice A

Estadiamento pela AJCC 8th edition

A) Carcinoma do estômago

1. Estadiamento do tumor primário

TX: tumor primário não avaliável;

T0: sem evidência de tumor primário;

Tis: carcinoma in situ;

T1a: tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa;

T1b: tumor invade a submucosa;

T2: tumor invade a muscular própria;

T3: tumor penetra o tecido conjuntivo subseroso, mas não invade peritônio visceral ou estruturas adjacentes;

T4a: tumor invade serosa (peritônio visceral);

T4b: tumor invade órgãos ou estruturas adjacentes;

2. Estadiamento linfonodal

NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0: sem metástases linfonodais;

N1: metástases em um a dois linfonodos regionais;

N2: metástases em três a seis linfonodos regionais;

N3a: metástases em sete a 15 linfonodos regionais;

N3b: metástases em 16 ou mais linfonodos regionais.

3. Estadiamento da doença metastática

MX: metástases à distância não podem ser avaliadas;

M0: ausência de metástases à distância;

M1: metástases à distância.

4. Agrupamento por estádios, simplificado

0: cTiscN0M0; I: cT1-2cN0M0; IIA: cT1-2cN1-3M0; IIB: cT3-4acN0M0; III: cT3-4acN1-3M0; IVA: cT4bqqNM0; IVB: qqTqqNM1

Apêndice B

Terapia baseada em fluorpirimidina

FOLFOX

- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

FLOT

- Oxaliplatina 85 mg/m² IV no D1
- Docetaxel 50 mg/m² no D1
- Leucovorin 200 mg/m² IV no D1
- 5- Fluorouracil 2,600 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

XELOX or CAPOX

- Capecitabina 1,500-1,800 mg/m² VO em doses divididas 2x/dia no D1 até D14
- Oxaliplatina 85 mg/m² IV em 2 horas no D1
- Repetir a cada 21 dias

FOLFIRI

- Irinotecano 180 mg/m² IV em 90 minutos no D1
- Leucovorin 400 mg/m² IV em 2 horas no D1
- 5-Fluorouracil 400 mg/m² IV bolus no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

DCF modificado

- Docetaxel 40 mg/m² IV no D1
- Cisplatina 40 mg/m² IV no D1
- 5- Fluorouracil 2,400 mg/m² IV infusão contínua em 46 horas
- Repetir a cada 14 dias

Paclitaxel +Ramucirumabe

- Paclitaxel 80 mg/m² IV no D1, D8 e D15
- Ramucirumabe 8 mg/m² IV no D1 e D15
- Repetir a cada 28 dias

Pembrolizumabe

- Pembrolizumabe 200 mg ou 2 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 21 dias

Adicionar Trastuzumabe à quimioterapia de primeira linha em pacientes HER-2 positivos:

Trastuzumabe

- Trastuzumabe 8mg/kg IV D1 dose ataque, seguido de 6mg/kg IV D1
 - Repetir a cada 21 dias
- ou
- Trastuzumabe 6mg/kg IV D1 dose ataque, seguido de 4mg/kg IV D1
 - Repetir a cada 14 dias