

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE**

PORTARIA Nº 505, DE 6 DE MAIO DE 2013

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Adenocarcinoma de Estômago.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o adenocarcinoma de estômago no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença; Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública no 6/SAS/MS, de 15 de junho de 2012; e Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (DAE/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Adenocarcinoma de Estômago.

Parágrafo único. As Diretrizes, objeto desta Portaria, que contêm o conceito geral do adenocarcinoma de estômago, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento do adenocarcinoma de estômago.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

Adenocarcinoma de Estômago

1 Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane para opções terapêuticas do adenocarcinoma de estômago.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca foi realizada em 31/10/2012, utilizando-se os termos "Stomach Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[Mesh] e restringindo-se para estudos em humanos, em língua inglesa, e para meta-análises, foram obtidos 111 estudos. Os mesmos termos foram utilizados para estudos clínicos de fase III e ensaios clínicos randomizados em humanos, em língua inglesa, resultando em 719 estudos.

Na base de dados Embase, a busca foi realizada em 31/10/2012, utilizando-se os termos 'stomach tumor'/exp OR 'stomach cancer'/exp AND 'therapy'/exp e restringindo-se para estudos em humanos, em língua inglesa, e para meta-análises, foram obtidos 268 estudos. Os mesmos termos foram utilizados para ensaios clínicos randomizados em humanos, em língua inglesa, resultando em 657 estudos, sendo 78 de fase III.

Na biblioteca Cochrane, a busca foi realizada em 26/05/2011, utilizando-se a expressão "stomach cancer", tendo sido localizadas 7 revisões sistemáticas sobre o assunto.

Foi elaborada uma ficha de coleta de informações dos artigos, que iniciou pelas revisões sistemáticas com meta-análises mais recentes e de tantas mais antigas quantas necessárias para incluir os ensaios clínicos randomizados disponíveis. No caso de não haver revisão sistemática com meta-análise, coletaram-se dados de revisões narrativas e dos ensaios clínicos originais.

Foram excluídos, depois da leitura dos textos completos, 22 artigos ou por serem revisões não sistemáticas de tópicos para os quais havia revisão sistemática ou por serem opiniões de autores e cartas ao editor.

Os artigos foram organizados nos seguintes grupos: cirurgia laparoscópica, cirurgia para doença avançada, esplenectomia, reconstrução cirúrgica, conduta pós-operatória, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante (prévia), quimioterapia intraperitoneal, radioterapia e tratamento da doença avançada.

Para os demais tópicos, como diagnóstico, que não contam com estudos de intervenção, foi feita uma revisão simples norteada por diretrizes que citaram sua metodologia.

2 INTRODUÇÃO.

No Brasil, o câncer de estômago, excetuando-se o de pele (não melanótico), é o quarto mais frequente entre os homens e o sexto mais frequente entre as mulheres, segundo as estimativas do INCA para 2012 (1). Em ambos os sexos, a incidência aumenta a partir de 35-40 anos e em intensidades diferentes.

A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2).

Estima-se que o estado brasileiro que tem a maior incidência é o Paraná. Além disso, o registro de câncer de base populacional publicado em 2010 mostrou que a cidade que registrou a maior incidência ajustada por idade entre os homens foi São Paulo (24,97/100.000 hab.) e, entre as mulheres, Goiânia (11,32/100.000 hab.) - taxas ajustadas pela população mundial. Dados consolidados de mortalidade mostraram taxas que variam de 19,57 mortes por câncer gástrico por 100.000 homens no Amapá a 9,02 por 100.000 mulheres em Roraima. Independentemente da região do país, homens, idosos e indivíduos de classes sociais mais baixas são os mais frequentemente afetados (3).

