



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 100, DE 20 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de adenocarcinoma de estômago.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Adenocarcinoma de Estômago.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Adenocarcinoma de Estômago, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado 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 do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Adenocarcinoma de Estômago.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 3, de 15 de janeiro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 12, de 17 de janeiro de 2018, seção 1, pág. 135.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES

FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de estômago, também denominado câncer gástrico, é o quinto tipo de câncer mais diagnosticado e o quarto em mortalidade globalmente. Dados do GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), referentes ao ano de 2022, estimaram 968 mil novos casos de câncer gástrico no mundo¹. A ocorrência deste tipo de câncer possui grande variabilidade geográfica, com maiores taxas na Ásia Oriental e Europa Oriental, e menor incidência na América do Norte e no Norte da Europa². No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados para cada ano do triênio 2023-2025 mais de 21 mil novos casos de câncer gástrico (9,94 casos/100 mil habitantes, sendo 13.340 casos em homens e 8.140 em mulheres)³. Entre os anos de 2000 e 2019 foram registrados mais de 276 mil óbitos relacionados ao câncer gástrico⁴. Em 2020, foram registrados aproximadamente 14 mil óbitos por essa condição apenas no Brasil³.

Diferentes fatores de risco podem estar associados com o desenvolvimento dessa doença, sendo a infecção gástrica pela bactéria *Helicobacter pylori* e vírus *Epstein Barr* os principais. Outros fatores também podem estar relacionados, como a idade avançada, sexo masculino, obesidade e hábitos de vida (tabagismo, alcoolismo, alta ingestão de carne vermelha, alimentos processados e ricos em sódio), histórico familiar, exposição ocupacional, entre outros⁵⁻⁷ (**Quadro 1**).

Quadro 1. Principais fatores de risco para o câncer gástrico.

Fatores	Exemplos
Intragástrico	Doenças hereditárias <i>Helicobacter pylori</i> Vírus <i>Epstein Barr</i>
Alterações histológicas	Gastrite crônica e atrofia gástrica Pólipos adenomatosos ou adenomas Gastropatia hiperplástica Metaplasia intestinal Displasia Úlcera gástrica
Nutricional	Alto consumo de sal Baixo consumo de vegetais frescos Alto consumo de nitratos (carnes, embutidos) Obesidade
Comportamental	Tabagismo Consumo de álcool
Outras causas	Cirurgia gástrica anterior Exposição ocupacional Baixo status socioeconômico

FONTE: Adaptado de Machlowska et al. (2020), Ramos et al. (1992), Safatle-Ribeiro et al. (1999)⁵⁻⁷.

O adenocarcinoma é o tipo histopatológico mais frequente de câncer gástrico (mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago). Por esse motivo, em muitos momentos, o termo câncer gástrico é utilizado como sinônimo de adenocarcinoma gástrico⁸. Ainda que caracterizado como uma mesma doença, o adenocarcinoma de estômago é bastante heterogêneo, podendo ser classificado em diferentes subtipos de acordo com características clínicas, patológicas e, mais recentemente, de acordo com padrões moleculares. Por meio de análises moleculares o adenocarcinoma pode ser dividido também em 4 subtipos: vírus *Epstein-Barr* positivo, instabilidade de microsatélites, genomicamente estável e instabilidade

cromossômica. Esses subtipos apresentam diferenças em prognóstico e comportamento biológico, sendo importantes na definição das estratégias terapêuticas^{9,10}.

Essa doença é incapacitante e afeta a qualidade de vida do paciente. Um estudo demonstrou que, em 2019, este câncer foi responsável por mais de 22 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) em todo o mundo¹¹. O adenocarcinoma gástrico afeta significativamente a qualidade de vida, especialmente em pacientes em estágios mais avançados, nos quais há maior manifestação de sinais e sintomas e maior risco de mortalidade^{8,12,13}. Um estudo brasileiro que avaliou pacientes com câncer gástrico metastático ou irrecorrível, tratados com pelo menos uma linha terapêutica, apontou que a sobrevida durante ou após a primeira linha permaneceu baixa. Os resultados mostraram que um quinto dos pacientes morreram dentro de dois meses após a interrupção do tratamento de primeira linha¹⁴.

O adenocarcinoma de estômago pode se apresentar de forma difusa no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, próxima ao piloro. Diversas séries de casos 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 tumores na porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais¹⁵.

Nesse contexto, diversas medidas podem contribuir para a prevenção da doença. A dieta é um dos principais componentes, e inclui o aumento do consumo de frutas frescas, vegetais, antioxidantes e vitaminas, e restrição no consumo de alimentos ricos em sódio e carnes vermelhas. Também são estratégias de prevenção hábitos de vida saudáveis, como não fumar, evitar o consumo de álcool e a prática de atividades físicas. Além disso, a erradicação completa e bem-sucedida de infecção gástrica, como por *Helicobacter pylori*, é uma das principais medidas de prevenção. Um estudo inglês publicado em julho de 2021 demonstrou aumento de 45% do risco relativo entre uso de inibidores de bombas de prótons e desenvolvimento de câncer gástrico (16). Desse modo, dado que o estudo não comprova nexo causal, os usos desses medicamentos devem incidir dentro dos protocolos de indicação já estabelecidos¹⁶. A detecção precoce, por meio de métodos endoscópicos, pode contribuir para um melhor prognóstico^{5,17}. O rastreamento populacional para o câncer gástrico não é rotineiramente recomendado, mas os benefícios podem superar os riscos na população de alto risco¹⁸.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

Este Protocolo visa a uniformizar o estabelecimento de protocolos terapêuticos com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. O Protocolo preconizará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante. Instituições que disponham de outras tecnologias para diagnóstico, tratamento e monitoramento, fornecidos por meio de recursos próprios, podem ofertá-las de modo complementar, sem que a sua realização constitua requisito para a autorização dos medicamentos e procedimentos preconizados pelo Protocolo.

2. 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)

Nota: O cuidado de pacientes com tumores da junção esofagogástrica classificados como Siewert tipo III devem obedecer às condutas deste Protocolo. Já os pacientes com tumores classificados como Siewert tipos I e II, correspondentes ao código CID-10 C15.5, devem ser cuidados conforme o PCDT do Carcinoma de Esôfago quanto ao diagnóstico, ao estadiamento e ao tratamento local, e neste Protocolo quanto à avaliação da expressão do HER-2 e ao tratamento sistêmico do adenocarcinoma.

3. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Na fase inicial, o adenocarcinoma do estômago é uma doença silenciosa, e os sintomas, quando presentes, são mínimos. O paciente pode sentir dor na região epigástrica, náuseas, pirose e sensação de plenitude pós-prandial.

O diagnóstico de adenocarcinoma do estômago é feito geralmente a partir de uma suspeita clínica relacionada a: idade e presença recente de dispepsia; histórico familiar da doença ou síndromes genéticas predisponentes; sinais e sintomas inespecíficos, tais como anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, náusea/vômitos e plenitude gástrica; infecção prévia por *Helicobacter pylori* ou vírus *Epstein-Barr*. Outros sinais e sintomas comuns que podem direcionar a suspeita incluem: ascite, sangramento digestivo alto/baixo, disfagia, astenia, indigestão ou anemia por deficiência de ferro. O sinal mais frequentemente identificado no exame físico é uma massa abdominal palpável no andar superior do abdome e linfonodos aumentados no pescoço e na região umbilical, que podem representar um quadro de doença avançada¹⁹⁻²¹. Esses sinais e sintomas podem ser identificados durante o acompanhamento da APS, ressaltando seu papel na suspeita inicial e encaminhamento à Atenção Especializada para o diagnóstico precoce.

Entretanto, a doença pode ser assintomática em seu estágio inicial; e a presença de sinais ou sintomas não específicos também pode dificultar o diagnóstico precoce. A anamnese e o exame físico nortearão a investigação diagnóstica subsequente^{20,21}.

O paciente com suspeita de adenocarcinoma do estômago deve ser submetido à endoscopia digestiva alta, considerado o método padrão-ouro para o diagnóstico dessa doença, o qual permitirá a descrição da localização e o aspecto das lesões, por meio de classificações endoscópicas. Para a transição esofagogástrica, a principal é a classificação de Siewert. Para o estômago tanto o compartimento gástrico deve ser descrito (fundo, corpo, antro e piloro) como o grau de disseminação no órgão, no qual mais comumente se usa a classificação de Paris para as lesões superficiais e de Borrmann para as lesões mais profundas na parede gástrica. Caso uma lesão caracteristicamente neoplásica não seja encontrada, biópsias variadas de alterações inespecíficas e amostras aleatórias devem ser feitas^{20,21}.

Após o diagnóstico histopatológico, a tomografia computadorizada do abdômen, tórax e pelve, com contraste oral e venoso, deve ser realizada para definir o estadiamento e planejar o tratamento, que pode ser utilizado juntamente com protocolo de distensão gástrica. Esse exame pode fornecer informações sobre linfadenopatia local e a presença de metástase no fígado, pulmão e peritônio, uma vez que é frequente que a doença já se apresente em estágios avançados. Adicionalmente, a tomografia computadorizada pode ser utilizada para reestadiamento após tratamento primário de pacientes com doença irresssecável ou que não toleraram ou recusaram a realização de procedimento cirúrgico^{19,20,22}.

A ultrassonografia endoscópica (também conhecida por ecoendoscopia) pode auxiliar na avaliação da extensão locorregional da doença, sendo útil na avaliação inicial e estadiamento se houver suspeita de doença em estágio inicial ou de diferenciamento de estadiamento. O exame possibilita identificar lesão superficial que não penetra para além da submucosa (T1) ou muscular própria (T2) de lesões avançadas (T3-T4). Além disso, é capaz de distinguir câncer T1 e T2 com uma sensibilidade e especificidade de 85% (IC95% 78-91%) para T1 e de 90% (85-93%) para T2^{19,20,22}.

