

# ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

---

---

#### 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, estadiamento, 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).

# ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

---

Doença inicial

GABRIEL PROLLA  
RENATA D'ALPINO PEIXOTO  
TULIO EDUARDO PFIFFER  
DÚLIO ROCHA FILHO



## Estadiamento TNM 7ª edição 2010

### T - Tumor primário

**pTis**

Carcinoma *in situ*

**pT1**

**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 peritônio visceral ou estruturas adjacentes

**pT4**

**pT4a** Tumor invade serosa (peritônio visceral)

**pT4b** Tumor invade estruturas adjacentes

**Estadiamento TNM 7ª edição 2010****N - Linfonodos**

<b>pN0</b>	Sem metástases linfonodais
<b>pN1</b>	Metástases em um a dois linfonodos regionais
<b>pN2</b>	Metástases em três a seis linfonodos regionais
<b>pN3</b>	<b>pN3a</b> Metástases em sete a 15 linfonodos regionais
	<b>pN3b</b> Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais

**M - Metástases**

<b>M0</b>	Sem metástases à distância
<b>M1</b>	Metástases à distância

**Agrupamento pelo TNM**

0	pTis pN0M0
I A	pT1 pN0M0
I B	pT2 N0M0
II A	pT1 pN2M0, pT2 pN1M0, pT3 N0M0
II B	pT1 pN3M0, pT2 pN2M0, pT3 pN1M0, pT4 apN0M0
III A	pT2 pN3M0, pT3 pN2M0, pT4 apN1M0
III B	pT3 pN3M0, pT4 apN2M0, pT4 bpN1M0, pT4 bpN0M0
III C	pT4 apN3M0, pT4 bpN3M0, pT4 bpN2M0
IV	qapTqqNM1

## **Avaliação inicial e estadiamento**

Endoscopia digestiva alta com biópsia

Exames laboratoriais: hemograma e plaquetas, funções hepática e renal

Determinar, se possível, a classificação de Siewert em tumor da junção gastro-esofágica

TC de tórax e TC de abdomen e pelve

Ecoendoscopia (se disponível) na ausência de M1 e, preferencialmente, se suspeita de T1-2

PET-CT (se disponível e opcional) se M0 pelas TC's

Videolaparoscopia com citologia de lavado peritoneal (se M0 e cT3-4)

Avaliação nutricional

Discussão em reunião multidisciplinar, preferencialmente

Nota: apesar de não ser parte da avaliação inicial, lembramos que a cirurgia ideal é gastrectomia com linfadenectomia D2 (com pelo menos 15 linfonodos examinados) e realizada por cirurgião com volume cirúrgico adequado.



## Doença localizada EC II ou III

### Quimioterapia perioperatória

ECF (Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> bolus D1, cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> D1 e fluorouracil 200 mg/m<sup>2</sup>) infusão contínua diário por 21 dias, 3 ciclos antes da gastrectomia e mais 3 ciclos após gastrectomia.<sup>1</sup> (NE1 GRA)

CF (cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> D1 em 1 hora e fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup> infusão contínua D1 a D5) em ciclos de 28 dias. Realizar 2 a 3 ciclos pre gastrectomia e 3 a 4 ciclos pós gastrectomia (total de 6 ciclos).<sup>3</sup> (NE1 GRA)

### CONSIDERAÇÕES

Idealmente a discussão de tratamento peri-operatório deve ser realizada em avaliação multidisciplinar entre a equipe de oncologia clínica e equipe cirúrgica. A decisão de se realizar tratamento peri-operatório 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. No estudo MAGIC<sup>1</sup> apenas 41.6% dos paciente completaram o total de seis ciclos de ECF programados. O protocolo ECF original é muito trabalhoso de ser empregado, dessa forma muitas vezes são realizados adaptações do protocolo ou mesmo variações como ECX ou EOX extrapolando dados do estudo REAL-2<sup>2</sup> conduzido em população de 1a linha paliativa. Por fim, cada vez mais se questiona a necessidade do emprego da terceira droga com epirubicina. Certamente os dados do estudo francês FNCLCC/FFCD<sup>3</sup> autorizam tratamento peri-operatório apenas com duas drogas, platina e fluoropirimidina. Baseado neste estudo também se considera adequado o uso de FOLFOX peri-operatório.

