



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 03, DE 15 de JANEIRO de 2018.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Estômago.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE - Substituta e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o adenocarcinoma de estômago no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 296/2017 e o Relatório de Recomendação Nº 314 – Agosto de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Adenocarcinoma de Estômago.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral do adenocarcinoma de estômago, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal 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 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 a sua competência 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 desta Portaria.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 505/SAS/MS, de 06 de maio de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 86, de 07 de maio de 2013, seção 1, páginas 88.

CLEUSA RODRIGUES DA SILVEIRA BERNARDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS ADENOCARCINOMA DE ESTÔMAGO

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de estômago, excetuando-se o não melanótico de pele, é o quinto tipo de câncer mais frequente, sendo o terceiro mais frequente entre os homens e o quinto entre as mulheres (1). Em ambos os gêneros, a incidência aumenta a partir de 35-40 anos em intensidades diferentes.

A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a taxa de letalidade é mais baixa em países desenvolvidos (razão mortalidade/incidência de 0,64) quando comparada à de países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos (que é 0,83) (2). Como pode ser visto na Tabela 1, o Paraná é o estado brasileiro com estimativa de maior incidência desse câncer entre os homens e o Ceará, entre as mulheres. Independentemente da região do país, homens, idosos e indivíduos de classes sociais mais baixas são os mais frequentemente afetados (1).

Estado	Taxa bruta de incidência por 100 mil habitantes	
	Homens	Mulheres
Acre	10,02	4,24
Amapá	12,84	4,63
Amazonas	14,47	7,2
Pará	11,38	5,85
Rondônia	11,22	4,99
Roraima	8,64	3,65
Tocantins	7,05	5,13
Alagoas	6,03	3,44
Bahia	8,81	5,51
Ceará	17,45	10,77
Maranhão	7,21	3,78
Paraíba	8,15	5,66
Pernambuco	11,36	7,34
Piauí	7,41	5,12
Rio Grande do Norte	13,54	8,54
Sergipe	8,48	5,56
Distrito Federal	12,09	6,83
Goiás	10,56	5,7
Mato Grosso	10,16	6,05
Mato Grosso do Sul	15,03	7,84
Espírito Santo	16,14	8,1
Minas Gerais	11,54	7,37
Rio de Janeiro	13,21	8,17
São Paulo	14,9	7,87
Paraná	18,76	8,65
Rio Grande do Sul	15,17	8,86
Santa Catarina	17,65	8,57

Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência de câncer de estômago por 100 mil habitantes, segundo estado e sexo - Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde – 2015.

Entre os homens, o câncer de estômago era o câncer de maior mortalidade até a década de 1970; em 2000, passou a ser o segundo, com uma taxa de mortalidade entre homens de 7,82 por 100.000; e, no último registro consolidado (2), caiu para o terceiro

lugar, com uma taxa de 6,90. Entre as mulheres, nunca foi uma das principais causas de morte por câncer, sendo que, em 2014, a taxa de mortalidade era de 2,09 por 100.000.

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

A suspeita de que o uso prolongado de inibidores de bomba de prótons possa ser fator de risco para o desenvolvimento de lesão pré-maligna ou maligna no estômago não se confirmou em revisão sistemática publicada em 2014 (6). Contudo, os autores classificaram a evidência como de baixa qualidade devido a questões ligadas à metodologia dos estudos incluídos.

O adenocarcinoma de estômago pode ter uma história natural prolongada entre o diagnóstico de lesões pré-malignas até a doença invasiva, principalmente a exposição ao *Helicobacter pylori*. No entanto, em revisão sistemática da Cochrane de 2013 (7), na qual se buscaram ensaios clínicos que demonstrassem o benefício de seguir pacientes com essas lesões precursoras mediante endoscopia digestiva alta ou nível sérico de pepsinogênio, não foram encontrados estudos com esse delineamento, apenas estudos observacionais. Por isso, esses métodos de rastreamento não têm ainda indicação confirmada.

O tipo histopatológico mais comum do câncer gástrico é o adenocarcinoma, que corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago. As presentes Diretrizes se restringem a esse tumor, e o termo câncer gástrico é utilizado como sinônimo de adenocarcinoma gástrico. No estômago, linfomas, sarcomas e tumores de outros padrões histológicos têm potenciais evolutivos e tratamentos diferentes (4).

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

O câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos, e presença de metástase(s). Pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto 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 iniciais (8-10).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado são atribuições que dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico do câncer gástrico.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do adenocarcinoma de estômago. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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).

3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CIRÚRGICO

O diagnóstico de câncer gástrico é feito geralmente a partir de uma queixa clínica relacionada a sintomas do trato digestivo alto (plenitude gástrica, sangramento digestivo alto ou baixo, náusea e vômitos) ou a sintomas constitucionais (perda de peso, anorexia e astenia). A anamnese e o exame físico norteiam a investigação diagnóstica subsequente. É importante observar que o diagnóstico clínico do câncer gástrico é difícil, porque não há sintomas patognomônicos. Além disso, a doença pode cursar assintomática, inclusive na sua fase mais avançada, já metastática (11).

Quando da suspeita do diagnóstico, o paciente deve ser submetido à endoscopia digestiva alta, pela qual será realizada biópsia de lesões suspeitas e se descreverá a localização de lesões (cárdia com especial atenção à junção gastroesofágica, fundo, corpo, antro e piloro) e o grau de disseminação no órgão. Mesmo que uma lesão caracteristicamente neoplásica não seja encontrada, biópsias de alterações inespecíficas e amostras aleatórias devem ser feitas (11).

3.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Após o diagnóstico histopatológico, a tomografia computadorizada do abdômen e do tórax, com contraste oral e venoso, deve ser realizada para definir o estadiamento e planejar o tratamento. É frequente que a doença já se apresente em estágios avançados. O tratamento é definido pela extensão da doença local, regional e à distância (estadiamento). A ressonância magnética deve ser solicitada quando seu resultado tiver potencial de alterar a conduta terapêutica inicial.

A ultrassonografia endoscópica (também conhecida por ecoendoscopia) pode auxiliar na avaliação da extensão locoregional da doença. Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a acurácia dessa técnica (12) e concluiu que ela pode ser considerada clinicamente útil para guiar o estadiamento do câncer gástrico. Entretanto, a heterogeneidade dos resultados e o baixo desempenho na avaliação de tumores superficiais (T1a *versus* T1b) e na avaliação do acometimento linfonodal levaram os autores a sugerir a realização de mais estudos para que esse exame seja incorporado na rotina assistencial.