Apesar de a etiologia ser desconhecida, há fatores hereditários e não hereditários claramente associados ao aparecimento e desenvolvimento do câncer gástrico. Os fatores de risco conhecidos devem-se a: 1) origem infecciosa, como infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori*; 2) características demográficas, como idade avançada e sexo masculino; 3) hábitos de vida, como dieta pobre em produtos de origem vegetal, dieta rica em sal, consumo de alimentos conservados de determinadas formas, como defumação ou conserva, e exposição a drogas, como tabagismo; 4) associação com doenças, como gastrite atrófica crônica, metaplasia intestinal da mucosa gástrica, anemia perniciosa, pólipos adenomatosos do estômago, gastrite hipertrófica gigante; e 5) história pessoal ou familiar de algumas condições hereditárias, como o próprio câncer gástrico e a polipose adenomatosa familiar (3-5).

O tipo histológico mais comum (mais de 90% dos casos) é o adenocarcinoma, e a presente recomendação se restringirá a este tumor, sendo o termo câncer gástrico utilizado como seu sinônimo.

Linfomas gástricos, sarcomas e tumores de outras histologias têm potenciais evolutivos e tratamentos diferentes (4).

O adenocarcinoma do estômago pode ser subdividido em dois tipos: difuso de Lauren e tipo intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem e de tipo sanguíneo A e está associado ao pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas.

O câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização e estadiamento do tumor e pelo número de linfonodos ressecados e acometidos. Pode apresentar-se difusamente ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção esofagogástrica, ou na porção mais distal, junto ao piloro.

Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com cânceres proximais podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (6-8).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10).

C16.0 Neoplasia maligna da cárdia (esôfago e estômago, junção cardioesofágica, gastroesofágica, orifício da cárdia);

C16.1 Neoplasia maligna do fundo do estômago;

C16.2 Neoplasia maligna do corpo do estômago;

C16.3 Neoplasia maligna do antro pilórico (antro gástrico);

C16.4 Neoplasia maligna do piloro (canal pilórico, pré-piloro);

C16.5 Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada (pequena curvatura do estômago, não classificável em C16.1-C16.4);

C16.6 Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada (grande curvatura do estômago, não classificável em C16.0-C16.4);

C16.8 Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva (quando não se pode definir a localização inicial); e

C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificada (câncer gástrico SOE)

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO .

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO.

O diagnóstico de câncer gástrico é feito geralmente a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas do trato digestivo alto (plenitude gástrica, sangramento digestivo alto ou baixo, náusea e vômito) ou a sintomas constitucionais (perda de peso, anorexia e astenia). A anamnese e o exame físico nortearão a investigação diagnóstica subsequente. É importante observar que o diagnóstico clínico do câncer gástrico é difícil, porque não há sintomas patognomônicos. Além disso, pode cursar assintomático, inclusive na sua fase mais avançada, já com metástases (9).

Quando da suspeita do diagnóstico, o paciente deve ser submetido a endoscopia digestiva alta, que tem por objetivo biopsiar lesões suspeitas e definir a localização primária (cárdica com especial atenção à junção esofagogástrica, fundo, corpo, antro e piloro) e o grau de disseminação no órgão. Mesmo que uma lesão caracteristicamente neoplásica não seja encontrada, biópsias de alterações inespecíficas e de amostras aleatórias devem ser feitas (9).

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.

Tomografia computadorizada de abdômen total e tórax com contraste oral e venoso deve ser realizada para definir o estadiamento e planejar o tratamento, já que comumente a doença se apresenta em estágios avançados, e o tratamento é definido por sua extensão na apresentação. Ressonância magnética deve ser solicitada caso seu resultado possa alterar a conduta terapêutica inicial.

Outros exames de imagem, como a ultrassonografia endoscópica (também conhecida por ecoendoscopia), podem auxiliar na avaliação da extensão locorregional da doença (10-12).

O tratamento deve ser realizado preferencialmente em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.