Conforme a clínica individual do paciente, outros exames de imagem também podem ser úteis. A ressonância magnética deve ser solicitada quando seu resultado tiver potencial de alterar a conduta terapêutica inicial. A laparoscopia (videolaparoscopia) com biópsia e citologia do lavado peritoneal é indicada para avaliar carcinomatose em pacientes candidatos a tratamento cirúrgico com intenção curativa, seja por cirurgia primária ou após quimioterapia perioperatória (se N+, cT3/T4 e M0). Esse procedimento pode modificar a conduta terapêutica, evitando cirurgias de grande porte em pacientes com doença disseminada. Está especialmente recomendada em pacientes com maior risco de carcinomatose peritoneal oculta, incluindo aqueles com tumores em estágio IB a III e histologia difusa ou pouco coesiva (anel de sinete). Outros fatores associados ao aumento de risco incluem tumores maiores que 5 cm, localização distal, linite plástica, baixo grau de diferenciação e sinais clínicos como ascite mínima ou dor desproporcional. Não é indicada em tumores iniciais candidatos à ressecção endoscópica nem em casos com metástases já evidentes²³⁻²⁷.

A laparoscopia de estadiamento, associada à lavagem peritoneal para citologia e à biópsia de lesões suspeitas, quando indicada, deve ser realizada antes do início do tratamento perioperatório em pacientes com adenocarcinoma gástrico potencialmente ressecável e risco significativo de doença peritoneal oculta, sendo esta indicada nos estágios IB–III, especialmente nos tumores cT3–T4, com acometimento linfonodal, histologia difusa ou pouco coesa e outras características associadas à disseminação peritoneal. Pode ser repetida ao final do tratamento sistêmico para reavaliação, quando indicado. A avaliação laparoscópica deve ser documentada de forma estruturada, incluindo presença, localização e extensão de implantes peritoneais, presença de ascite, biópsias realizadas e resultado da citologia do lavado. Na presença de doença macroscópica, recomenda-se a descrição da extensão pelo *Peritoneal Cancer Index* (PCI). A laparoscopia de estadiamento deve ser realizada por equipe treinada, integrada à linha de cuidado do câncer gástrico e identificada como procedimento próprio na tabela do SUS.

A PET-CT não é recomendada como exame de rotina no diagnóstico e estadiamento.

Além dos exames laboratoriais realizados para avaliar as condições clínicas do paciente, marcadores tumorais podem ser medidos. Elevações de CA 19-9 e Antígeno Carcinoembrionário (CEA) são indicativos de doença extensa e, logo, de pior prognóstico. Porém, além de não ter sido avaliada a utilização sistemática desses exames para avaliação pré-operatória, resposta ao tratamento e seguimento em estudos de fase III, eles têm acurácia variável nos estudos diagnósticos publicados. Esses fatos limitam sua recomendação na prática clínica.

Todo paciente com adenocarcinoma de estômago ou de transição esôfago-gástrica metastático e indicação de quimioterapia deve ter o material tumoral avaliado para a expressão de c-erb-B2 (HER-2) por imunohistoquímica. São considerados positivos os casos com superexpressão do HER2 (+3/+3). Casos com positividade +2/+3 devem ser confirmados por hibridização in situ (FISH)²⁸.

3.1. Estadiamento

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e distância, agrupando os casos com características semelhantes e estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos.

Tradicionalmente, o estadiamento do adenocarcinoma de estômago é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM²⁹.

Classificação clínica TNM da UICC

Nos **Quadros 2 e 3** está apresentada a Classificação Clínica TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)²⁹, a qual avalia critérios anatômicos da doença, relacionados ao tumor, acometimento linfonodal e metástase.

Quadro 2. Resumo da Classificação Clínica TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC) para adenocarcinoma de estômago.

CATEGORIA T (TUMOR)	
Tx	O tumor não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Tumor in situ/displasia de alto grau: tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria, displasia de alto grau.
T1	O tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa (T1a) ou submucosa (T1b).
T1a	Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade submucosa
T2	O tumor invade a muscular própria.
T3	O tumor invade a subserosa.
T4	O tumor perfura a serosa (T4a) ou invade estruturas adjacentes (T4b).
CATEGORIA N (ACOMETIMENTO LINFONODAL)	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Sem invasão linfática regional.
N1	1 a 2 linfonodos regionais acometidos.
N2	3 a 6 linfonodos regionais acometidos.
N3	7 ou mais linfonodos regionais acometidos.
N3a	7 a 15 linfonodos regionais acometidos.
N3b	16 ou mais linfonodos regionais acometidos.
CATEGORIA M (METÁSTASE A DISTÂNCIA)	
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância

Fonte: Adaptado de União Internacional Contra o Câncer²⁹.

Quadro 3. Classificação de Estágio Patológico TNM em estádios.

Estádio patológico	T	N	M
EC 0	Tis	N0	M0
EC IA	T1	N0	M0
EC IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
EC IIA	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
EC IIB	T4a	N0	M0

Estádio patológico	T	N	M
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3a	M0
EC IIIA	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3a	M0
	T4b	N0	M0
EC IIIB	T4b	N1- N2	M0
	T4a	N3a	M0
	T3	N3a	M0
	T2	N3b	M0
	T1	N3b	M0
EC IIIC	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
	T4b	N3b	M0
	T3	N3b	M0
EC IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA

As categorias pT e pN correspondem às categorias T e N.

pN0 O exame histológico de um espécime de linfadenectomia regional normalmente incluirá 16 ou mais linfonodos. Se os linfonodos forem negativos, mas o número normalmente examinado não for atingido, classifique como pN0.

As seguintes definições gerais são usadas em todo o texto do documento da UICC:

pT – Tumor Primário; pTX Tumor primário não pode ser avaliado histologicamente; pT0 Nenhuma evidência histológica de tumor primário; pTis Carcinoma in situ; pT1–4 Aumento do tamanho e/ou extensão local do tumor primário histologicamente;

pN – Linfonodos Regionais pNX Linfonodos regionais não podem ser avaliados histologicamente; pN0 Nenhuma metástase de linfonodo regional histologicamente; pN1–3 Aumento do envolvimento de linfonodos regionais histologicamente.

pM – Metástase à distância; pM1 Metástase à distância confirmada microscopicamente.

Fonte: Adaptado de União Internacional Contra o Câncer²⁹.

O **Quadro 4** descreve os fatores prognósticos para sobrevivência no adenocarcinoma gástrico.

Quadro 4. Fatores prognósticos para sobrevivência no adenocarcinoma gástrico.

Fatores prognósticos	Relacionados ao tumor	Relacionados ao hospedeiro	Relacionados ao ambiente
Essencial	Categoria T Categoria N Categoria M Status HER2		Doença residual: R0, R1 ou R2
Adicional	Local do tumor: cárdia ou estômago distal; Tipo histológico Infiltração vascular	Idade	Extensão da ressecção
Novo e promissor	Perfil molecular	Raça: Asiático ou não asiático	

Fonte: Adaptado de União Internacional Contra o Câncer²⁹.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo indivíduos com suspeita ou diagnóstico de adenocarcinoma de estômago e da junção esofagogástrica (JEG).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações às condutas preconizadas serão excluídos das respectivas condutas (i.e., diagnóstico, prevenção e tratamento).

Nota: Pacientes com insuficiência renal ou hepática significativa, e idosos acima de 70 anos, sobretudo aqueles frágeis e com *performance status* ECOG [Escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*] 3 ou superior, precisam ser avaliados criteriosamente, podendo ser excluído do uso de alguns tratamentos, conforme avaliação de risco-benefício.

6. TRATAMENTO

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual, levando em conta as tecnologias com indicação relacionada ao adenocarcinoma de estômago aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e recomendados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) – com a exceção de casos excepcionais, para os quais se admitiu o uso *off-label*, tido como consagrado na prática clínica – e que demonstram impacto na história natural da doença, com o objetivo principal de reduzir a mortalidade pelo adenocarcinoma de estômago.

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros e/ou figuras de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

6.1. Cuidado Oncológico Integral

O cuidado ao paciente com câncer deve considerar o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, sempre que possível, a finalidade curativa. Para tal, é necessária uma perspectiva integral que transcenda o tratamento antineoplásico focado estritamente no controle da doença. Para assegurar a qualidade de vida, a adesão terapêutica e a preservação da dignidade humana, a assistência oncológica deve ser baseada no cuidado centrado na pessoa, reconhecendo o indivíduo em suas dimensões biológica, psíquica, social e existencial.

As condutas e decisões terapêuticas devem considerar os objetivos do cuidado, a qualidade de vida e a funcionalidade, respeitando os valores, as preferências, as prioridades e o contexto de vida de cada paciente. Assim, é fundamental um plano de cuidado individualizado, definido a partir de uma decisão compartilhada, ou seja, equipe assistente e paciente definem juntos os caminhos terapêuticos. Esse plano deve focar na manutenção, sempre que possível, da capacidade do indivíduo de realizar suas atividades pessoais, sociais e profissionais, promovendo autonomia e reintegração à rotina.

A comunicação deve ser acessível, empática e antecipada sobre o diagnóstico, potenciais eventos adversos e consequências temporárias ou permanentes decorrentes das intervenções (cirúrgicas, radioterápicas ou sistêmicas), como infertilidade, cardiotoxicidade, entre outros. Esse diálogo transparente capacita o paciente a exercer sua autonomia e a se preparar, física e emocionalmente, para o itinerário terapêutico.

O cuidado deve ser ofertado por meio de uma equipe multiprofissional em todas as fases da doença, integrando a APS e os serviços especializados. Quando o serviço não dispuser dos recursos necessários, deve-se ofertar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD) de modo a garantir a continuidade assistencial.

O controle de sintomas e a mitigação dos impactos multidimensionais do câncer requerem monitoramento contínuo e proativo. A avaliação e o controle da dor, a abordagem da fadiga relacionada ao câncer e o gerenciamento adequado dos eventos adversos são fundamentais. Da mesma forma, o suporte nutricional e o acompanhamento psicológico contínuo devem integrar a rotina assistencial, reduzindo a morbidade, minimizando o impacto emocional do diagnóstico e auxiliando no enfrentamento da ansiedade, da depressão e do sofrimento psíquico que costumam acompanhar a jornada oncológica. De forma complementar ao tratamento, as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) podem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos.