3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Além dos exames laboratoriais realizados para avaliar as condições clínicas do paciente, marcadores tumorais podem ser medidos. Elevações de CA 72-4, CA 19-9 e 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 (13).

3.4 ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer gástrico mais aceito é o da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que está na sua 8ª edição (14). Esta classificação, assim como a União Internacional Contra o Câncer, utiliza o sistema TNM, e os critérios para o estadiamento do adenocarcinoma de estômago estão resumidos na Tabela 1.

Ressalta-se que há discussão sobre a utilização dessa classificação para a definição de tratamento e o estabelecimento do prognóstico dos casos, uma vez que as recomendações terapêuticas encontradas nos estudos se baseiam em diversas versões dela, com variações significativas.

Tabela 1 - Estadiamento do câncer gástrico conforme AJCC 8ª edição (14)

Resumo da classificação clínica TNM			
Tx	O tumor não pode ser avaliado.	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
T0	Sem evidência de tumor primário.	N0	Sem invasão linfática regional.
Tis	Tumor <i>in situ</i> /displasia de alto grau: tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria.	N1	1 a 2 linfonodos regionais acometidos.
T1	O tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa (T1a) ou submucosa (T1b).	N2	3 a 6 linfonodos regionais acometidos.
T2	O tumor invade a muscular própria.	N3	7 ou mais linfonodos regionais acometidos.
T3	O tumor invade a subserosa.	N3a	7 a 15 linfonodos regionais acometidos.

T4	O tumor perfura a serosa (T4a) ou invade estruturas adjacentes (T4b).	N3b	16 ou mais linfonodos regionais acometidos.
M0 Sem metástase à distância			
M1 Metástase à distância			
Grupamento por estádios patológicos			
EC 0	Tis	N0	M0
EC IA	T1	N0	M0
EC IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
EC IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
EC IIB	T4a	N0	M0
	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

4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O prognóstico do câncer de estômago varia consideravelmente com o estadiamento. O acometimento linfonodal torna o prognóstico desfavorável, mesmo 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 casos (17). Por isso, o tratamento é multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, na tentativa de modificar a história natural da doença. O momento em que cada uma das opções terapêuticas 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. O tratamento mais efetivo ainda não foi estabelecido, e a decisão de como tratar deve ser definida levando em consideração a experiência e os recursos humanos e tecnológicos da instituição ou a preferência do paciente e de seu médico (18). Diversas sociedades e diretrizes nacionais e internacionais propõem um algoritmo de tomada de decisão para o tratamento do câncer de estômago (19, 20).

4.1 CIRURGIA

O tratamento do câncer de estômago é cirúrgico sempre que exequível e o único que isoladamente pode curar o doente. 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 da cirurgia em relação a 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.

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 gástrico bem diferenciado (classificação de Nakamura) ou intestinal (classificação de Lauren), desde que: a lesão esteja restrita à mucosa e não apresente úlcera, independentemente de sua extensão; a lesão esteja restrita à mucosa e tenha no máximo 30 mm quando apresentar úlcera; ou a lesão esteja restrita à submucosa superficial (sm1, invasão da submucosa até 300 micra), não apresente úlcera e tenha no máximo 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 periodicamente (21-26).

O tratamento cirúrgico do câncer gástrico consiste na ressecção de pelo menos 2/3 do estômago associada 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 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).

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 Cochrane (27) demonstrou que não há diferença nos diversos desfechos avaliados (inclusive mortalidade e efeitos colaterais) 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 (segundo os critérios *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE*), devido a diversos problemas metodológicos dos estudos revisados, com a conclusão de que estudos com metodologia mais adequada devem ser realizados. Recentemente, estudos mostraram que, nos pacientes em EC I, a gastrectomia por videolaparoscopia tem morbidade menor do que a dita convencional (28-30). Um ensaio multicêntrico randomizado está em andamento e deverá trazer informações novas ou confirmar as disponíveis (31).

A literatura disponível sobre a efetividade e segurança da linfadenectomia (mais extensa – D2 ou mais *versus* limitada – D1) é inconclusiva. Inexiste evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa, mas o grupo que mais se beneficia em análises de subgrupo é o de risco intermediário (EC II e III). Porém, as revisões sistemáticas que chegaram a tal conclusão reconhecem haver heterogeneidade nos estudos que demonstraram o benefício. Alguns estudos sugerem que há uma relação proporcional entre o número de linfonodos ressecados e a sobrevida. 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 (32,33). 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 a aumento de mortalidade. Assim, a recomendação quanto à técnica deve se basear na experiência do especialista em identificar o paciente que mais se beneficiará, bem como em sua própria habilidade como cirurgião (34-38).

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 (39,40). Um recente 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 (41). Inexiste evidência de que a colocação profilática de dreno no pós-operatório de gastrectomia tenha benefício (42).

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

EC 0 (TisN0M0) e EC IA:

A gastrectomia com linfadenectomia tem intuito curativo. Tumores nesse estágio são mais frequentemente diagnosticados em populações que, em razão da alta incidência, têm programas sistemáticos de rastreamento, como no Japão. Como mencionado acima, a ressecção endoscópica pode ser o tratamento em casos selecionados.

EC IB a IIIC:

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

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

A maioria dos pacientes com ressecção completa do tumor gástrico tem alto risco de recidiva, quando o comprometimento vai além da parede (T3 ou T4) ou tem acometimento linfonodal (qualquer N). Mesmo com ressecções amplas, o risco de recidiva locorregional e sistêmica permanece alto. Por isso, tratamento pré-operatório (prévio ou dito neoadjuvante), perioperatório ou pós-operatório (adjuvante) demonstram benefício em termos de controle local e de sobrevida livre de doença. Existem estudos publicados e em andamento sobre o papel da peritonectomia e da quimioterapia hipertérmica intraoperatória para prevenção de recidivas peritoneais.

EC IV:

A cirurgia 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 foi identificada como fator de risco para maior morbidade (31).

4.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia pode ser utilizada em combinação com quimioterapia, antes ou depois da cirurgia (43,44). Estudos que comparem o efeito da radioterapia isolada não estão disponíveis.

4.3 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia pode ser pré-operatória (prévia ou dita neoadjuvante), perioperatória ou pós-operatória (adjuvante), associada ou não à radioterapia, dependendo do estágio da neoplasia e das condições do paciente.