Exames laboratoriais são realizados para avaliar as condições clínicas do paciente. Marcadores tumorais, como CA 72-4, CA 19-9 ou CEA são associados a doença extensa e, logo, de pior prognóstico, porém a sua utilização sistemática na avaliação pré-operatória, na resposta ao tratamento ou no seguimento, ainda não foi avaliada em estudos de fase III, e a acurácia é variável nos estudos diagnósticos publicados, limitando sua utilidade na prática clínica (13).

4.4 ESTADIAMENTO.

O estadiamento do câncer gástrico mais aceito é o da AJCC, e a classificação TNM mais utilizada é a da UICC, traduzida pelo INCA/Ministério da Saúde (14,15).

Ressalta-se que há discussão sobre a utilização desta classificação para a definição de tratamento e o estabelecimento do prognóstico dos casos, uma vez que as recomendações terapêuticas encontradas nos estudos baseiam-se em diversas versões dela, com variações significativas, como ocorreu entre a 6ª edição, de 2002, e a 7ª edição, de 2010 e que se resume a seguir:

RESUMO DA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA TNM (14)

Tx	O tumor não pode ser avaliado.	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
T0	Sem evidência de tumor primário	N0	Sem invasão linfática regional.
Tis	Tumor in situ/displasia de alto grau: tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria	N1	1 a 2 linfonodos regionais acometidos.
T1	O tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa (T1a) ou submucosa (T1b).	N2	3 a 6 linfonodos regionais acometidos.
T2	O tumor invade a muscular própria.	N3	7 ou mais linfonodos regionais acometidos.
T3	O tumor invade a subserosa.	N3a	7 a 15 linfonodos regionais acometidos.
T4	O tumor perfura a serosa (T4a) ou invade estruturas adjacentes (T4b).	N3b	16 ou mais linfonodos regionais acometidos.
M0 Sem metástase à distância			
M1 Metástase à distância			
GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS CLÍNICOS (EC) (14)			
EC 0	Tis	N0	M0
EC IA	T1	N0	M0
EC IB	T2	N0	M0
	T1	N2	M0
EC IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
EC IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0

EC IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
EC IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
EC IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

5 Opções Terapêuticas.

O prognóstico do câncer de estômago varia grandemente com o estadiamento e é desfavorável já nos estágios iniciais com acometimento linfonodal - com exceção do câncer inicial (EC 0) que, com tratamento cirúrgico, pode atingir até 90% (noventa por cento) de cura em 5 anos (16). Por isso, o tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas será instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos, são alvo de estudos há décadas. Variações de técnicas cirúrgicas e radioterápicas, agentes quimioterápicos e combinações desses agentes e características populacionais tornam difícil a comparação entre os resultados dos estudos. O tratamento mais efetivo ainda não foi estabelecido, e a decisão de como tratar deve ser definida levando-se em consideração a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição ou a preferência do paciente e de seu médico (17).

5.1 CIRURGIA.

O câncer de estômago deve ter um tratamento cirúrgico sempre que exequível. A extensão da ressecção e da linfadenectomia e o momento da cirurgia em relação a outros tratamentos oncológicos devem ser definidos de acordo com a localização do tumor, o estadiamento, as condições clínicas do paciente e a experiência da equipe assistencial. Ressecção endoscópica, desde que realizada em monobloco, com margens de segurança laterais e profunda, pode ser indicada como tratamento exclusivo para o adenocarcinoma gástrico bem diferenciado (classificação de Nakamura) ou intestinal (classificação de Lauren), desde que a lesão esteja restrita à mucosa e não apresente úlcera, independentemente de sua extensão; a lesão esteja restrita à mucosa e tenha no máximo 30 mm quando apresentar úlcera; ou a lesão esteja restrita à submucosa superficial (sm1, invasão da submucosa até 300 micra), não apresente úlcera e tenha no máximo 30mm.

Este tipo de tratamento só deve ser realizado preferencialmente em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente (18-23).