Para preservar a funcionalidade e mitigar possíveis limitações funcionais, a reabilitação, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, entre outras, deve ser iniciada o quanto antes.

Especificamente no contexto do adenocarcinoma de estômago, a avaliação da deglutição antes, durante e após o tratamento assume caráter fundamental e deve estar articulada ao acompanhamento nutricional. Devido à disfagia (dificuldade

de engolir), que pode ser decorrente da própria localização do tumor (obstrução mecânica) ou consequência dos tratamentos, a reabilitação da deglutição é fundamental. Ela permite a prevenção da broncoaspiração e da pneumonia, auxilia o paciente a se alimentar por via oral com conforto, adaptando o volume e a consistência dos alimentos.

Ainda, considerando o seu impacto físico e emocional em todo o núcleo familiar, a equipe assistente deve ofertar suporte informativo, psicológico e orientação contínua aos familiares e cuidadores.

Avaliação e suporte nutricional

O risco nutricional e a desnutrição devem ser identificados e gerenciados precocemente, preferencialmente antes do início da terapia com intenção curativa, com acompanhamento nutricional ao longo do tratamento ativo e do período perioperatório. A avaliação do estado nutricional deve ser realizada no momento do diagnóstico e mantida de forma contínua durante a quimiorradioterapia e o seguimento clínico. Constatado o risco nutricional, desnutrição, sarcopenia ou perda ponderal significativa, a equipe assistente deve definir a terapia nutricional e a via de acesso adequadas ao caso, incluindo o acesso enteral por gastrostomia, por jejunostomia ou por sonda nasointestinal quando a via oral for insuficiente^{30,31}.

Cuidados paliativos

Cuidados paliativos consistem, segundo a *International Association for Hospice & Palliative Care* (IAHPC), em “cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida”. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores³².

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP) estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural³³. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio sua identificação e tratamento. A dor pode ser um sintoma em pacientes com adenocarcinoma de estômago e seu controle adequado está associado à melhor qualidade de vida desses pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da dor crônica vigente, ou em documentos congêneres publicados pelo Ministério da Saúde. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições. Avaliar e conduzir apropriadamente, e em paralelo, sintomas físicos, tais como a dor, bem como aqueles de fundos psicológicos, sociais e espirituais, que impactam a qualidade de vida das pessoas, é parte do escopo dos cuidados paliativos.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada, é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada,

incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa³⁴.

6.2. Cuidado farmacêutico

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

Tratamento do adenocarcinoma de estômago

O acometimento linfonodal torna o prognóstico desfavorável, mesmo quando o diagnóstico ocorre nos estágios iniciais. O melhor prognóstico é associado ao câncer inicial (EC 0), que pode cursar com sobrevida global de 5 anos com o tratamento cirúrgico em até 90% dos casos³⁵.

O tratamento do adenocarcinoma de estômago é definido conforme a extensão da doença local, regional e à distância (estadiamento) e é multidisciplinar, envolvendo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença.

O momento em que cada uma das opções terapêuticas deve ser instituída, combinadas ou não, e a sequência dos tratamentos são alvo de estudos há décadas. Variações de técnicas cirúrgicas e radioterápicas, quimioterápicos antineoplásicos e combinações destes medicamentos, além de características populacionais diferentes, tornam difícil a comparação entre os resultados dos estudos. A decisão sobre a abordagem terapêutica deve ser definida considerando a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição, e a preferência do paciente e de seu médico. Diversas sociedades e diretrizes nacionais e internacionais propõem um algoritmo de tomada de decisão para o tratamento do câncer de estômago^{21,36,37}.

A quimioterapia é um dos recursos disponíveis na terapêutica do adenocarcinoma de estômago. Ela consiste na aplicação de medicamentos antineoplásicos, que podem ser administrados por via intravenosa ou oral, de forma isolada ou combinada, com os objetivos de impedir ou reduzir o risco da disseminação de células tumorais, reduzir o tamanho o tumor ou impedir seu crescimento.

Esta terapia não é isenta de eventos adversos, devendo estes serem conhecidos pelos médicos prescritores, que deverão saber gerenciar seus efeitos, avaliando a tolerância de cada paciente.

A quimioterapia pode ser empregada com finalidade neoadjuvante (também conhecida como prévia ou pré-operatória), adjuvante (ou pós-operatória) ou paliativa.

Na citologia peritoneal positiva sem implantes macroscópicos, recomenda-se tratamento sistêmico inicial, com reavaliação e discussão multidisciplinar antes da decisão sobre gastrectomia. Na doença peritoneal macroscópica, recomenda-se tratamento sistêmico com intenção paliativa, podendo a cirurgia de conversão ser discutida em casos selecionados em centros de referência.

6.3. Doença localizada

6.3.1 Cirurgia

Sempre que for exequível, o tratamento do adenocarcinoma de estômago é cirúrgico, por ser a única modalidade que isoladamente pode curar o paciente. Aproximadamente 85% dos pacientes com esse diagnóstico são candidatos à cirurgia e, destes, a metade pode ter o tumor ressecado e um quarto com intenção curativa. No entanto, a taxa de recidiva após a cirurgia é alta. A extensão da ressecção e da linfadenectomia e o momento de realizar a cirurgia frente aos outros tratamentos antineoplásicos devem ser definidos de acordo com a localização do tumor, o estadiamento, as condições clínicas do paciente e a experiência da equipe assistencial.

Para pacientes T1a ou T1b, a ressecção endoscópica, desde que realizada em monobloco, com margens de segurança laterais e em profundidade, pode ser indicada como tratamento exclusivo para o adenocarcinoma de estômago 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 30 mm.

A Sociedade Japonesa de Câncer Gástrico define como indicação padrão de tratamento endoscópico os tumores diferenciados, sem achados de ulceração, com grau de invasão T1a e diâmetro ≤ 2 cm. Esse tipo de tratamento só deve ser realizado em centros especializados, com grande número de atendimentos, cujos resultados sejam validados e apresentados periodicamente³⁸⁻⁴³.

O tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de estômago consiste na ressecção de pelo menos 2/3 do estômago associado à dissecação linfonodal. A cirurgia ampliada é considerada quando há necessidade de ressecção de outros órgãos ou quando a extensão da dissecação linfonodal excede a conhecida como linfadenectomia D2 (mais extensa); a qual possui objetivo de examinar ao menos 15 linfonodos⁴⁴. A margem cirúrgica de ressecção recomendada é de 2 cm para os tumores T1, de 3 cm para T2 ou mais profundos com padrão de crescimento expansivo e de 5 cm para padrão de crescimento infiltrativo. Quando essas margens podem ser obtidas com preservação da junção esofagogástrica e um segmento remanescente do estômago, a gastrectomia distal é o procedimento de escolha. Nos outros casos, deverá ser realizada gastrectomia total. Outras indicações de gastrectomia total são o acometimento e consequente ressecção do pâncreas e baço, tumores infiltrativos e, baseada em série de casos, a gastrectomia profilática em pacientes com mutação do gene CDH1 (caderina-E). No câncer de transição esôfago-gástrica, a cirurgia compreende esofagectomia e/ou gastrectomia a depender da localização anatômica do tumor (Siewert).

A gastrectomia videolaparoscópica é factível, principalmente para tumores iniciais (que envolvem a mucosa ou a submucosa, independentemente do acometimento linfonodal), e há dados na literatura que endossam seu uso por equipes treinadas. Uma revisão sistemática com meta-análise da Cochrane⁴⁵ demonstrou que não há diferença nos diversos desfechos avaliados (inclusive mortalidade e eventos adversos) quando a gastrectomia videolaparoscópica ou gastrectomia videoassistida é comparada com gastrectomia aberta para o tratamento do câncer gástrico. Porém, a qualidade dessa evidência é baixa ou muito baixa devido a problemas metodológicos dos estudos revisados, com a conclusão de que estudos com metodologia mais adequada devem ser realizados.

Estudos demonstraram que, nos pacientes em EC I, a gastrectomia por videolaparoscopia tem morbidade menor do que a dita convencional⁴⁶⁻⁴⁸. Entretanto, dados de um ensaio clínico randomizado também indicaram não haver diferenças entre a gastrectomia por videolaparoscopia e aberta em termos de complicações pós cirúrgica, eficácia do tratamento ou tempo de estadia hospitalar⁴⁹.

A literatura disponível sobre as efetividade e segurança da linfadenectomia (mais extensa – D2 ou mais versus limitada – D1) é inconclusiva. Não há evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa, mas o grupo que

mais se beneficia em análises de subgrupo é o de risco intermediário (EC II e III). Porém, as revisões sistemáticas que chegaram a tal conclusão reconhecem que os estudos que demonstraram o benefício são heterogêneos. Alguns estudos sugerem que há uma relação proporcional entre o número de linfonodos ressecados e a sobrevida. Esse benefício da linfadenectomia mais extensa foi observado mesmo em números elevados, como 40 linfonodos. Um ponto de corte ideal não foi definido, mas pelo menos 16 linfonodos deveriam ser ressecados para permitir um adequado estadiamento^{50,51}. O acréscimo de pancreatectomia distal e de esplenectomia complementar, o pequeno número de casos por cirurgião/ano e a falta de treinamento específico parecem estar associados ao 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 cirurgião⁵²⁻⁵⁶.

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^{57,58}. Um estudo randomizado indica que a esplenectomia aumenta a morbidade e não melhora a sobrevida quando indicada em pacientes com câncer gástrico proximal que não invade a grande curvatura. Não há evidência de que a colocação profilática de dreno no pós-operatório de gastrectomia tenha benefício^{59,60}.