4.3.1. Estágios IB (T2N0M0 ou T1N1M0) a IV, operável:

Quimioterapia prévia e quimioterapia adjuvante (pré e pós-operatória)

Um esquema com seis ciclos de epirrubicina, cisplatina e fluorouracila infusional (ECF) demonstrou benefício em sobrevida livre de doença e sobrevida global (MAGIC) (45) em pacientes com diferentes graus de extensão tumoral, quando comparado a cirurgia exclusiva. Esse tratamento deve ser oferecido para pacientes cuja avaliação indique que tolerarão os efeitos adversos do esquema com três quimioterápicos e a cirurgia de ressecção. O tratamento consiste em três ciclos antes (quimioterapia prévia) e três ciclos após (quimioterapia adjuvante) a cirurgia. Nas análises de subgrupo, todos os grupos se beneficiaram. Outros estudos semelhantes demonstraram benefício com esquemas de dois ou três quimioterápicos, usados no perioperatório, com uma fluoropirimidina e derivados da platina (5FU/cisplatina, ECX, EOX). A escolha dos quimioterápicos a serem utilizados deve levar em conta a experiência da instituição e a factibilidade da administração (46). Inexiste evidência de benefício de adicionar radioterapia à quimioterapia após a cirurgia nesse grupo de pacientes. Uma revisão sistemática com meta-análise da Cochrane (47) confirmou esse resultado para os diversos subgrupos estudados, sem aumento da morbimortalidade perioperatória. Uma revisão sistemática com meta-análise que comparou quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e perioperatória confirmou a importância dessa conduta (48). A quimioterapia prévia à cirurgia (dita neoadjuvante) como tratamento exclusivo não demonstrou efeito significativamente benéfico e não deve ser utilizada (49,50).

Quimioterapia adjuvante associada a radioterapia

Para os pacientes que foram operados sem quimioterapia prévia, a associação de quimioterapia e radioterapia (quimiorradioterapia) adjuvante pode ser considerada naqueles em que o exame anatomopatológico confirma tratar-se de estágio IB ou mais. O ensaio clínico randomizado que demonstrou ganho de sobrevida global (36 meses para o grupo tratado com adjuvância *versus* 27 meses para o grupo da cirurgia exclusiva) tinha apenas 31% de pacientes com tumores T1 e T2 e 16% de pacientes sem acometimento linfonodal (N0), o que limita a aplicação dos resultados para o grupo de menor risco de recidiva (51). Os dados de seguimento de 10 anos desse estudo confirmaram o impacto positivo sobre a sobrevida global (52). O efeito positivo sobre sobrevida e sobrevida livre de doença foi confirmado em revisões sistemáticas com meta-análise com diversos graus de qualidade metodológica (53-56).

Quimioterapia adjuvante

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada pela Cochrane em 2013 (57) confirmou dados anteriores do efeito benéfico da quimioterapia adjuvante quando comparada com cirurgia exclusiva (58). Tal conclusão já havia sido relatada em diversas outras revisões sistemáticas com meta-análise, porém, devido à heterogeneidade e à qualidade metodológica dos estudos, principalmente quanto ao cegamento e à randomização, todos sugeriram que novos ensaios clínicos bem desenhados fossem feitos para definir a adjuvância exclusiva com quimioterapia como uma alternativa padrão, inclusive para estágios iniciais (59-63). Nenhum esquema exclusivo de quimioterapia foi definido como mais benéfico. A tolerabilidade deve ser avaliada de acordo com o estado geral do paciente, e a maioria dos esquemas envolve fluorouracila e seus similares.

4.3.2. Estágio IV inoperável:

Para pacientes com doença avançada, a quimioterapia paliativa demonstrou ser melhor do que medidas de suporte exclusivas em pelo menos duas revisões sistemáticas, com impacto benéfico sobre a sobrevida e a qualidade de vida (64,65). Havendo resposta

clínica inicial, o tratamento deve ser mantido enquanto tiver benefício clínico inequívoco sem toxicidade inaceitável. Inexiste benefício demonstrado de tratamento de manutenção, apesar da alta taxa de recidiva em pacientes com doença avançada.

Esquemas de dois quimioterápicos, sendo um deles uma fluoropirimidina (fluorouracila ou capecitabina) e o outro um quimioterápico derivado da platina são os recomendados. A inclusão de um terceiro quimioterápico não tem benefício claro.

No caso de recidiva, a quimioterapia com quimioterápicos não utilizados na primeira linha em monoterapia ou em combinação para pacientes com bom índice de desempenho (capacidade funcional ou performance status) é indicada, apesar de nenhum estudo de fase III ter sido realizado com esse grupo de pacientes separado daquele com doença avançada já no momento do diagnóstico (66). Nesses casos, há de se avaliar a condição clínica do paciente (considerando comorbidades e complicações como perda calórica e carcinomatose peritoneal com função intestinal limitada), capacidade funcional (índice de Zubrod até 2 ou de Karnofsky 69-50, ou seja, o paciente permanece no leito menos da metade do dia), sobrevida esperada (expectativa de vida para além de 06 meses) e responsividade tumoral ao esquema da quimioterapia anterior, ficando a indicação de quimioterapia de 2ª linha pendente destes fatores.

Desde que Bang YJ et al. publicaram um ensaio clínico randomizado demonstrando benefício na sobrevida global com o uso de trastuzumabe em tumores do estômago avançados que superexpressam o receptor HER2 (67), a inclusão de quimioterápicos-alvo vem sendo testada nessa situação clínica. Porém, uma revisão sistemática publicada em 2016 (68) reafirma as conclusões de revisões anteriores de que é incerto o benefício desses medicamentos (principalmente anti-VEGF e anti-EGFR) em primeira linha na sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes. Porém, há evidências suficientes do aumento dos efeitos adversos. Os autores concluem que ensaios clínicos de qualidade metodológica mais robusta devem ser disponibilizados e, portanto, esses antineoplásicos não é recomendado nestas Diretrizes.

É importante salientar que há diferenças de prognóstico e efetividade de tratamento em populações asiáticas e não asiáticas. Tais aspectos devem ser levados em conta na análise das evidências para tomada de decisão, sendo mister bem analisar e considerar a melhor evidência científica disponível.

5 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Inexistem estudos de fase III sobre o impacto da monitorização pós-tratamento do câncer gástrico na sobrevida ou na qualidade de vida. Consultas regulares e exames complementares são adotados a critério médico, e o seguimento do paciente tratado de câncer gástrico segue recomendações baseadas em opinião de especialistas.

5.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

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

Outros exames devem ser solicitados de acordo com os sintomas apresentados antes do tratamento.