A gastrectomia videolaparoscópica para tumores iniciais (que envolvem a mucosa ou a submucosa, independentemente do comprometimento linfonodal) é factível e há dados na literatura que endossam seu uso por equipes treinadas. Porém, revisões sistemáticas com meta-análise, demonstraram controvérsias nos ensaios clínicos randomizados que testaram a efetividade dessa conduta e concluíram que, apesar dos seus potenciais benefícios, mais estudos metodologicamente adequados, com amostras maiores e inclusão das diversas variáveis que afetam os desfechos devem ser realizados, a fim de estabelecer a técnica como padrão (24-26). Além disso, a laparoscopia tem o potencial de mudar o estadiamento pré-operatório em 40% dos casos e pode detectar metástases à distância em 30% dos casos considerados com doença localizada.

A literatura disponível em relação à efetividade e segurança da linfadenectomia (mais extensa - D2 ou mais versus limitada - D1) é inconclusiva. Inexiste evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa, mas o grupo que mais se beneficia em análises de subgrupo são os de risco intermediário (EC II e III). Porém as revisões sistemáticas que chegaram a tal conclusão reconhecem haver heterogeneidade nos estudos que demonstraram o benefício. Alguns estudos sugerem que há uma relação proporcional entre o número de linfonodos ressecados e a sobrevida. Este benefício da linfadenectomia mais extensa foi observado, mesmo em números elevados como 40 linfonodos. Um ponto de corte ideal não foi definido, porém, pelo menos 15 linfonodos deveriam ser ressecados para permitir adequado estadiamento (38-39). O acréscimo de pancreatemia distal e de esplenectomia complementar, o pequeno número de casos por cirurgião/ano e a falta de treinamento específico parecem estar associados a aumento de mortalidade. Assim, a recomendação quanto à técnica deve se basear na experiência do especialista em identificar o paciente que mais se beneficiará, bem como em sua própria habilidade como cirurgião (27-31).

Há recomendação de esplenectomia para casos de T3 ou T4 de grande curvatura e para casos em que a linfadenectomia deve abranger os linfonodos esplênicos (32,33).

No entanto, o número de linfonodos ressecados tem relação linear com a sobrevida do paciente.

Estudos que demonstram tal efeito sugerem tratar-se de um fator independente do estadiamento (para cada estágio, quanto mais linfonodos dissecados, melhor o prognóstico) e do acometimento linfonodal.

As recomendações a seguir são apresentadas por estágio e localização do tumor no estômago (4):

EC 0 (TisN0M0):

A gastrectomia com linfadenectomia tem intuito curativo. Tumores nesse estágio são mais frequentemente diagnosticados em populações que, em razão de sua alta incidência, têm programas sistemáticos de rastreamento, como no Japão.

EC IA e IB:

Gastrectomia total ou subtotal com linfadenectomia é a terapia de escolha.

EC II, EC IIIA e EC IIIB:

Gastrectomia subtotal distal, se a lesão não compromete o fundo gástrico ou a junção esofagogastrica, associada a linfadenectomia;

Gastrectomia total, se a lesão envolve a cárdia ou o corpo difusamente, associada à linfadenectomia.

A maioria dos pacientes com ressecção completa do tumor gástrico tem alto risco de recidiva, quando o comprometimento vai além da parede (T3 ou T4) ou tem acometimento linfonodal (qualquer N). Mesmo com ressecções amplas, o risco de recidivas locoregional e sistêmica permanece alto. Por isso, tratamentos pré-operatório (pré-operatório ou neoadjuvante), perioperatório ou adjuvante demonstram benefício no controle local e na sobrevida livre de doença.

EC IIIC:

Pacientes em EC IIIC podem ser tratados semelhantemente aos demais pacientes em EC III que inclui ampla ressecção do tumor e linfadenectomia radical, com tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia prévias (pré-operatório ou neoadjuvante), perioperatório ou adjuvante.

EC IV:

A quimioterapia resultou em melhor sobrevida nos casos de pacientes com metástases à distância, quando comparada com tratamento de suporte exclusivo. A cirurgia, neste caso, tem como objetivo o controle de sintomas, como dor, sangramento ou obstrução.