A realização da cirurgia por videolaparoscopia (cirurgia minimamente invasiva) é indicada em casos de tumores distais/JGE e doença localmente avançada ou duvidosa na imagem, para detectar metástases ocultas e evitar cirurgias desnecessárias⁶¹. São inelegíveis à cirurgia os tumores da junção esofagogástrica com acometimento linfonodal supraclavicular ou em estágio clínico IV, ou seja, com metástase(s) a distância mesmo que só linfonodal(ais)⁶².

6.3.2 Cirurgia associada à quimioterapia

O estudo randomizado de fase II/III FLOT4 estabeleceu um novo paradigma no tratamento do adenocarcinoma gástrico e da transição esofagogástrica ressecável ao comparar o regime triplo FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e docetaxel) contra o antigo padrão ECF/ECX. Os resultados demonstraram a clara superioridade do FLOT, com maior taxa de resposta patológica completa (16% vs. 6%) e maior sobrevida global mediana de 35 para 50 meses (HR 0,77), mantendo um perfil de toxicidade semelhante ao do braço controle. Por isso, atualmente, o FLOT por 8 ciclos é o regime de escolha padrão (4 ciclos antes da cirurgia e 4 ciclos após a cirurgia), porém, devido a toxicidade, esse esquema deve ser recomendado para pacientes com boa performance clínica⁶³.

Outros estudos semelhantes demonstraram benefício com esquemas de dois ou três quimioterápicos, usados no perioperatório, com uma fluoropirimidina e derivados da platina (5-Fluorouracil /cisplatina; ECX: epirrubicina, cisplatina e capecitabina; EOX: epirrubicina, oxaliplatina e capecitabina). A escolha dos quimioterápicos a serem utilizados deve considerar a performance clínica do paciente, a experiência da instituição e a factibilidade da administração⁶⁴.

Inexiste evidência de que incluir a radioterapia à quimioterapia após a cirurgia traga benefício para esse grupo de pacientes. Uma revisão sistemática com meta-análise da Cochrane demonstrou que não há benefício adicionar radioterapia no contexto perioperatório⁶⁵. Ainda, uma revisão sistemática com meta-análise que comparou quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e perioperatória confirmou que essa última é superior com benefício em sobrevida global por aumentar chances de ressecção R0, maior downstaging tumoral, por menor incidência de metástase a distância e por mais chances de completar o tratamento⁶⁶. A quimioterapia neoadjuvante como tratamento exclusivo não demonstrou efeito significativo com impacto em sobrevida^{67,68}.

Em relação à quimioterapia adjuvante, uma revisão sistemática com meta-análise publicada pela Cochrane em 2013⁶⁹ confirmou dados anteriores do seu benefício quando comparada apenas à cirurgia⁷⁰. Outras revisões sistemáticas com meta-análise já haviam chegado à mesma conclusão, porém, devido à heterogeneidade e à qualidade metodológica dos estudos, principalmente relacionadas ao cegamento e à randomização, sugeriram que novos ensaios clínicos bem desenhados fossem feitos para definir a adjuvância exclusiva com quimioterapia como uma alternativa padrão, inclusive para pacientes em estágios iniciais⁷¹⁻⁷⁵. O estudo de fase III CLASSIC consolidou o benefício da quimioterapia adjuvante com o regime XELOX

(capecitabina e oxaliplatina) em pacientes com câncer gástrico estádios II a IIIB submetidos a gastrectomia radical com linfadenectomia D2. Ao comparar a cirurgia isolada com o tratamento combinado, o estudo demonstrou um ganho expressivo tanto na sobrevida livre de doença em cinco anos (68% vs. 53%) quanto na sobrevida global (78% vs. 69%), estabelecendo este esquema como uma das primeiras escolhas para o cenário pós-operatório em pacientes que não receberam tratamento neoadjuvante⁷⁶.

Um desses estudos⁷⁰ realizou meta-análises de ensaios clínicos para quantificar o benefício potencial da quimioterapia após a ressecção completa em vez da cirurgia isolada. Após a seleção de 17 estudos, para esta comparação, a quimioterapia adjuvante (especialmente com base em regimes de fluoruracila) foi associada a um benefício estatisticamente significativo em termos de sobrevida global (*hazard ratio* 0,82; IC95%, 0,76-0,90) e sobrevida livre de doença (*hazard ratio* 0,82; IC95%, 0,75-0,90).

Uma revisão sistemática⁷⁷ comparou o prognóstico e a segurança da quimioterapia perioperatória e a quimioterapia adjuvante. A partir da seleção de 18 estudos que avaliaram pacientes com câncer gástrico ressecável submetidos à gastrectomia (conduzidos em países asiáticos; sendo 9 randomizados e 9 não randomizados), foi demonstrado que os pacientes submetidos à quimioterapia perioperatória tiveram prognóstico favorável quando comparados àqueles submetidos à terapia adjuvante, considerando a sobrevida global (*hazard ratio* 0,77; IC95% 0,69-0,87) e sobrevida livre de doença (*hazard ratio* 0,76; IC95% 0,69-0,84).

6.3.3 Quimioterapia associada à radioterapia

O efeito positivo sobre sobrevida global e sobrevida livre de doença foi confirmado em revisões sistemáticas com meta-análise com diversos graus de qualidade metodológica⁷⁸⁻⁸¹.

A quimiorradioterapia adjuvante pode ser considerada após ressecção do adenocarcinoma gástrico nos pacientes submetidos à linfadenectomia inadequada (<D2). Essa estratégia é fundamentada principalmente no estudo de fase III INT-0116, que demonstrou benefício da quimiorradioterapia pós-operatória em comparação à cirurgia isolada, com redução das recorrências e melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de recorrência. Entretanto, a maioria dos pacientes incluídos no estudo havia sido submetida à dissecação linfonodal limitada: 54% receberam linfadenectomia inferior a D1, 36% D1 e aproximadamente 10% D2, limitando a extrapolação desses resultados para pacientes submetidos à linfadenectomia D2 adequada. Dessa forma, a quimiorradioterapia pós-operatória deve ser considerada principalmente nos pacientes que não tenham sido submetidos à linfadenectomia D2 adequada. O tratamento consiste em radioterapia na dose de 45 a 50,4 Gy, em frações diárias de 1,8 Gy (25 a 28 frações), associada a fluoropirimidina (fluorouracila infusional ou capecitabina). A terapia aos moldes do INT-0116 também pode ser considerada para pacientes com margens cirúrgicas comprometidas^{27,44,82}.

Em contraste, nos pacientes submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2 adequada, os estudos de fase III ARTIST e ARTIST II não demonstraram benefício consistente com a adição de radioterapia à quimioterapia adjuvante, inclusive entre pacientes com comprometimento linfonodal. Assim, após ressecção R0 com linfadenectomia D2 adequada, a quimioterapia isolada permanece como tratamento adjuvante padrão, não sendo recomendada a adição rotineira de radioterapia^{83,84}.

Um estudo de vida real⁸⁵ avaliou a aplicação de quimiorradioterapia adjuvante em pacientes com adenocarcinoma de estômago não tratados anteriormente com quimioterapia e relatou um benefício marginal deste tratamento, especialmente nos pacientes com doença envolvendo invasão nodal e com doença residual após a cirurgia.

Como forma de utilização, um estudo relatou o uso da quimiorradioterapia neoadjuvante em cinco ciclos semanais de carboplatina intravenosa (área sob a curva de 2 mg/mL/min) e paclitaxel (50 mg/m² de superfície corporal) nos dias 1, 8, 15, 22 e 29. Ao mesmo tempo, 41,4 Gy de radiação externa foram administrados em 23 frações diárias de 1,8 Gy, 5 dias por semana, começando no primeiro dia de cada ciclo. Além disso, a ressecção cirúrgica foi realizada dentro de 4 a 6 semanas após a conclusão da quimiorradioterapia⁸⁶.

Para pacientes com JEG, não há consenso entre diretrizes internacionais sobre o tratamento com radioterapia, sendo recomendado QT neoadjuvante ou quimioradioterapia para este grupo de pacientes⁶¹.

De acordo com os resultados do estudo CROSS⁸⁷, a QRT neoadjuvante (pré-operatória) pode ser recomendada como um padrão de tratamento da JEG. Vários ensaios clínicos prospectivos estabeleceram QT pré e perioperatória como outro padrão de tratamento⁸⁸⁻⁹⁰, incluindo o uso de FLOT.

6.3.4 Tratamento da doença localizada conforme estágio

As recomendações quanto ao tratamento da doença localizada por estágio do tumor no estômago^{21,36,37} são:

EC 0 e EC IA:

Para estágios iniciais (até IA) recomenda-se a ressecção cirúrgica ou endoscópica, preenchidos os seguintes critérios: ausência de invasão linfovascular ou perineural, padrão histológico bem ou moderadamente diferenciado, dimensões menores ou iguais a 2 cm e ausência de ulceração macroscópica. Adicionalmente, neste subgrupo de pacientes, a gastrectomia com linfadenectomia tem finalidade curativa. Tumores nesse estágio são mais frequentemente diagnosticados em populações que, em razão da alta incidência, têm programas sistemáticos de rastreamento, como no Japão.

EC IB a IIIC:

Para os estágios IB a III, recomenda-se a realização da gastrectomia radical com linfadenectomia:

- Gastrectomia subtotal distal, se a lesão não comprometer o fundo gástrico ou a junção gastroesofágica, associada à linfadenectomia;
- Gastrectomia total, se a lesão envolver a cárdia ou o corpo difusamente, associada à linfadenectomia;
- Degastrectomia total (câncer de coto gástrico) também pode ser realizada.

É recomendado que a cirurgia seja utilizada em conjunto com tratamento perioperatório, a qual pode incluir a combinação de fluoropirimidinas, com compostos de platina e docetaxel, por exemplo. A quimioterapia pode ser também aplicada após a operação cirúrgica. Para aqueles pacientes que realizaram a cirurgia sem terapia perioperativa, como em casos de urgência, a terapia adjuvante também é uma alternativa.

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 recidiva locorregional e sistêmica permanece alto. Por isso, o tratamento neoadjuvante, perioperatório ou adjuvante demonstra benefício em termos de controle local e de sobrevida livre de doença.