5.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A radioterapia e a quimioterapia têm duração pré-definida e devem ser interrompidas no caso de sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem que indiquem progressão da doença ou na presença de efeitos adversos que comprometam a vida do paciente ou a efetividade do tratamento. O tratamento alternativo menos tóxico deve ser o proposto (69), se indicado.

6 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexistem evidências de que exames de laboratório ou de imagem, inclusive a endoscopia, devam ser feitos regularmente para diagnóstico precoce de recidiva. Avaliação clínica regular e investigação de sinais ou sintomas devem estar disponíveis para todos os pacientes diagnosticados e tratados de câncer gástrico para os quais seria oferecido tratamento se tivessem recidiva (69,70). O paciente deve ser seguido clinicamente e solicitados exames de acordo com os sintomas apresentados. Consultas devem se dar de 3 a 6 meses no primeiro e segundo anos e, após, a cada 6 a 12 meses por um período longo de seguimento, visto que recidivas tardias podem ocorrer.

7 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com diagnóstico de câncer de estômago devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e proceder ao acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com estadiamento, tratamento e controle dos efeitos adversos das diversas

modalidades terapêuticas, eles dispõem de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, facilitando as ações de controle e avaliação. Incluem-se entre essas ações: manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); autorização prévia dos procedimentos; monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da conduta ou do protocolo adotado 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 de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

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

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 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 disponibilizada.

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

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.004-4 – Quimioterapia do adenocarcinoma de estômago avançado (doença metastática ou recidivada).

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

03.04.04.017-7 – Quimioterapia pré-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de II até IV sem metástase (M0).

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

03.04.05.025-3 – Quimioterapia pós-operatória do adenocarcinoma de estômago em estágio de IB até IV sem metástase (M0).

NOTA: Embora nem toda incorporação tecnológica ou nova linha quimioterápica levem ao aumento de sobrevida dos doentes (quando muito, levam ao aumento da “sobrevida livre de doença”, ou seja, mantêm a doença estável), a quimioterapia paliativa da doença avançada após o uso de uma linha quimioterápica, quando justificável, é aceita como tratamento subsequente da doença metastática em consensos internacionais, dependendo das características do paciente e da doença, com a intenção de melhorar a qualidade de vida e paliar sintomas (ver em 4.3.2. Estágio IV inoperável). Conforme a Portaria SAS/MS nº 821, de 09/09/2015, na falta de procedimento de quimioterapia com a linha correspondente pode-se autorizar o procedimento único existente, em caso de solicitação de 2ª linha.

8 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 29 set 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
2. IARC. World Cancer Report. Ed. Stewart BW e Wild CP. 2014 Mortalidade INCA [Internet]. [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb>

3. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ®)–Health Professional Version [Internet]. 2017 [acesso em 01 ago 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-prevention-pdq/>
4. National Cancer Institute at the National Institute of Health. Gastric Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [Internet]. 2017 [acesso em 02 ago 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq>
5. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(9):342-7.
6. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD010623.
7. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009322.
8. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
9. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer.* 2010;29(11):923-30.
10. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;17(46):5123-30.
11. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele Jr. G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993;218(5):583-92.
12. 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.
13. Mattar R, Alves de Andrade CR, DiFavero GM, Gama-Rodrigues JJ, Laudanna AA. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002;57(3):89-92.
14. União Internacional Contra o Câncer (UICC). TNM Classificação de Tumores Malignos - 2010. 7. ed. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer; 2012. Xxv, 325 p.
15. American Joint Committee on Cancer. Stomach. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6. ed. New York: Springer; 2002. p. 99-106.
16. Amin, M.B, *et al.* *AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: UPDATE, 2017.*
17. Morgan D. Early gastric cancer: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and staging [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?source=search_result&search=early%20gastric%20cancer&selectedTitle=1~30#H1
18. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 14 mai 2017]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?source=search_result&search=Adjuvant+and+neoadjuvant+treatment+of+gastric+cancer&selectedTitle=1~150
19. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v38-v49.
20. Zilberstein B, Malheiros C, Lourenço LG, Kassab P, Jacob CE, Weston AC, et al. Consenso brasileiro sobre câncer gástrico: diretrizes para o câncer gástrico no Brasil. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(1):2-6.
21. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2107-16.
22. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, Queiros AF, Kupski C, Chaves DM, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. *Endoscopy.* 2009;41(11):979-87.
23. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, 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.
24. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(6):1122-34.
25. 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.
26. 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.

27. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD011389.
28. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, Cho GS, Kim CY, Yang HK, Park DJ, Song KY, Lee SI, Ryu SY, Lee JH, Lee HJ; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. 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 Jan;263(1):28-35
29. Coimbra FJ, da Costa WL Jr, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, de Farias IC, Filho AM, Fanelli MF, Begnami MD, Soares FA. Noncurative Resection for Gastric Cancer Patients: Who Could Benefit? : Determining Prognostic Factors for Patient Selection. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23(4):1212-9.
30. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, Zhang C, Yang H, Zhang N, Tan F, Jiang B, Di J, Wang Z, Ji J, Su X. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol.* 2015 Oct;32(10):241.
31. Haverkamp L, Brenkman HJ, Seesing MF, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ, de Steur WO, Hartgrink HH, Stoot JH, Hulsewé KW, Spillenaar Bilgen EJ, Rütter JE, Kouwenhoven EA, van Det MJ, van der Peet DL, Daams F, Draaisma WA, Broeders IA, van Stel HF, Lacle MM, Ruurda JP, van Hillegersberg R; 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
32. 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.
33. Chen S, Zhao BW, Li YF, Feng XY, Sun XW, Li W, et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. *PLoS One.* 2012;7(11):e49424.
34. 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.
35. Lustosa SA, Saconato H, Atallah AN, Lopes Filho GJ, Matos D. 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.
36. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, et al. An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Am J Surg.* 2009;197(2):246-51.
37. 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.
38. Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, Rui YY, Yang K, Wang L, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;210(1):100-5.
39. 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.
40. Lee KY, Noh SH, Hyung WJ, Lee JH, Lah KH, Choi SH, et al. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(5):402-6.
41. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, Nashimoto A, Ito S, Kaji M, Imamura H, Fukushima M, Fujitani K. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg* (2017) 265:277-83
42. 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.
43. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):330-5.
44. Li LL, Xie CY, Su HF. Benefit of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4957-66.
45. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
46. 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. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.

47. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, 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.
48. Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L. 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.
49. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005047.
50. Liao Y, Yang ZL, Peng JS, Xiang J, Wang JP. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):777-82.
51. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
52. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327-33.
53. 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.
54. Liang JW, Zheng ZC, Yu T, Wang X, Zhang JJ. 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.
55. Soon YY, Leong CN, Tey JC, Tham IW, Lu JJ. 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.
56. Yang Q, Wei Y, Chen YX, Zhou SW, Jiang ZM, Xie DR. Indirect comparison showed survival benefit from adjuvant chemoradiotherapy in completely resected gastric cancer with d2 lymphadenectomy. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:634929.
57. 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.
58. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(17):1729-37.
59. Oba K. Efficacy of adjuvant chemotherapy using tegafur-based regimen for curatively resected gastric cancer: update of a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(2):85-9.
60. 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.
61. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest.* 2008;26(3):317-25.
62. 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.
63. Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, Ahn JB, Roh JK, Park CH, 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(5):919-27.
64. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD004064.
65. Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):431-40.
66. Bendell J, Yoon HH, Fidias P. Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer [Internet]. UpToDate; 2017 [acesso em 19 jul 2017]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer>
67. 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. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
68. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011461.

69. 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.
70. 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.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Estômago vigentes para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas, foi possível identificar que:

- o tratamento no SUS segue o orientado pelas DDT do adenocarcinoma de estômago, conforme a Portaria SAS/MS nº 505, de 6 de maio de 2013; e

- os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada uma reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizado pelos metodologistas. Os consultores especialistas também não apontaram a necessidade de incorporação de tecnologias nas DDT.

Assim, foi estabelecido que as diretrizes se destinam a pacientes com adenocarcinoma de estômago, de ambos os sexos, e têm por objetivo atualizar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca das DDT vigentes.

C) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DAS DDT

A fim de guiar a atualização das DDT vigentes, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pelas perguntas PICO (quadros 1 a 4):

Quadro 1 - Pergunta PICO 1

População	Pacientes com diagnóstico de câncer gástrico
Intervenção	Tratamento medicamentoso e cirúrgico
Comparação	Sem restrição
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas e meta-análises

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas para responder à PICO 1:

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas – revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 14/07/2016	("Stomach Neoplasms"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2012/11/01, Humans, English, Portuguese, Spanish	168	Selecionados para leitura na íntegra: 101 Motivos das exclusões: - duplicados: 10 - pôster, carta, opinião de especialistas, retirado de revista: 6 - não eram revisões sistemáticas: 23 - não responderam à pergunta PICO: 22 - indisponíveis: 5
EMBASE	'stomach tumor'/exp OR 'stomach cancer'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-11-2012]/sd	108	Selecionados para leitura na íntegra: 20 Motivos das exclusões: - duplicados: 40 - não eram revisões sistemáticas: 10 - não responderam à pergunta PICO: 31 - pôster, conferência ou opinião de especialistas: 6 - retirado de periódico: 1
Cochrane Library	stomach cancer:ti,ab,kw Publication Year from 2012 to 2016 (Word variations have been searched)	28	Selecionados: 9 Motivo das exclusões:

			- não responderam à pergunta PICO: 21
--	--	--	---------------------------------------

Quadro 3 - Pergunta PICO 2

População	Pacientes com diagnóstico de câncer gástrico
Intervenção	Radioterapia
Comparação	Sem restrição
Desfechos	Eficácia
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas e meta-análises

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas para responder à pergunta PICO 2:

Quadro 4 - Buscas sobre radioterapia – revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 14/07/2016	"Stomach Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2012/11/01, Humans, English, Portuguese, Spanish	9	Selecionados para leitura na íntegra: 4 Motivos das exclusões: - duplicados: 4 - não responderam à pergunta PICO: 1
EMBASE	'stomach cancer'/exp/mj OR 'stomach tumor'/exp/mj AND 'radiotherapy'/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-11-2012]/sd	19	Selecionados para leitura na íntegra: 6 Motivos das exclusões: - duplicados: 12 - não era revisão sistemática: 1

A fim de guiar a atualização das DDT vigentes, foram realizadas buscas na literatura sobre diagnóstico e fatores de risco (Quadro 5):

Quadro 5 - Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 02/09/2016	("Stomach Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/etiology"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/genetics"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/radiography"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/ultrasonography"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic	233	Selecionados para leitura na íntegra: 23 Motivos das exclusões: - duplicados: 3 - não responderam à pergunta PICO: 207

Em buscas nas bases de dados, foram encontradas 565 referências. Após a leitura de 166 textos e exclusão das referências duplicadas entre as buscas, foram incluídos 16 artigos para a atualização destas DDTs.