5.2 RADIOTERAPIA.

A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia. Sua inclusão no tratamento do adenocarcinoma gástrico foi avaliada em pelo menos duas revisões sistemáticas que incluíram somente câncer gástrico e demonstraram impacto positivo na sobrevida, quando a associação foi comparada com cirurgia exclusiva (40,41). Estudos comparando o efeito isolado da radioterapia não estão disponíveis.

5.3 QUIMIOTERAPIA.

A associação de quimioterapia e radioterapia (quimiorradioterapia) adjuvante pode ser considerada para tumores a partir do estágio clínico IB (T1N1 ou T2N0). O ensaio clínico randomizado que demonstrou ganho de sobrevida global (36 versus 27 meses para o grupo tratado com adjuvância versus cirurgia exclusiva) tinha apenas 31% de pacientes com tumores T1 e T2 e 16% de pacientes sem envolvimento linfonodal (N0), o que limita a aplicação dos resultados para o grupo de menor risco de recidiva (42). Esse ensaio teve seus dados de seguimento de 10 anos confirmando o impacto positivo sobre a sobrevida global (43).

Uma revisão sistemática com meta-análise de dados individuais de 3.838 pacientes, arrolados antes de 2004 em 17 ensaios clínicos randomizados, demonstrou benefício de quimioterapia adjuvante exclusiva baseada em fluorouracila, após cirurgia com intuito curativo em pacientes nos estágios I a IV (18% de redução de risco global de morte com qualquer esquema de quimioterapia versus cirurgia isolada). Apesar de nenhum dos estudos ser cego e a randomização não ser centralizada, em pelo menos 3 deles, a análise de sensibilidade demonstrou consistência nos vários subgrupos analisados (44). Tal conclusão já havia sido relatada em diversas outras revisões sistemáticas com meta-análises, porém, devido à heterogeneidade e à qualidade metodológica dos estudos, principalmente quanto ao cegamento e à randomização, todos sugeriram que novos ensaios clínicos bem desenhados deveriam ser feitos para definir a adjuvância exclusiva com quimioterapia como uma alternativa padrão, inclusive para estágios iniciais (45-49). Nenhum esquema exclusivo de quimioterapia foi definido como mais benéfico. A tolerabilidade deve ser avaliada de acordo com o estado geral do paciente, e a maioria dos esquemas envolve fluorouracila e seus similares.

A quimioterapia perioperatória, com esquema que inclui epirrubicina, cisplatina e fluorouracila infusional (ECF), demonstrou benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global (50) em pacientes com diversos graus de comprometimento. Esse tratamento deve ser oferecido para pacientes cuja avaliação indique que irão tolerar os efeitos colaterais do esquema com três fármacos e a cirurgia de ressecção. Nas análises de subgrupo, todos os grupos se beneficiaram. Este é um estudo único que vem sendo reproduzido em outros estudos associados a outras formas de tratamento. Pelo menos mais um ensaio clínico randomizado demonstrou benefício na sobrevida global com esquema de quimioterapia perioperatório diverso do ECF. A escolha dos fármacos a serem utilizados deve levar em conta a experiência da instituição e a factibilidade da administração (51).

A quimioterapia exclusiva prévia à cirurgia não demonstrou efeito significativamente benéfico e não deve ser utilizada (52).

Para pacientes com doença avançada, a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas em pelo menos duas revisões sistemáticas, com impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida (53,54). Havendo resposta clínica inicial, o tratamento deve ser suspenso caso o paciente apresente progressão da doença ou intolerância ao tratamento.

Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada. No caso de recidiva, a quimioterapia com medicamentos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação para pacientes com bom performance status é indicada, apesar de nenhum estudo de fase III ter sido realizado com esse grupo de pacientes separados dos com doença avançada já ao diagnóstico (55).