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

1 ciclo de leucovorin, 20 mg/m<sup>2</sup> EV, em bolus, seguido de 5-FU, 425 mg/m<sup>2</sup> EV, em bolus, ambos do D1 ao D5; a partir do D28, RT com 4.500 cGy por 5 semanas, combinada a leucovorin, 20 mg/m<sup>2</sup> EV, em bolus, seguido de 5-FU, 400 mg/m<sup>2</sup> EV, em bolus, ambos por 4 dias na semana 1 de RT e por 3 dias na semana 5 de RT; 1 mês após o fim da RT, são administrados 2 ciclos adicionais de leucovorin, 20 mg/m<sup>2</sup> EV, em bolus, seguido de 5-FU, 425 mg/m<sup>2</sup> EV, em bolus, ambos do D1 ao D5, a cada 4 semanas.<sup>1</sup> NEI GRA

**CONSIDERAÇÕES**

Base científica para recomendação: estudo fase III Int-0116, com 556 portadores de adenocarcinoma gástrico (80%) ou de junção gastroesofágica (20%) ressecados, o qual demonstrou aumento da sobrevida global mediana (36 versus 27 meses,  $p = 0,005$ ) nos casos tratados com quimiorradioterapia, em comparação aos submetidos à apenas observação.<sup>4</sup> Neste estudo, menos de 10% dos pacientes foi operado a D2.

## **Doença localizada T3-4 ou N+ (exceto N3) submetida a linfadenectomia D2**

### **Quimioterapia adjuvante**

CapOX (capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia D1-14, oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias) por oito ciclos.<sup>5</sup> (NE1 GRA)

XP (capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia D1-14, cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias) por seis ciclos.<sup>6</sup> (NE1 GRA)

Regime “de Gramont” (leucovorin 100 mg/m<sup>2</sup>/dia D1-2, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/dia bolus D1-2, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua por 22h D1-2 a cada 14 dias) por 9 ciclos.<sup>8</sup> (NE1 GRB)

### **CONSIDERAÇÕES**

Mais de 30 estudos randomizados avaliaram o papel da quimioterapia adjuvante em câncer gástrico, com resultados conflitantes. Diversas metanálises desses estudos identificaram aumento de sobrevida global com o emprego da quimioterapia. A estratégia mais utilizada fundamenta-se no estudo CLASSIC, que comparou CapOX adjuvante x8 com observação exclusiva em pacientes orientais submetidos a linfadenectomia D2.<sup>5</sup> O estudo mostrou ganho de sobrevida livre de doença em três anos (74% vs 59%, HR 0,56, IC 95% 0,44-0,72) e, com maior tempo de seguimento, também de sobrevida global (78% vs 69%, HR 0,66, IC 95% 0,51-0,85) nos doentes submetidos à quimioterapia. O estudo ARTIST mostrou que quimioterapia adjuvante com seis ciclos de XP não é diferente de XP seguido por quimiorradiação adjuvante, e então por ciclos adicionais de XP.<sup>6</sup> Estudo japonês comparou S-1 adjuvante com placebo em pacientes submetidos a linfadenectomia D2 e mostrou que a fluoropirimidina aumenta a sobrevida global em cinco anos (72% vs 61%, HR 0,67, IC 95% 0,54-0,79).<sup>7</sup> O estudo ITACA-S também avaliou o papel de fluoropirimidina isolada (5-FU, administrada sob o regime “de Gramont”), comparada com FOLFIRI seguido por docetaxel + cisplatina, e não observou diferença entre as duas estratégias.<sup>8</sup> Em analogia aos estudos de quimioterapia perioperatória, é razoável considerar esquemas como ECF 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.

## **Seguimento**

Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Exames de imagem apenas se suspeita de recidiva. (NE4 GRB)

EDA anual em tumores de corpo/antro.

### Referências

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20.
2. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36-46.
3. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. 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.
4. 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; 345:725-730.
5. Noh SH, Park SR, Yang HK 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;15(12):1389-96.
6. Lee J, Lim do H, Kim S 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;30(3):268-73.
7. 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;29(33):4387.
8. Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M 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;25(7):1373-8.



# ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

---

Doença metastática

RUI F. WESCHENFELDER  
ALEXANDRE JÁCOME  
CELSO ABDO LOPES DE MELLO  
DUILIO ROCHA FILHO  
RENATA D'ALPINO PEIXOTO





## Estadiamento TNM 7ª edição 2010

### T - Tumor primário

**pTis**

Carcinoma *in situ*

**pT1**

**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 peritônio visceral ou estruturas adjacentes

**pT4**

**pT4a** Tumor invade serosa (peritônio visceral)

**pT4b** Tumor invade estruturas adjacentes

**Estadiamento TNM 7ª edição 2010****N - Linfonodos**

<b>pN0</b>	Sem metástases linfonodais
<b>pN1</b>	Metástases em um a dois linfonodos regionais
<b>pN2</b>	Metástases em três a seis linfonodos regionais
<b>pN3</b>	<b>pN3a</b> Metástases em sete a 15 linfonodos regionais
	<b>pN3b</b> Metástases em 16 ou mais linfonodos regionais

**M - Metástases**

<b>M0</b>	Sem metástases à distância
<b>M1</b>	Metástases à distância

### Agrupamento pelo TNM

0	pTis pN0M0
I A	pT1 pN0M0
I B	pT2 N0M0
II A	pT1 pN2M0, pT2 pN1M0, pT3 N0M0
II B	pT1 pN3M0, pT2 pN2M0, pT3 pN1M0, pT4 apN0M0
III A	pT2 pN3M0, pT3 pN2M0, pT4 apN1M0
III B	pT3 pN3M0, pT4 apN2M0, pT4 bpN1M0, pT4 bpN0M0
III C	pT4 apN3M0, pT4 bpN3M0, pT4 bpN2M0
IV	qapTqqNM1

## 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 imunistoquímica. 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%!

## TRATAMENTO

### Primeira linha metastática

#### Fluoropirimidina + Platina

- 5FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua D1-4 + cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 28 dias (NE I, GR A)
- FOLFOX (Oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, Fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> em bolus seguido de 2.400 mg/m<sup>2</sup> em 46 horas, a cada 14 dias) (NE I, GR A)
- Capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia D1-14 + cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> D1, a cada 21 dias (NE I, GR A)
- Capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia D1-14 + Oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias (NE I, GR A)
- FLOX\* (5FU 500 mg/m<sup>2</sup> semanal, leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> semanal, oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> D1, D15 e D29, por seis semanas a cada oito semanas) (NE V, GR C)

\*FLOX é um esquema aceitável para situações em que não exista disponibilidade de fluorouracil infusional ou capecitabina.

#### Fluoropirimidina + irinotecano

- FOLFIRI (Irinotecano 180 mg/m<sup>2</sup> D1, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, Fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> em bolus seguido de 2.400 mg/m<sup>2</sup> em 46 horas, a cada 14 dias) (NE I, GR A)

**Fluoropirimidina + Platina + Epirrubicina**

- 5FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/dia em
- ECF (epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1, cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> D1, 5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua D1-21, a cada 21 dias) (NE I, GR A)
- EOF (epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1, oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> D1, 5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua D1-21, a cada 21 dias) (NE I, GR A)
- ECX (epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1, cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> D1, capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia D1-21, a cada 21 dias) (NE I, GR A)
- EOX (epirrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1, oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> D1, capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia D1-21, a cada 21 dias) (NE I, GR A)

**Fluoropirimidina + Platina + docetaxel**

- mDCF (docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> D1, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> D1, 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> D1 bolus, 5FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua D1-2, cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> D2, a cada 14 dias) (NE2 GRB)
- FLOT (oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> D1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> D1, 5FU 2600 mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua D1, docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 14 dias) (NE III, GR B)

**Fluoropirimidina + Etoposide**

- ELF\* (etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> D1-D3, leucovorin 300 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 500 mg/m<sup>2</sup>) (NE I, GR A)

\*ELF é um esquema de exceção, para situações em que não seja viável a realização dos regimes acima, como por exemplo, pacientes frágeis.