Foram também utilizadas a base de dados UpToDate, diretrizes e referências de conhecimento dos autores, totalizando 27 referências incluídas. Da versão anterior destas DDT, 28 referências foram mantidas e as demais foram excluídas ou atualizadas.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Who Benefits From Adjuvant Radiation Therapy for Gastric Cancer? A Meta-Analysis</i> , 2013.	<p>Meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs).</p> <p>Período da busca: 19 de setembro de 2012 (MEDLINE).</p> <p>Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Critérios de elegibilidade: ECRs testando radioterapia adjuvante (e neoadjuvante) em câncer gástrico ressecável. Foram incluídos estudos em que os pacientes foram randomizados para cirurgia com ou sem radioterapia (essa poderia ser feita antes, durante ou após a cirurgia). Quimioterapia poderia ser feita em um ou ambos os braços do estudo. Estudos que não informaram sobrevida geral, sobrevida livre de progressão da doença ou ambos foram excluídos, assim como estudos de língua que não a inglesa.</p> <p>Objetivo: avaliar a radioterapia adjuvante em câncer gástrico ressecável.</p>	<p>Número de estudos: 13.</p> <p>Número de pacientes: 2.811.</p> <p>5 estudos no Leste Asiático e 8 estudos no Ocidente.</p>	<p>Pacientes com câncer gástrico ressecável.</p>	<p>5 estudos testaram radioterapia adjuvante (e neoadjuvante) <i>versus</i> observação; 3 compararam quimiorradioterapia <i>versus</i> observação; 5 testaram quimiorradioterapia <i>versus</i> quimioterapia adjuvante. A radioterapia foi feita após a cirurgia em 9 estudos; antes da cirurgia em 3 estudos; antes e durante a cirurgia em 1 estudo.</p> <p>Controle: observação; quimioterapia.</p> <p>Intervenção: radioterapia (20 – 50 Gy); quimioterapia (5 –fluoruracil, docetaxel, carboplatina, cisplatina, leucovorina, capecitabina).</p>	<p>Sobrevida geral (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP).</p>	<p>Radioterapia adjuvante parece melhorar em cerca de 20% tanto a SG quanto a SLP: SG (12 estudos) – HR: 0,78, IC95%: 0,70-0,86, P < 0,001; SLP (7 estudos, todos testando quimioterapia no braço experimental) – HR: 0,71, IC95%: 0,63-0,80, P < 0,001. Cinco estudos testaram quimiorradioterapia <i>versus</i> quimioterapia: SG – HR: 0,83, IC95%: 0,67-1,03, P = 0,087; SLP – HR: 0,77, IC95%: 0,91-0,65, P = 0,002. Nenhum subgrupo de pacientes mostrou não se beneficiar de radioterapia adjuvante. Cinco estudos testaram radioterapia <i>versus</i> observação: SG – HR: 0,77, IC95%: 0,66-0,90, P = 0,001). Estudos comparando quimiorradioterapia <i>versus</i> observação: SG – HR: 0,75, IC95% 0,63-0,89, P < 0,001. Em 4 estudos que testaram radioquimioterapia <i>versus</i> quimioterapia houve uma tendência de melhora da SG com a terapia combinada: HR: 0,83, IC95%: 0,67-1,03, P = 0,087). Melhora significativa da SLP foi vista em 2 estudos comparando quimiorradioterapia <i>versus</i> observação: HR: 0,66, IC95%: 0,55-0,78, P < 0,001) e em 5 estudos comparando quimiorradioterapia <i>versus</i> quimioterapia: HR: 0,77, IC95%: 0,91-0,65, P = 0,002. A eficácia de RT adjuvante não variou com a região geográfica (Leste da Ásia e Ocidente). O momento em que foi feita a RT também não pareceu influenciar os resultados. Meta-análise incluindo os 4 estudos de RT pré-cirurgia (nenhum incluindo quimioterapia) mostraram benefício na sobrevida geral com a RT: HR: 0,76, IC95%: 0,65-0,89, P < 0,001. O mesmo ocorreu em 8 estudos de RT pós-cirurgia: HR: 0,79, IC95%: 0,69-0,90, P < 0,001. Não foi detectada relação entre a extensão da dissecação nodal realizada e os benefícios da RT. Os únicos resultados de sobrevida em pacientes submetidos a ressecção menor que D1 foram de análise de subgrupos do estudo Intergroup 0116, que revelou benefício de quimiorradioterapia pós-cirurgia: HR: 0,73, IC95%: 0,56-0,95, P = 0,021. Nos 3 estudos com dissecação de D2 e dados de SLP, RT melhorou o controle da doença: HR: 0,76, IC95%: 0,63-0,93, P = 0,006. Quatro estudos reportaram dados de SG em pacientes linfonodo-positivos, e a meta-análise desses subgrupos revelou benefício com RT: HR: 0,73, IC95%: 0,62-0,86, P < 0,001.</p>	<p>A meta-análise foi realizada com dados no nível dos estudos, e não dos pacientes individualmente, o que poderia trazer resultados mais confiáveis. As análises de subgrupos limitaram-se aos dados publicados pelos estudos individuais; dado individuais dos pacientes permitiriam análise de subgrupos mais robusta e regressão multivariada. Dados de morbidade da RT não foram analisados porque dados de toxicidade dos ECRs foram reportados de forma inconsistente.</p>