Doença ressecada:

A radioterapia pode ser associada à quimioterapia no tratamento de pacientes com doença localizada ressecada ($\geq$ pT2, pN+) que realizaram a cirurgia (cirurgia subótima, assim entendida a de linfadenectomia D1 ou margem comprometida), em esquemas que podem incluir: quimioterapia FOLFOX (fluoruracila, ácido folínico e oxaliplatina) + radioterapia adjuvante^{21,36}.

A quimioterapia adjuvante pode ser uma opção para aqueles pacientes com doença localizada ressecada (pT3-4, N+; com cirurgia ótima/linfadenectomia D2), em esquemas, por exemplo, que podem incluir a combinação de capecitabina com platina (XP, oxaliplatina/cisplatina), de ácido folínico com oxaliplatina, ou de ácido folínico com 5-fluorouracil.

A cirurgia paliativa (gastroenteroanastomose; jejunostomia) tem como objetivo o controle de sintomas, como dor, sangramento ou obstrução. Pode haver benefício na ressecção, mesmo multivisceral, em pacientes com doença à distância.

Nesses casos, a esplenectomia, para casos de T3 ou T4 em grande curvatura gástrica ou parede posterior do corpo gástrico, foi identificada como fator de risco para maior morbidade⁹¹.

O **Quadro 5** resume os esquemas terapêuticos disponibilizados e recomendados para tratamento da doença localizada.

Quadro 5. Esquemas terapêuticos para doença localizada.

Alternativas possíveis
Cirurgia + quimioterapia
Quimioterapia na neoadjuvância FLOT (fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina e docetaxel) (preferência) mFLOX ou FOLFOX (fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina) CAPOX (capecitabina + oxaliplatina) ^a Fluoruracila + cisplatina Paclitaxel + carboplatina Fluoruracila + oxaliplatina Fluoruracila + cisplatina + docetaxel Capecitabina + cisplatina irinotecano + fluoruracila ^b
Quimioterapia na adjuvância CAPOX (capecitabina + oxaliplatina) FOLFOX (fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina) XP (capecitabina + cisplatina) De Gramont (ácido folínico + fluoruracila) FLOT (fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina e docetaxel) ^c Capecitabina
Quimioterapia + radioterapia adjuvante na doença ressecada Fluoruracila + ácido folínico + radioterapia adjuvante FOLFOX (fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina) seguido por radioterapia com capecitabina ou fluoruracila CAPOX (capecitabina + oxaliplatina) seguido por radioterapia com capecitabina ou fluoruracila

Nota: ^a Preferencialmente para pacientes frágeis; ^b Se paciente for intolerante a platina, ^c Se tratado com FLOT na neoadjuvância.

A **Figura 1** descreve o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de estômago localizado.

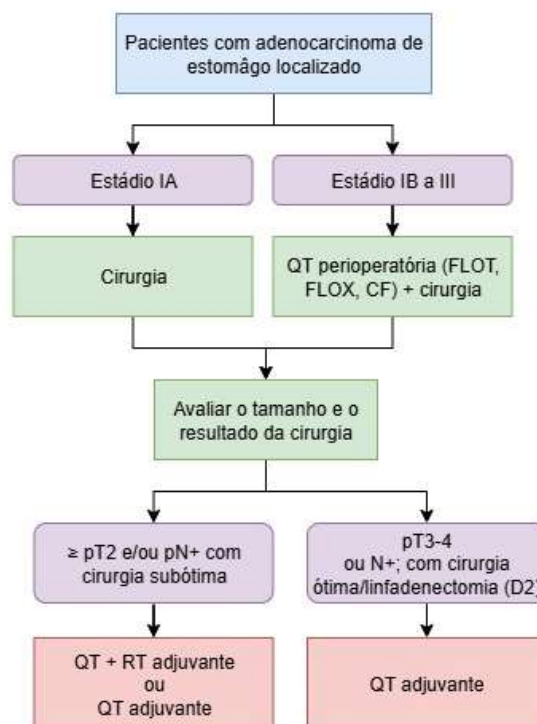


Figura 1. Tratamento de adenocarcinoma de estômago localizado.

Nota: É considerada cirurgia subótima: linfadenectomia a D1 ou margem comprometida.

Fonte: elaboração própria.

6.4. Doença avançada ou metastática

6.4.1 Quimioterapia de primeira linha

Todo paciente com adenocarcinoma de estômago metastático e indicação de quimioterapia deve ter o material tumoral avaliado para a expressão de c-erb-B2 (HER-2) por imunohistoquímica. São considerados positivos os casos com superexpressão do HER2 (+3/+3). Casos com positividade +2/+3 devem ser confirmados por hibridização in situ (FISH, SISH ou CISH)²⁸.

A combinação de uma platina com uma fluoropirimidina permanece como esquema padrão para o tratamento do adenocarcinoma de estômago avançado. Não há evidência definitiva de que esquemas com três medicamentos citotóxicos sejam superiores aos esquemas com dois medicamentos, em que pese o aumento de eventos adversos. Por isso, a associação de três medicamentos deve ser reservada para pacientes em boas condições clínicas.

O estudo v325 comparou o uso de dois ou três medicamentos associados e mostrou pequena superioridade do DCF (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil) versus CF (cisplatina e 5-fluorouracil), embora às custas de maior toxicidade⁹².

Estudos subsequentes, de fase II, que avaliaram o uso de DCF modificado e FLOT (oxaliplatina, docetaxel, ácido folínico e 5-fluoruracila) mostraram que os esquemas com a associação de três medicamentos podem oferecer taxas de resposta superiores, sendo estratégias possíveis^{93,94}.

Um estudo chinês, de fase III, comparou o DCF modificado com o CF e mostrou superioridade em termos de sobrevida global no grupo que utilizou DCF modificado (10,2 versus 8,5 meses; $p=0,0319$)⁹⁵ o REAL-2, de não inferioridade, randomizou pacientes para quatro combinações possíveis de epirrubicina com cisplatina ou oxaliplatina e 5-fluorouracil infusional ou capecitabina (ECF, ECX, EOF e EOX), demonstrando a equivalência de cisplatina e oxaliplatina, e a equivalência de 5-fluorouracil com a capecitabina (oral) em um esquema de administração mais cômodo⁹⁶.

Devido aos resultados de superioridade do esquema FLOT versus ECF/ECX em quimioterapia pré-operatória⁹⁷ e a não superioridade de 4 ciclos de ECX versus 2 ciclos de 5-fluoruracila e cisplatina neoadjuvante em adenocarcinoma de esôfago, o uso de epirrubicina em esquemas de quimioterapia paliativa não é o mais recomendado⁹⁸.

Com base em um estudo que comparou o esquema FOLFIRI (irinotecano, ácido folínico e 5-fluorouracil) com o esquema ECX, não demonstrando diferenças de sobrevida, o esquema FOLFIRI passou a ser uma opção para o tratamento de primeira linha. Em pacientes com recidiva precoce após exposição a platina, o irinotecano é comumente considerado⁹⁹.

Um estudo do grupo AIO, de fase III, mostrou que a oxaliplatina é menos tóxica que cisplatina quando combinada com 5-fluoruracila infusional e ácido folínico, mantendo o benefício antineoplásico¹⁰⁰.

Os protocolos que utilizam 5-fluoruracila infusional ou capecitabina são preferenciais em relação àqueles que utilizam fluorouracil em bolus. Caso o bolus seja a única alternativa disponível, a melhor opção é o esquema FLOX (oxaliplatina, ácido folínico, 5-fluoruracila)¹⁰¹.

É importante ressaltar que os estudos em adenocarcinoma de estômago metastático apresentam resultados quase que exclusivamente em pacientes com performance status ECOG 0 ou 1. Em geral, os pacientes com performance status 2 representam 10% dos casos incluídos nesses estudos. Assim, os resultados não são generalizáveis para pacientes com performance status 3 ou 4, nos quais os cuidados exclusivos de suporte constituem a estratégia padrão.

Em relação aos pacientes com JEG, estes devem ser tratados preferencialmente com fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina) combinado a oxaliplatina, e como alternativa, a cisplatina combinada a fluoropirimidina (fluoruracila ou capecitabina)⁶².

HER2-superexpresso

Em casos de doença com superexpressão do HER-2, há benefício da adição de trastuzumabe à quimioterapia^{102,103}.

A dose inicial de trastuzumabe (ataque) é de 8 mg/kg de peso corpóreo. Após 3 semanas, o paciente deve utilizar 6 mg/kg de peso corpóreo. A partir de então, a dose de 6 mg/kg deve ser repetida a cada 3 semanas, em infusões com duração de,

aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Se o paciente deixar de receber uma dose em até uma semana da data programada, a dose de manutenção deve ser administrada o mais rápido possível e as doses de manutenção subsequentes devem ser administradas após 21 dias.

Se o atraso for maior que uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos. As doses de manutenção subsequentes devem ser administradas após 21 dias.

Se os pacientes desenvolverem reações relacionadas à infusão (RRI), pode-se optar por reduzir a taxa de infusão do medicamento ou interromper seu uso.

O uso associado de trastuzumabe com quimioterapia é o tratamento padrão de primeira linha para pacientes com junção esofagogástrica avançado, metastático e positivo para HER2, conforme definido por imunohistoquímica (IHC) 2+ e um resultado confirmatório de FISH+, ou IHC3+¹⁰⁴. Essa recomendação é baseada nos resultados do ensaio clínico de fase III ToGA, que demonstrou que a adição de trastuzumabe à QT (à base de fluoropirimidina e platina) aumentou significativamente a sobrevida global em comparação com a QT isolada (13,8 vs. 11,1 meses; HR = 0,74; p = 0,0046), com benefício ainda mais pronunciado em tumores com alta expressão de HER2. O perfil de segurança foi considerado aceitável, sem aumento relevante na incidência de eventos adversos graves¹⁰⁴. Após avaliação da Conitec, o trastuzumabe foi incorporado ao SUS para tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma HER-2 positivo de estômago ou da junção esofagogástrica avançado ou metastático. Assim, estes pacientes devem ser tratados conforme o PCDT do Adenocarcinoma de estômago¹⁰⁵.