Um ensaio clínico randomizado demonstrou benefício na sobrevida global com o uso de trastuzumabe em tumores do estômago avançados que superexpressam o receptor HER2. Porém, como o estudo foi aberto e patrocinado pelo fabricante, melhores estudos são necessários (56), e, quando houver mais evidências a serem analisadas, este medicamento deverá ser submetido à CONITEC para esta indicação.

É importante salientar que há diferenças de prognóstico e efetividade de tratamento em populações asiáticas e não asiáticas e que tais aspectos devem ser levados em conta na análise das evidências para tomada de decisão nelas baseada na melhor evidência científica disponível.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO .

Inexistem estudos de fase III definindo o impacto em relação à sobrevida ou à qualidade de vida na monitorização pós-tratamento do câncer gástrico. À critério médico, consultas regulares e exames complementares são instituídos, e o seguimento do paciente com câncer gástrico segue recomendações baseadas em opinião de especialistas.

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA.

A avaliação da resposta terapêutica nos tumores não ressecados deve ser feita por endoscopia digestiva alta. No caso de tratamento pré-operatório (prévio ou neoadjuvante) ou perioperatório, a avaliação da resposta é feita por exame anatomopatológico da peça cirúrgica.

O paciente deve ser seguido clinicamente e de acordo com os sintomas apresentados. Devem ser solicitados exames de 3 a 6 meses no primeiro e segundo anos e, após, a cada 6 a 12 meses por um período longo de seguimento, visto que recidivas tardias podem ocorrer.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO.

A radioterapia ou quimioterapia têm duração específica e devem ser interrompidas no caso de sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem que indiquem progressão da doença ou na presença de efeitos colaterais que comprometam a efetividade do tratamento. Nessa última situação, o tratamento alternativo menos tóxico deve ser o proposto (57), se indicado.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO .

Inexistem evidências de que exames de laboratório ou de imagem, inclusive endoscopia, devam ser feitos regularmente para diagnóstico precoce de recidiva. Avaliação clínica regular e investigação de sinais ou sintomas devem ser disponíveis para todos os pacientes diagnosticados e tratados de câncer gástrico para os quais seria oferecido tratamento se tivessem uma recidiva (57,58).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIÇÃO PELO GESTOR.

Pacientes com diagnóstico de câncer de estômago devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos das diversas modalidades terapêuticas, eles dispõem de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios, necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando as ações de controle e avaliação. Incluem-se, entre essas ações: manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos; monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda e a segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, existência e observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); compatibilidade da cobrança com os serviços executados; abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

Excetuando-se a talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo; do mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia aguda cromossoma Philadelphia positivo e do trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos da tabela do SUS compatíveis com quimioterapia do adenocarcinoma de estômago são os seguintes:

- Quimioterapia paliativa - adulto 03.04.02.004-4 – Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado (doença metastática ou recidivada).
- Quimioterapia prévia (neoadjuvante / citorrredutora) – adulto 03.04.04.017-7 - Quimioterapia pré-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de II até IV sem metástase (M0).
- Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto 03.04.05.025-3 - quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de IB até IV sem metástase (M0).