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Benefit of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis, 2014.</i>	Meta-análise.	Número de estudos: 14. Número de pacientes: 2.853.	Pacientes com câncer gástrico ressecável.	Intervenção: cirurgia com ou sem quimioterapia, associada a radioterapia. Controle: cirurgia com ou sem quimioterapia.	Primários: SG de 3 anos e SG de 5 anos. Secundário: mortalidade pós-operatória.	Entre os estudos, houve uma grande variabilidade nas doses de irradiação total (valores entre 20 e 45 Gy), nas doses diárias (valores entre 1,56 e 5 Gy) e nas frações de dose (valores entre 4 e 25 Gy) dadas com 2 semanas de intervalo. Dos estudos, 7 ECRs foram considerados de alta qualidade e 7 de baixa qualidade. No seguimento de 3 anos, SG foi maior no grupo intervenção em 4 de 7 estudos incluídos. O RR de cada estudo variou de 0,79 a 1,72. A estimativa agregada do efeito do tratamento foi significativa [RR: 1,19 (IC95%: 1,05-1,35), $i^2 = 49,8\%$, $P = 0,063$]. O benefício da radioterapia na SG em 5 anos foi observado em todos os estudos, com exceção de um. Contudo, diferença estatisticamente significativa foi observada em apenas 3 estudos. O RR de cada estudo variou de 0,59 a 5,31. A estimativa agregada do efeito do tratamento foi significativa [RR: 1,25, IC95%: 1,12-1,40, $i^2 = 40,2\%$, $P = 0,089$]. Não há efeito significativo da radioterapia no aumento da mortalidade pós-operatória [RR: 0,85, IC95%: 0,42-1,72), $i^2 = 12,5\%$, $P = 0,334$].	Foram excluídos estudos em que se utilizou radioterapia apenas no intraoperatório.
<i>Indirect Comparison Showed Survival Benefit from Adjuvant Chemoradiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer with D2 Lymphadenectomy, 2013.</i>	Revisão sistemática.	Número de estudos: 7 (3 comparando quimiorradioterapia versus quimioterapia, e 4 comparando quimioterapia versus observação). Número de pacientes: 3.311.	Pacientes com cancer gástrico submetidos a ressecção cirúrgica e quimiorradioterapia adjuvante, ou quimioterapia adjuvante ou observação.	Intervenção: quimiorradioterapia adjuvante. Controle: observação ou quimioterapia.	Desfechos: comparar quimiorradioterapia adjuvante versus observação em pacientes submetidos a dissecação D2 de tumor gástrico.	Seis ensaios foram realizados na Ásia e 1 na Europa. Quase todos os pacientes (> 95%) foram submetidos a gastrectomia curativa com linfadenectomia D2. Quimiorradioterapia versus quimioterapia: * SLP: HR: 0,72, IC95%: 0,59-0,89; * SG: HR: 0,79, IC95%: 0,61-1,03. - Observação versus quimioterapia: * SLP: HR: 1,68, IC95%: 1,46-1,93; * SG: HR: 1,52, IC95% :1,30-1,79. Observação versus quimiorradioterapia: * SLP: HR: 0,43, IC95%: 0,33-0,55, $P = 0,00$; * SG: HR: 0,52, IC95%: 0,38-0,71, $P = 0,00$. Os dados analisados demonstram um benefício importante da quimiorradioterapia adjuvante em pacientes submetidos a ressecção D2 de tumor gástrico. Não se sabe ao certo o motivo pelo qual quimiorradioterapia não mostrou superioridade a quimioterapia apenas. Em países ocidentais, a falha do tratamento se dá majoritariamente devido a infiltrações tumorais locorregionais, enquanto que nos países asiáticos essa falha se dá principalmente devido a metástases à distância.	A revisão é composta majoritariamente por estudos asiáticos, sendo difícil a aplicabilidade em um contexto global; estadiamento era avançado (estádio II; III, T3; 4; e N+) na maioria dos estudos incluídos; os ECRs avaliados possuíam protocolos de tratamento diferentes entre si e não foi realizada uma análise de subgrupos baseada nos protocolos.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials</i> , 2013.	Meta-análise.	Número de estudos: 6 ECRs. Número de pacientes: 781.	Pacientes com adenocarcinoma primário de estômago ou da junção gastroesofágica (tipos II e III) patologicamente diagnosticado e radioterapia ou quimioterapia prévia.	Intervenção: quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia. Controle: cirurgia isolada	SG, SLP, ressecção R0, efeito <i>downstaging</i> , complicações pós-operatórias e mortalidade perioperatória.	Quimioterapia neoadjuvante associada a cirurgia <i>versus</i> cirurgia: * SG: OR: 1,16, IC95%: 0,85-1,58, P = 0,36; * Ressecção completa R0: OR: 1,24, IC95%: 0,78-1,96, P = 0,36; * Complicações pós-operatórias: OR: 1,25, IC95%: 0,75-2,09, P = 0,39; * Mortalidade perioperatória: OR: 3,60, IC95%: 0,59-22,45, P = 0,17; Somente 1 ECR avaliou a SLP em 3 anos (OR: 1,25, IC95%: 0,75-2,09, P = 0,20). Comparada com cirurgia apenas, quimioterapia neoadjuvante seguida por cirurgia não foi associada a uma maior SG ou ressecção completa (R0). Não houve aumento da morbidade e mortalidade relacionada ao tratamento. A meta-análise não demonstrou benefício da combinação de quimioterapia neoadjuvante e cirurgia.	Diferentes esquemas de quimioterapia foram utilizados. Não foi realizada análise separada dos pacientes com adenocarcinoma de estômago e da junção gastroesofágica.
<i>Chemoradiation Therapy versus Chemotherapy Alone for Gastric Cancer after R0 Surgical Resection: A Meta-Analysis of Randomized Trials</i> , 2014.	Meta-análise.	Número de estudos: 6 ECRs. Número de pacientes: 1.171.	Pacientes com adenocarcinoma gástrico submetidos a ressecção cirúrgica R0 com posterior realização de quimioterapia ou quimiorradiação.	Intervenção: quimiorradiação após cirurgia. Controle: quimioterapia após cirurgia.	Primário: SLP. Secundário: SG.	Do total de pacientes avaliados (n = 1.171), 599 foram randomizados para quimiorradiação adjuvante e 572 para quimioterapia apenas. Quimiorradiação foi associada a um significativo aumento na SLP (OR: 1,48, IC95%: 1,08-2,03, P = 0,01) quando comparada a quimioterapia apenas. Não houve diferença significativa na SG (OR: 1,27, IC95%: 0,95-1,71). Cinco ensaios não demonstraram diferença estatisticamente significativa na toxicidade entre os grupos.	O estudo tem um pequeno número de ECRs, que possuem protocolos de tratamento internos. São necessários estudos com novos agentes sistêmicos associados a radioterapia para um melhor embasamento.
<i>Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer (Review)</i> , 2013.	Meta-análise. Período da busca: até outubro de 2012. Critérios de elegibilidade: ECR.	Número de estudos incluídos: nenhum estudo foi incluído. Número de participantes: não houve nenhum participante.	Participantes com características reconhecidas do GIM em qualquer parte do estômago.	Intervenção: vigilância de pacientes com GIM. Controle: não vigilância dos pacientes com GIM.	Primário: mortalidade por câncer gástrico. Secundários: progressão da metaplasia intestinal à displasia; progressão da metaplasia intestinal à neoplasia do tipo intestinal; mortalidade por todas as causas.	Não existem evidências de estudos randomizados para apoiar a vigilância da metaplasia intestinal gástrica. Portanto, a prática clínica deve ser informada pelas diretrizes locais, preferência do paciente e conhecimentos clínicos. Do ponto de vista científico, há uma necessidade clara de um estudo randomizado de longo prazo que compare uma coorte de vigilância com uma coorte de não vigilância para a prevenção de câncer em pacientes com lesões pré-malignas do estômago. Segurança: potenciais danos causados pela endoscopia e biópsia são baixos e as complicações são raras. Os efeitos adversos incluem: reação anormal aos sedativos, sangramento da biópsia,	Há falta de dados randomizados sobre a utilidade da vigilância do GIM.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						punção acidental do trato gastrointestinal superior, dor de garganta e sonolência transitória da sedação. Os riscos da vigilância usando o teste de pepsinogênio são menores, pois serão realizadas menos endoscopias e os riscos da punção venosa são muito pequenos, porém incluem dor, hematomas e flebite. Um efeito adverso potencial da vigilância seria a ansiedade relacionada ao câncer.	