Imunoterapia

O estudo CheckMate-649 comparou quimioterapia associada ou não ao nivolumabe e demonstrou, em pacientes com *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 5 , que o braço com nivolumabe produziu um ganho de sobrevida global mediana de 3,3 meses (*Hazard Ratio* (HR): 0,71; p<0,0001), assim como um ganho de sobrevida livre de progressão¹⁰⁶. O CPS avalia a expressão de PD-L1 em células de carcinoma e células imunes associadas a tumores, usualmente por meio de imunohistoquímica. No câncer gástrico, as pontuações ≥ 1 e ≥ 5 estão associadas a uma maior probabilidade de resposta ao inibidor de PD-1¹⁰⁷. Entretanto, a incorporação ao SUS do medicamento foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), que recomendou sua não incorporação, devido à elevada razão de custo-efetividade incremental e impacto orçamentário. Assim, este Protocolo não recomenda o uso de nivolumabe¹⁰⁸.

O **Quadro 6** resume os esquemas terapêuticos disponibilizados e recomendados para tratamento da doença avançada ou metastática em 1ª linha.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para doença avançada ou metastática em 1ª linha

Alternativas possíveis
FOLFOX (fluoruracila, ácido folínico, oxaliplatina) CapOx (capecitabina + oxaliplatina) mDCF (docetaxel + cisplatina + fluoruracila + ácido folínico) FLOT (oxaliplatina + docetaxel + fluoruracila + ácido folínico) Ácido folínico + fluoruracila Cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina + fluoruracila ou capecitabina Fluoruracila ou capecitabina + irinotecano FOLFIRI (fluoruracila + ácido folínico + irinotecano) Carboplatina ou cisplatina + fluoruracila + docetaxel Fluoruracila + cisplatina FLOX (fluoruracila + oxaliplatina + ácido folínico) Irinotecano + cisplatina Irinotecano + capecitabina ou fluoruracila ^a Paclitaxel + carboplatina ou cisplatina Fluoruracila ou capecitabina Docetaxel + cisplatina ou oxaliplatina + fluoruracila
Se pacientes com superexpressão do HER-2: Trastuzumabe + fluoruracila + oxaliplatina

Alternativas possíveis
Trastuzumabe + capecitabina + oxaliplatina Trastuzumabe + fluoruracila + cisplatina Trastuzumabe + capecitabina + cisplatina Trastuzumabe + fluoruracila + ácido folínico + oxaliplatina
JEG: Cisplatina + fluoruracila Cisplatina + capecitabina Carboplatina + fluoruracila Carboplatina + capecitabina ácido folínico, fluoruracila e oxaliplatina ácido folínico, capecitabina e oxaliplatina paclitaxel cisplatina ou carboplatina + paclitaxel
JEG que expressa HER-2: Cisplatina ou carboplatina ou oxaliplatina + fluoruracila ou capecitabina + trastuzumabe

Nota: ^a Se paciente for intolerante a platina.

Fonte: elaboração própria.

6.4.2 Quimioterapia de segunda linha

Em função dos resultados obtidos com os tratamentos quimioterápicos em primeira linha, os pacientes quase universalmente apresentam progressão de doença. Pacientes que mantêm bom performance status podem se beneficiar com uma segunda linha de tratamento. Os estudos de fase III em 2ª linha para a doença metastática mostraram que paclitaxel, docetaxel e irinotecano (em monoterapia) aumentaram a sobrevida global em relação ao suporte clínico exclusivo, com resultados similares entre si¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Ramucirumabe associado ao paclitaxel aumentou a sobrevida global em comparação ao taxano isolado (9,6 versus 7,4 meses; $p=0,017$)¹¹². O ramucirumabe em monoterapia também foi superior ao suporte clínico em segunda linha, com ganho significativo de 1,4 meses na sobrevida global ($p=0,047$)¹¹³. Um estudo comparou ramucirumabe associado ao paclitaxel e demonstrou, no grupo de pacientes previamente tratados com docetaxel, melhor eficácia no grupo tratado com FOLFIRI + ramucirumabe, sendo essa uma opção para os pacientes previamente expostos ao docetaxel¹¹⁴. Entretanto, a incorporação do medicamento ao SUS foi avaliada pela Conitec, que recomendou a não incorporação. A decisão baseou-se no modesto benefício clínico relativo observado pelo tratamento com as estratégias terapêuticas com ramucirumabe, associado a uma elevada razão de custo-efetividade incremental. Diante disso, este Protocolo não recomenda o uso de ramucirumabe¹¹⁵.

O **Quadro 7** resume os esquemas terapêuticos disponibilizados e recomendados para tratamento da doença avançada ou metastática em 2ª linha.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para doença avançada ou metastática em 2ª linha.

Alternativas possíveis
Adenocarcinoma de estômago: Paclitaxel Docetaxel Irinotecano ^a Irinotecano + cisplatina FOLFIRI (fluoruracila + ácido folínico + irinotecano) Ácido folínico + fluoruracila
JEG: FOLFIRI (irinotecano + ácido folínico + fluoruracila infusional) Paclitaxel ou docetaxel FOLFOX (oxaliplatina + ácido folínico + fluoruracila infusional) seguido de cisplatina + fluoruracila Irinotecano fluoruracila

Nota: ^a Se paciente não utilizou irinotecano anteriormente.

Fonte: elaboração própria.

7. MONITORAMENTO

7.1 Acompanhamento pós-tratamento

Inexistem evidências de que exames de laboratório ou de imagem, inclusive a endoscopia, devam ser realizados regularmente para diagnóstico precoce de recidiva. A avaliação clínica regular e a investigação de sinais ou sintomas devem estar disponíveis para todos os pacientes diagnosticados e tratados de adenocarcinoma de estômago para os quais seria oferecido tratamento se tivessem recidiva^{116,117}.

O paciente deve ser seguido clinicamente, solicitando-se exames de acordo com os sintomas apresentados. As consultas devem ocorrer a cada 3 a 6 meses no primeiro e segundo anos e, após, a cada 6 a 12 meses por mais de três anos, visto que recidivas tardias podem ocorrer, apesar de raras.

No pós-operatório, deve-se oferecer suporte nutricional (reposição de vitamina B12 (intramuscular) e ferro com reposição via oral ou endovenosa. O paciente deve ser acompanhado pela Atenção Especializada em articulação com a APS.

Além disso, a prática de atividade física deve ser estimulada para diminuir a sarcopenia.

Na suspeita de recidiva ou progressão de doença deve-se solicitar exame de imagem para confirmação diagnóstica (Tomografia computadorizada do abdome e tórax ou Ressonância magnética).

7.2 Avaliação da resposta terapêutica na doença avançada

No cenário de doença avançada, recomenda-se o acompanhamento regular para detectar sintomas de progressão da doença antes de deterioração clínica significativa. Se houver suspeita de progressão da doença, além do histórico clínico, devem ser realizados exame físico e de sangue (incluindo hemograma, creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubinas e albumina sérica). A resposta terapêutica é avaliada pela melhora do estado geral e controle de sintomas, que devem ser privilegiados em relação aos métodos de imagem²¹.

As investigações radiológicas devem ser realizadas em pacientes candidatos a terapias específicas para o câncer, considerando os medicamentos já utilizados e a tolerância do paciente.

Nos pacientes que realizaram quimioterapia, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada do tórax/abdômen e outras regiões específicas do corpo de interesse, se necessário, a cada 6 a 12 semanas, a fim de evitar a realização de terapia fútil e modificar o tratamento dentre as alternativas disponíveis.

Devido à natureza agressiva do adenocarcinoma de estômago e aos resultados ruins dos tratamentos disponíveis, mesmo no contexto de doença ressecável, os efeitos tardios da terapia e o impacto psicossocial do tratamento têm sido pouco estudados²¹.

7.3 Critérios de interrupção do tratamento

O objetivo do tratamento é a melhora da qualidade de vida e o controle de sintomas. Assim, ele só deve ser interrompido em casos de progressão de doença, toxicidade proibitiva ou deterioração significativa do estado geral com performance status ECOG 3 ou 4¹¹⁸.

De acordo com as bulas dos medicamentos, algumas condutas específicas podem ser aplicadas para determinados eventos de segurança, conforme descrito a seguir.

Para o trastuzumabe, se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, o medicamento deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma insuficiência cardíaca congestiva clinicamente significativa, a descontinuação deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos¹¹⁹.

Para a capecitabina, a administração deve ser interrompida caso as elevações de bilirrubina, relacionadas ao tratamento, sejam três vezes maiores que o limite superior de normalidade ou caso ocorram elevações das transaminases hepáticas (ALT, AST) relacionadas ao tratamento 2,5 vezes acima do limite superior de normalidade. O tratamento pode ser reiniciado quando a bilirrubina diminuir para < 3 vezes o limite superior de normalidade ou quando as transaminases hepáticas diminuam para < 2,5 vezes o limite superior de normalidade¹²⁰.