**Se HER2 positivo**

Trastuzumabe 8 mg/kg D1 (dose de ataque) seguido por 6 mg/kg a cada 21 dias ou 6 mg/kg D1 (dose de ataque) seguido por 4 mg/kg a cada 14 dias associado a um dos seguintes esquemas (ver doses acima):

- 5FU infusional + cisplatina (NE I, GR A)
- Capecitabina + cisplatina (NE I, GR A)
- FOLFOX (NE III, GR C)
- Capecitabina + Oxaliplatina (NE III, GR C)

## CONSIDERAÇÕES

Na maior parte do mundo, a combinação de uma platina com uma fluoropirimidina 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 adiciona 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 (sobrevida global 9,2 meses vs 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 3 drogas podem oferecer taxas de resposta superiores e serem 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 sobrevida global (10,2 meses vs 8,5 meses;  $p=0,0319$ ). (5)

O estudo de não-inferioridade REAL-2 randomizou pacientes para 4 combinações possíveis de epirrubicina com cisplatina ou oxaliplatina e fluoruracil infusional ou capecitabina (ECF, ECX, EOF e EOX). Os quatro braços se mostraram equivalentes, mas uma análise secundária sugeriu superioridade de EOX em termos de sobrevida global quando comparado com ECF (11,2 meses vs 9,9 meses;  $p=0,02$ ). (6)

FOLFIRI é uma opção em primeira linha depois que um estudo francês de fase III comparou este esquema com ECX e não houve diferença em termos de sobrevida global (9,5 meses com FOLFIRI vs 9,7 meses com ECX;  $p=0,95$ ). (7)

Estudo do grupo AIO de fase III mostrou que oxaliplatina é menos tóxica que cisplatina quando combinadas com fluorouracil infusional e leucovorin, mantendo mesmo benefício oncológico. (8)

Para pacientes com hiperexpressão de HER2, a adição de trastuzumabe a fluoropirimidina e platina (FP) aumenta sobrevida global e é o tratamento de escolha para estes pacientes em primeira linha (13,8 meses com FP + trastuzumabe vs 11,1 meses com FP;  $p=0,0046$ ). (9) Neste estudo, foram utilizados esquemas de cisplatina em associação com fluorouracil ou capecitabina. A substituição de cisplatina por oxaliplatina na combinação com trastuzumabe foi avaliada em estudos de fase II e parece ser equivalente. (10,11)

Os protocolos que utilizam fluorouracil infusional ou capecitabina são preferenciais em relação àqueles que utilizam fluorouracil em bolus. Caso o bolus seja a única alternativa disponível, favorecemos esquemas com 2 drogas, com FLOX ou ELF. (12,13)

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 do baixo performance status ser resultante da própria doença.



## TRATAMENTO

### Segunda linha metastática

#### Fluoropirimidina + Platina

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> D1, D8 e D15 + Ramucirumabe 8 mg/kg D1 e D15 cada 28 dias (NE I, GR B)
- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> D1, D8 e D15 a cada 28 dias (NE I, GR A)
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias (NE I, GR A)
- Irinotecano 125 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 a cada 21 dias ou 150 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 14 dias ou 300 mg/m<sup>2</sup> D1 a cada 21 dias (NE I, GR A)
- Ramucirumabe 8 mg/kg D1 a cada 14 dias (NE I, GR B)

\* Paclitaxel também pode ser administrado na dose 175 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias.

## CONSIDERAÇÕES

Estudos de fase III em segunda linha metastática mostraram que paclitaxel, docetaxel e irinotecano aumentam sobrevida global em relação ao suporte clínico, com resultado similares.(14-17)

Se disponível, ramucirumabe (inibidor de VEGFR-2) associado a paclitaxel semanal pode ser utilizado, pois aumentou, ainda que de forma modesta, a sobrevida global em comparação ao taxano isolado (9,6 meses vs 7,4 meses;  $p=0,017$ ).<sup>(18)</sup> Ramucirumabe em monoterapia também foi superior ao suporte clínico em segunda linha (sobrevida global de 5,2 meses vs 3,8 meses;  $p = 0,047$ ).<sup>(19)</sup>

### Referências

1. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer—guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307.
2. 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;24:4991-7.
3. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, 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;33:3874-9.
4. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, 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;19:1882-7.
5. Wang J, Xu R, Li J, 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;19:234-44.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
7. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, 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;32:3520-6.
8. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, 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;26:1435-42.
9. Bang Y, Van Cutsem E, 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;376:687-97.
10. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:482-8.

11. Gong J, Liu T, Fan Q, 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;16:68.
12. Jeong J, Jeung HC, Rha SY, 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;19:1135-40
13. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.
14. Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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;47:2306-14.
15. 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;30:1513-8.
16. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
17. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, 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;31:4438-44.
18. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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;15:1224-35.
19. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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;383:31-9.