9 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 487 p.
3. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ®) [Internet]. [atualizado em 15 fev. 2013; acessado em 08 out. 2011] Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/gastric/HealthProfessional/>
4. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Gastric Cancer Treatment (PDQ®) [Internet]. [atualizado em 02 fev. 2013; acessado em 08 out. 2011] Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional>
5. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. World J Gastrointest Oncol. 2010 Sep 15;2(9):342-7.
6. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet]. [atualizado em 11 fev. 2013; acessado em 12 out. 2011] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
7. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. Chin J Cancer. 2010 Nov;29(11):923-30.
8. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011 Dec 14;17(46):5123-30.
9. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1993 Nov;218(5):583-92.
10. Bohle W, Scheidig A, Zoller WG. Endosonographic tumor staging for treatment decision in resectable gastric cancer. J Gastrointest Liver Dis. 2011 Jun;20(2):135-9.
11. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol. 2008 Jul 7;14(25):4011-9.
12. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. Gut. Oct 2001;49(4):534-9.
13. Mattar R, Alves de Andrade CR, DiFavero GM, Gama-Rodrigues JJ, Laudanna AA. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2002 May-Jun;57(3):89-92.
14. UICC - União Internacional Contra o Câncer. TNM - Classificação de Tumores Malignos - 2010. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. Xxv, 325p. (7ª Edição).
15. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 99-106.
16. Madanick RD, Shaheen NJ. Early gastric cancer. Last literature review: May 2011. UpToDate version 19.2. Acesso em 12/10/11.
17. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer [Internet]: [atualizado em 19 fev 2013; acessado em 12 out. 2011]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?source=search_result&search=Adjuvant+and+neoadjuvant+treatment+of+gastric+cancer&selectedTitle=1~150
18. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):2107-16.
19. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, Queiros AF, Kupski C, Chaves DM, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. Endoscopy. 2009 Nov;41(11):979-87.
20. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2011 Jun;73(6):1122-34.
21. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. Gastric Cancer. 2006;9(4):262-70.
22. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. Gastric Cancer. 2007;10(1):1-11.
23. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. Br J Surg. 2010 Jun;97(6):868-71.
24. Yao GL, Yu JP, Yao QY. Feasibility and safety of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta analysis of five prospective randomized controlled trials. CRTER. 2010;14(46):8726-31.
25. Ohtani H, Tamamori Y et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. J Gastrointest Surg. 2010 Jun;14(6):958-64.
26. Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2009 Aug;19(4):277-284.
27. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001964.

28. Lustosa SA, Saconato H, Atalian AN, Lopes Filho Gde J, Matos D. I. Impact of extended lymphadenectomy on morbidity, mortality, recurrence and 5-year survival after gastrectomy for cancer. Meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cir Bras*. 2008 Nov- Dec;23(6):520-30.
29. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg*. 2009 Feb;197(2):246-51.
30. Wang Z, Chen JQ, Cao YF. Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 7;16(9):1138-49.
31. Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, Rui YY, Yang K, Wang L, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2010 Jan;210(1):100-5.
32. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Sep;32(9):363-4.
33. Lee KY, Noh SH, Hyung WJ, Lee JH, Lah KH, Choi SH, et al. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Jun;8(5):402-6.
34. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB. Impact of the number of dissected lymph nodes on survival for gastric cancer after distal subtotal gastrectomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:476014.
35. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Lin BJ, et al. Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 21;15(31):3926-30.
36. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):317-28.
37. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7114-24.
38. J Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):362-71.
39. Chen S, Zhao BW, Li YF, Feng XY, Sun XW, Li W, et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. *PLoS One*. 2012 7(11):e49424.
40. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):176-83.
41. Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2007 Dec;33(8):729-40.
42. 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;345(10):725-30.
43. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
44. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37.
45. Oba K. Efficacy of adjuvant chemotherapy using tegafur-based regimen for curatively resected gastric cancer: update of a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2009 Apr;14(2):85-9.
46. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009 Jan;96(1):26-33.
47. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a metaanalysis. *Cancer Invest*. 2008 Apr-May;26(3):317-25.
48. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated metaanalysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Nov;34(11):1208-16.
49. Jeung HC, Rha SY et al. Postoperative adjuvant chemotherapy of gastric cancer: scrutiny into the clinical evidence based on quality assessment of medical literature of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Apr;63(5):919-27.
50. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul;355(1):11-20.
51. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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.
52. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr;18(2):CD005047.
53. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004064.
54. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Apr;39(4):431-40.
55. Bendell J, Yoon HH, Fidiias P. Chemotherapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer [Internet]. [atualizado em 21 dez 2012; acessado em 12 out. 2011].

Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer>

56. Bang YJ, 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, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.

57. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v50-4.

58. Whiting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2006; 9(2): 74-81.