7.4 Eventos adversos

Os possíveis eventos adversos dos medicamentos preconizados por este Protocolo são:

- Trastuzumabe (frequência muito comum: $\geq 10\%$)¹²¹: nasofaringite, infecção, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, redução da contagem de células brancas sanguíneas/leucopenia, neutropenia, redução/aumento de peso, insônia, tontura, dor de cabeça, parestesia, hipoestesia, disgeusia, lacrimejamento (aumento), conjuntivite, diminuição da fração de ejeção, linfedema, fogachos, dispneia, epistaxe, dor orofaríngea, tosse, rinorreia, diarreia, vômito, náusea, dor abdominal, dispepsia, constipação, estomatite, eritema, rash, alopecia, síndrome da eritrodisestesia palmoplantar, distúrbio ungueal, artralgia, mialgia, astenia, dor torácica, calafrios, fadiga, mal-estar semelhante à gripe, reação relacionada à infusão, dor, pirexia, edema periférico, inflamação da mucosa, toxicidade ungueal.
- Capecitabina (frequência muito comum: $\geq 10\%$): anorexia, diarreia, vômito, náusea, estomatite, dor abdominal, síndrome mão-pé, dermatite, fadiga, letargia.
- Cisplatina: nefrotoxicidade, ototoxicidade, mielodepressão, leucopenia, trombocitopenia e anemia, náuseas e vômitos, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalemia e hipofosfatemia, hiperuricemia, neurotoxicidade, neurite óptica, elevações transitórias das enzimas hepáticas e bilirrubina, entre outros.
- Docetaxel (frequência muito comum: $\geq 10\%$): neutropenia foi a reação adversa mais frequente em pacientes que não receberam fator estimulador de colônias de granulócitos e mostrou-se reversível e não cumulativa (atingiu-se o nadir em média no sétimo dia e a duração mediana da neutropenia severa (< 500 células/mm³) foi de sete dias); neutropenia grau 3/4 em pacientes tratados com docetaxel e trastuzumabe; neutropenia febril, episódios infecciosos e anemia (< 11 g/dL).
- Fluoruracila (frequência comum: 1-10%): norexia, náuseas e vômitos, estomatite, mucosite [outras lesões e as não-especificadas da mucosa oral], diarreia [alteração do hábito intestinal], alopecia, leucopenia c/ neutropenia, anemia, trombocitopenia.
- Irinotecano (frequência muito comum: $\geq 10\%$): diarreia tardia, náusea, dor/cólicas abdominais, leucopenia, neutropenia, alopecia.
- Oxaliplatina (frequência muito comum: $\geq 10\%$): elevação da atividade das transaminases e fosfatases alcalinas de leve a moderada, aumento da bilirrubina, anemia, neutropenia, trombocitopenia. sintomas neurossensoriais agudos, tosse, náusea, vômito, diarreia, dor nas costas, anorexia, hiperglicemia, fadiga, febre, rigidez (tremores), devido à infecção (com ou sem neutropenia febril) ou possivelmente do mecanismo imunológico, astenia, reações no local da injeção, reações alérgicas.
- Paclitaxel: neutropenia, febre, infecções, trombocitopenia, anemia, episódios hemorrágicos, reações de hipersensibilidade (dispneia, rubor, dor no peito e taquicardia, dor abdominal, dor nas extremidades, diaforese e hipertensão), hipotensão, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar, artralgia/mialgia, náuseas/vômitos, diarreia e mucosite de leves a moderadas, alopecia, edema, entre outros.

8. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes destas Diretrizes, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de adenocarcinoma de estômago devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm 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, pois serve como ferramenta fundamental para coordenar a oferta de atendimento aos pacientes, além de orientar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas, observadas aquelas preconizadas neste Protocolo (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O acesso aos medicamentos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, os quais estabelecem, por exemplo, diretrizes relativas à autorização prévia para a dispensação ou administração de medicamentos oncológicos, às normas de registro e processamento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade exclusivamente relacionada ao tratamento sistêmico do câncer (a APAC Onco exclusiva), ao regimento relativo à implantação de Centrais de Diluição de medicamentos oncológicos, entre outros, e definem as responsabilidades das três esferas de gestão e dos serviços oncológicos na implementação deste Componente.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada.

Deve-verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de oferta para cada medicamento oncológico: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. A APAC Onco exclusiva é o instrumento de registro do tratamento sistêmico do câncer, indispensável para o adequado registro e processamento no âmbito do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no respectivo sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna no SIGTAP –

Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

9. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. .
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
4. Braga, L. L. B. C., Ferreira, A. F., Pinheiro, F. A. S., et al. Temporal trends and spatial clusters of gastric cancer mortality in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e101.
5. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4012.
6. Ramos MFKP, Ribeiro Júnior U, Viscondi JKY, Zilberstein B, Cecconello I, Eluf-Neto J. Risk factors associated with the development of gastric cancer - case-control study. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018 Jul;64(7):611-619.
7. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, et al. Relationship between persistence of *Helicobacter pylori* and dysplasia, intestinal metaplasia, atrophy, inflammation, and cell proliferation following partial gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 1999 Feb;44(2):243-52.
8. Bektas DK, Demir S. Anxiety, Depression Levels and Quality of Life in Patients with Gastrointestinal Cancer in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(2):723-731.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014;513:202–9.
10. Ramos MFKP, Pereira MA, de Mello ES, et al. Gastric cancer molecular classification based on immunohistochemistry and in situ hybridization: Analysis in western patients after curative-intent surgery. *World J Clin Oncol*. 2021;12:688–701.
11. Song Y, Liu X, Cheng W, Li H, Zhang D. The global, regional and national burden of stomach cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Sci Rep*. 2022;12(1):11542.
12. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:883.
13. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):338-349.
14. de Alencar Camara Vieira FM, de Souza Victorino APO, de Iracema Gomes Cubero D, et al. Treatment Patterns Among Patients with Metastatic and/or Unresectable Gastric Cancer in Brazil. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(4):780-793.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 15 de JANEIRO de 2018.
16. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*. 2022;71(1):16- 24.
17. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1495-1502.
18. American Cancer Society. Can Stomach Cancer Be Found Early?. Last Revised: January 22, 2021.
19. Mukkamalla SKR, Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric Cancer. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

20. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020 Aug 29;396(10251):635-648.
21. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Oct 1;33(10):1005–20.
22. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009944.
23. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014;110:291-297. .
24. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180.
25. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347-353.
26. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138. .
27. Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC). Diretrizes Públicas - Estômago: doença localizada. 2026.
28. 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 Archiv*. 2010 Sep;457(3):299–307.
29. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. 8th edition.
30. Horie L, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer [Internet]. Vol. 34. 2019 [citado 14 de setembro de 2026]. Disponível em: <https://nutritotal.com.br/pro/wp-content/uploads/sites/3/2019/07/Ditem-2019-separata-grafica.pdf>
31. Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica. I Consenso brasileiro de nutrição oncológica da SBNO [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 [citado 14 de setembro de 2026]. Disponível em: https://sbno.com.br/wp-content/uploads/2021/07/consenso_2021.pdf
32. International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC). Consensus-Based Definition of Palliative Care. Houston: IAHPC, 2018.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.681, de 7 de maio de 2024. Institui a Política Nacional de Cuidados Paliativos no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
34. D’ALESSANDRO, M. P. S. (ed.) et al. Manual de Cuidados Paliativos. 2. ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; Ministério da Saúde, 2023.
35. RUAS, L. R.; BESSAS, C. D. C.; MONÇÃO, G. D.; SALICIO, G. M.; BIAZI, G. S. de; BENEVENUTTI, L.; SILVA, M. V. de S.; CARMO, M. C. F. do; FARIAS, N. A. C.; GOMES, R. L. Câncer gástrico - uma revisão abrangente sobre epidemiologia, etiologia, fatores de risco, diagnóstico, estadiamento, tratamento, prevenção. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e68224, 2024.
36. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Estômago: doença localizada. 2023.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer Version 1.2023 — March 10, 2023.
38. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2107-16.
39. Maluf-Filho F, Dotti CM, , et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. *Endoscopy*. 2009;41(11):979-87.
40. Kim W, Kim HH, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263(1):28-35.
41. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1122- 34.

42. 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.
43. 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;97(6):868-71.
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer Version 3.2026.
45. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD011389.
46. Kim W, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263:28-35.
47. Coimbra FJ, da Costa WL Jr, et al. Noncurative Resection for Gastric Cancer Patients: Who Could Benefit? : Determining Prognostic Factors for Patient Selection. . *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1212-9.
48. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol*. 2015 Oct;32(10):241.
49. van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. março de 2021;39(9):978–89. doi:10.1200/JCO.20.01540 PubMed PMID: 34581617.
50. 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;232(3):362-71.
51. Chen S, 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.
52. 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*. 2011;(4):CD001964.
53. Lustosa SA, et al. 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;23(6):520-30.
54. Yang SH, Zhang YC, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg*. 2009;197(2):246-51.
55. 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;16(9):1138-49.
56. Chen XZ, Hu JK, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;210(1):100-5.
57. 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;32(9):363-4.
58. Lee KY, Noh SH, Hyung WJ, , et al. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(5):402-6.
59. Sano T, Sasako M, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg* (2017) 265:277-83.
60. Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD008788.
61. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. outubro de 2022;33(10):992–1004. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.003
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. version 3. 2023. [Internet]. 2023 [citado 30 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_blocks.pdf

63. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, 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;393(10184):1948-1957. .
64. Ychou M, Boige V, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
65. Ronellenfitsch U, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD008107.
66. Yang Y, et al. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:12850.
67. Wu AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005047.
68. Liao Y, Yang ZL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):777-82.
69. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD008415.
70. Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729-37.
71. Oba K. Efficacy of adjuvant chemotherapy using tegafur-based regimen for curatively resected gastric cancer: update of a metaanalysis. *Int J Clin Oncol*. 2009;14(2):85-9.
72. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009;96(1):26-33.
73. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a metaanalysis. *Cancer Invest*. 2008;26(3):317-25.
74. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(11):1208-16.
75. Jeung HC, 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;63:919-27.
76. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-321. .
77. Wei C, Du X, Hu J, Dong Y, Chen Y, Cao B. Perioperative Chemotherapy versus Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resectable Gastric Cancer: A Systematic Review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;104082. doi:<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104082>
78. Min C, Bangalore S, Jhavar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85.
79. Liang JW, et al. Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(12):1614-21.
80. Soon YY, et al. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(4):483-96.
81. Yang Q, Wei Y, et al. Indirect comparison showed survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with d2 lymphadenectomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:634929.
82. 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(10):725-730. .

83. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial). *Ann Oncol* 2021;32:368-374.
84. 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;30:268-273.
85. Ho VKY, Jansen EPM, Wijnhoven BPL, Neelis KJ, van Sandick JW, Verhoeven RHA, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy for Non-Pretreated Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* novembro de 2017;24(12):3647–57. doi:10.1245/s10434-017-6048-3 PubMed PMID: 28831737.
86. Eyck BM, Van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 20 de junho de 2021;39(18):1995–2004. doi:10.1200/JCO.20.03614/SUPPL_FILE/PROTOCOL_JCO.20.03614.PDF PubMed PMID: 33891478.
87. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 20 de junho de 2021;39(18):1995–2004. doi:10.1200/JCO.20.03614
88. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery With or Without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 20 de outubro de 2009;27(30):5062–7. doi:10.1200/JCO.2009.22.2083
89. 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. *New England Journal of Medicine.* 6 de julho de 2006;355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531
90. Ychou M, Boige V, Pignon JP, 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. *Journal of Clinical Oncology.* 1º de maio de 2011;29(13):1715–21. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
91. Haverkamp L, et al. LOGICA study group. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer.* 2015 Jul 29;15:556.
92. Van Cutsem E, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006.
93. Wang 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:
94. Al-batran SE, et al. Biweekly FLOT for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008.
95. Shah MA, 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. *J Clin Oncol.* 2015;33:3874-9.
96. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer [Internet]. 2008.
97. Al-Batran SE, 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 adenoca. *Lancet.* 2019;11:1948–57.
98. Alderson D, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1249-1.
99. Guimbaud R, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma. . *J Clin Oncol.* 2014;32:3520-6.

100. Al-Batran SE, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin. *J Clin Oncol*. 2008;26:1435-42.
101. Jeong J, Jeung HC, Rha SY, Im CK, Shin SJ, Ahn JB, et al. Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2008 Jun;19(6):1135-40.
102. Bang YJ, 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;376:687-9.
103. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): A multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*. 2016 Feb .
104. 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, randomised controlled trial. *The Lancet*. agosto de 2010;376(9742):687-97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
105. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago [Internet]. Brasília; 2018 [citado 2 de outubro de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2018/portaria-conjunta-3_ddt-adenocarcinoma-de-estomago_15_01_2018_sctie.pdf
106. Moehler M, et al. LBA6_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemo as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology*. 2020.
107. Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, Buettner R, Schroeder W, Bruns CJ, Loeser H, Alakus H, Quaas A. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2021.
108. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Nivolumabe para o tratamento de adultos com câncer de estômago ou da junção esofagagástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente. Relatório de Recomendação N° 999/2025.
109. Thuss-Patience PC, 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. *Eur J Cancer*. 2011;47:2306-14.
110. 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.
111. Kang JH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: A randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:1513-8.
112. Wilke H, 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;15:1224-3.
113. 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. *The Lancet*. 2014;383(9911):31-9. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
114. Lorenzen S, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel. *Eur J Cancer*. 2022;165:48-57.
115. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Ramucirumabe em monoterapia ou associado a paclitaxel para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer gástrico ou na junção gastroesofágica avançado ou metastático . Relatório de Recomendação N° 997/2025.
116. 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;21 Suppl 5:v50-4.

117. 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.
118. D'Alpino Peixoto R, Rocha-Filho DR, Weschenfelder RF, Rego JFM, Riechelmann R, Coutinho AK, et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *Ecancermedicalscience*. 2020 Oct 1;14.
119. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trastuzumabe (bula do medicamento). Data de consulta em: 29 de setembro de 2025.
120. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Capecitabina (bula do medicamento). Data de consulta em: 29 de setembro de 2025.
121. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Trastuzumabe (bula).

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Adenocarcinoma de Estômago, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, os quais foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia à reunião de escopo.

O processo se iniciou com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Estômago. As reuniões de pré-escopo, de escopo e de priorização de perguntas foram realizadas entre 10 de julho de 2023 e 25 de julho de 2023.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base nas DDT publicadas por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 03, de 15 de janeiro de 2018, e na estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador e demais participantes da reunião de escopo, com o objetivo principal de revisar as condutas diagnósticas e identificar tecnologias em saúde que poderiam ser consideradas nas recomendações do Protocolo.

Os trabalhos foram conduzidos considerando as Diretrizes Metodológicas para elaboração de diretrizes e protocolos. Definiu-se que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Foram estabelecidas as seguintes questões de pesquisa:

- Em adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente, o trastuzumabe combinado à quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado com quimioterapia e/ou melhor cuidado de suporte, como primeira linha de tratamento?
- O ramucirumabe em monoterapia ou em associação com paclitaxel é mais eficaz, efetivo e seguro do que a quimioterapia convencional, melhor cuidado de suporte ou placebo para tratamento de segunda linha de câncer de estômago ou da JGE avançado ou metastático?
- Nivolumabe combinado à quimioterapia é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente comparado à quimioterapia isolada?

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

2. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Adenocarcinoma de Estômago foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21 de julho de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec

3. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 85/2026 ficou disponível no período de 18 de agosto de 2026 a 08 de setembro de 2026. Foram recebidas nove (9) contribuições. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cp-85-2026-pcdt-do-adenocarcinoma-de-estomago.pdf/@/@display-file/file>

4. Buscas na literatura para atualização do PCDT

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (Figura A).

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO / PIRO.

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Ao final do processo de planejamento do PCDT, três questões de pesquisa foram definidas. Para responder cada questão foram elaboradas revisões sistemáticas ou atualizadas revisões sistemáticas existentes, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário, os quais subsidiaram as recomendações finais da Conitec.

QUESTÃO 1: Em adultos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático, HER2+ e não tratados anteriormente, o trastuzumabe combinado à quimioterapia é eficaz e seguro quando comparado com quimioterapia e/ou melhor cuidado de suporte, como primeira linha de tratamento?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS de trastuzumabe, conforme Relatório de Recomendação nº 998/2025, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-998-trastuzumabe>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Adultos com câncer de estômago ou da junção esôfago-gástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha), HER2+

Intervenção: Trastuzumabe + quimioterapia

Comparador: Quimioterapia, melhor cuidado de suporte + placebo

Desfechos:

Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão;

Secundários: Taxa de resposta objetiva; Eventos adversos graves e comuns; e Qualidade de vida relacionada à saúde

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 998/2025 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

QUESTÃO 2: O ramucirumabe em monoterapia ou em associação com paclitaxel é mais eficaz, efetivo e seguro do que a quimioterapia convencional, melhor cuidado de suporte ou placebo para tratamento de segunda linha de câncer de estômago ou da JGE avançado ou metastático?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em (não) recomendar a incorporação no SUS de ramucirumabe em monoterapia ou em associação com paclitaxel para tratamento de segunda linha de câncer de estômago ou da JGE avançado ou metastático, conforme Relatório de Recomendação nº 997/2025, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-997-ramucirumabe>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Adultos com câncer de estômago ou da junção esôfago-gástrica, avançado ou metastático anteriormente tratados com quimioterapia (2ª linha de tratamento)

Intervenção: Ramucirumabe + paclitaxel, ou

Ramucirumabe monoterapia

Comparador: Quimioterapia, Melhor cuidado de suporte + Placebo

Desfechos:

Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão;

Secundários: Taxa de resposta objetiva; Eventos adversos graves e comuns; e Qualidade de vida relacionada à saúde

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 997/2025 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

QUESTÃO 3: Nivolumabe combinado à quimioterapia é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente comparado à quimioterapia isolada?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em (não) recomendar a incorporação no SUS de nivolumabe combinado à quimioterapia no tratamento de indivíduos com câncer de estômago ou da junção esofagogástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente, conforme Relatório de Recomendação nº 999/2025, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-999-nivolumabe-para-o-tratamento-de-adultos-com-cancer-de-estomago-ou-da-juncao-esofagogastrica-avancado-ou-metastatico-nao-tratados-anteriormente>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Adultos com câncer de estômago ou da junção esôfago-gástrica, avançado ou metastático não tratados anteriormente (1ª linha) PD-L1 → CPS ≥ 5 / HER2 negativo

Intervenção: Nivolumabe + quimioterapia

Comparador: Quimioterapia, melhor cuidado de suporte + placebo

Desfechos:

Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão;

Secundários: Taxa de resposta objetiva; Eventos adversos graves e comuns; e Qualidade de vida relacionada à saúde

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados de fase II em diante e revisões sistemáticas com meta-análises

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 999/2025 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Alteração do formato da diretriz

O objetivo desta etapa foi incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em dois protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2024;
- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2022;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2024;
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) 3ª edição;
- Instituto Nacional do Câncer (INCA) 2022.

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, 24 de junho de 2026. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, a proposta de PCDT foi revisada e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

5. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro A**).

Quadro A. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	☐ Sim ☐ Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	☐ Sim ☐ Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	☐ Sim ☐ Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	☐ Sim ☐ Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	☐ Sim ☐ Não
f) Algum outro benefício financeiro	☐ Sim ☐ Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	☐ Sim ☐ Não
b) Organização governamental ou não-governamental	☐ Sim ☐ Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	☐ Sim ☐ Não
d) Partido político	☐ Sim ☐ Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	☐ Sim ☐ Não
f) Outro grupo de interesse	☐ Sim ☐ Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	☐ Sim ☐ Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	☐ Sim ☐ Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	☐ Sim ☐ Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	☐ Sim ☐ Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	☐ Sim ☐ Não

APÊNDICE 2

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 1.154/2026	Atualização do PCDT, com inclusão de trastuzumabe	Incorporação de trastuzumabe [Relatório de Recomendação nº 998/2025; Portaria SECTICS/MS nº 33, de 12 de maio de 2025]	Não incorporação de nivolumabe [Relatório de Recomendação nº 999/2025; Portaria SECTICS/MS nº 30, de 07 de maio de 2025] Não incorporação de ramucirumabe [Relatório de Recomendação nº 997/2025; Portaria SECTICS/MS nº 27, de 07 de maio de 2025]
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 3/2018 [Relatório de Recomendação nº 314/2017]	Atualização do documento	-	-
Portaria SAS/MS nº 505/2013	Primeira versão do documento	-	-