<i>Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (Review)</i> , 2013.	Meta-análise. Período da busca: 2008-2011. Critérios de elegibilidade: ECR com pacientes com adenocarcinoma gastroesofágico (sem metástases à distância).	Número de estudos incluídos: 14 ECRs, sendo que para apenas 8 (1.049 pacientes) foi possível obter os dados individuais dos participantes. Número de participantes: 2.422.	Pacientes com adenocarcinoma na junção GE ou esôfago; anteriormente não tratados.	Intervenção: cirurgia com intenção curativa combinada com quimioterapia pré ou pós-operatória (esquema de tratamento com qualquer tipo de fármaco antineoplásico ou associações). Controle: qualquer cirurgia com intenção curativa na ausência de terapia prévia específica para o tumor.	Primário: SG. Secundários: SLP; presença de uma margem de ressecção livre de tumor; estágio tumoral na ressecção; segurança do esquema de quimioterapia perioperatória; morbidade perioperatória e mortalidade.	A quimioterapia/quimiorradioterapia perioperatória foi associada a uma SG significativamente mais longa (HR: 0,81, IC95%: 0,73-0,89, P < 0,0001), correspondendo a um aumento relativo de sobrevida de 19% ou a um aumento absoluto de sobrevida de 9% aos 5 anos (vantagem de sobrevivência foi consistente na maioria dos subgrupos). Na análise por subgrupos, os resultados mostraram uma vantagem de sobrevida mais pronunciada para a quimioterapia perioperatória em pacientes com tumores da junção GE (HR: 0,69, IC95%: 0,54-0,87) em comparação com o esôfago (HR: 0,87, IC95%: 0,73-1,05) e estômago (HR: 0,94, IC95%: 0,82-1,06), porém o teste de interação não atingiu significância estatística (P = 0,08). Não houve diferenças relevantes na sobrevida global com a quimioterapia pré-operatória apenas ou a combinação de quimioterapia pré e pós-operatória. A quimioterapia antes da cirurgia não aumenta o risco de sofrer complicações durante ou após a cirurgia.	Alguns dos ECRs utilizados tinham alto risco de viés (não forneceram informações acerca de ocultação da alocação, geração de sequência aleatória, distribuição dos pacientes excluídos entre os grupos, período de seguimento, etc.).
<i>Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer (Review)</i> , 2013.	Meta-análise. Período da busca: até julho de 2013. Critérios de elegibilidade: ECRs que compararam quimioterapia pós-cirúrgica versus cirurgia isolada para câncer gástrico ressecável.	Número de estudos incluídos: 34 ECRs. Número de participantes: 7.824.	Pacientes submetidos a gastrectomia parcial ou total para câncer gástrico.	Intervenção: ressecção cirúrgica (potencialmente curativa) associada a quimioterapia pós-operatória, independente do antineoplásico/combinado de antineoplásicos utilizadas ou da duração do tratamento. Controle: ressecção cirúrgica sem quimioterapia pós-operatória.	Primários: SG e SLP. Secundários: qualidade de vida, efeitos adversos atribuídos à quimioterapia; morte relacionada à quimioterapia pós-cirúrgica; número de internações hospitalares após a alta; e retorno ao trabalho.	A quimioterapia pós-cirúrgica mostrou uma melhora de 15% na SG ($i^2 = 31%$, HR: 0,85, IC95%: 0,80-0,90) e uma melhora de 21% na SLP (HR: 0,79, IC95%: 0,72-0,87). A análise por estágio tumoral mostrou HR de 0,86 (IC95%: 0,71-1,05) para estágios T1-2 e HR de 0,66 (IC95%: 0,41-1,08) para estágios T3-4. A análise por comprometimento dos linfonodos mostrou HR de 0,74 (IC95%: 0,41-1,33) para ausência de metástases nos linfonodos e HR de 0,78 (IC95%: 0,67-0,91) para presença de metástases nos linfonodos. A análise da SG por agente quimioterápico mostrou HR de 0,88 (IC95%: 0,83-0,94) com o uso de 5-FU (isolado ou combinado com outros antineoplásicos) e HR de 0,90 (IC95%: 0,81-1,00) com o uso de	A maioria dos ECRs utilizados tinha alto risco de viés. ECRs com grande variação em termos de antineoplásicos, doses e duração do tratamento, assim como de desenho dos estudos.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						quimioterapia baseada em platina. A análise da sobrevida livre de doença para ambos os grupos mostrou resultados semelhantes (5-FU – HR: 0,86, IC95%: 0,78-0,95; platina – HR: 0,89, IC95%: 0,75-1,06). Devido à falta de dados, não foi possível concluir a análise acerca de qualidade de vida, retorno ao trabalho e número de internações hospitalares, e a análise dos subgrupos de diferentes procedimentos de gastrectomia, abordagem cirúrgica, margens afetadas microscopicamente, localização do tumor e tipo histológico.	
<i>A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer, 2015.</i>	ECR.	Número de pacientes: 296.	Pacientes com câncer gástrico, idade de 18-80 anos, ECOG 0-1, sem metástases a distância, sem história de doenças malignas, adequados a ressecção R0, sem cirurgias abdominais prévias.	Intervenção: gastrectomia por laparoscopia (LAG). Controle: gastrectomia aberta dita convencional (OG) com dissecação de D2.	Primário: mortalidade 30 dias após a cirurgia. Secundário: recuperação cirúrgica.	Não houve diferença significativa de gênero, idade e IMC entre os grupos (P = 0,963, P = 0,078 e P = 0,131, respectivamente). Média de idade do grupo LAG (M = 80, F = 40) foi de 60,1 anos e do grupo OG (M = 98, F = 44) foi de 57,5 anos. Não houve diferença significativa no tipo de ressecção radical entre os grupos (P = 0,195). Gastrectomia radical proximal com dissecação de D2 (PG + D2) foi realizada em 41 casos (23 no LAG e 18 no OG), e gastrectomia radical distal com dissecação de D2 (DG + D2) em 148 casos (63 em LAG e 85 em OG). Margens livres de tumor em todos pacientes. Não houve diferença significativa nos estágios patológicos entre os grupos (P = 0,736). O grupo LAG teve uma menor perda sanguínea significativa (99 ± 104 mL em LAG versus 125 ± 62 mL em OG, P = 0,018), porém teve um significativamente maior tempo cirúrgico (258 ± 80 min em LAG versus 194 ± 49 min em OG, P < 0,0001), comparado ao grupo OG. Comparado ao grupo OG, os pacientes do grupo LAG voltaram a deambular e reestabeleceram função intestinal antes (1,5 ± 1,1 em LAG versus 1,9 ± 1,2 em OG, P = 0,004; 4,1 ± 1,5 em LAG versus 4,7 ± 1,5 em OG, P = 0,002, respectivamente), e tiveram um menor tempo internação hospitalar no pós-operatório (14,4 ± 10,0 em LAG versus 18,2 ± 12,0 em OG, P = 0,005); Complicações pós-operatórias nos grupos incluíram atraso no esvaziamento gástrico (n = 12 em LAG versus n = 4 em OG), vazamento na anastomose (n = 3 em LAG versus n = 4 em OG), infecção abdominal (n	Os resultados do estudo mostram que, comparados ao grupo OG, os pacientes do grupo LAG tinham doença menos avançada devido a estadiamento pré-operatório subestimado. O estudo foi realizado em apenas um hospital da China. Ainda são necessários estudos comparando a sobrevida em longo prazo entre os grupos. Os desfechos oncológicos em curto prazo foram similares entre os grupos.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						= 3 em LAG <i>versus</i> n = 7 em OG), sangramento na anastomose com necessidade de transfusão (n = 3 em LAG <i>versus</i> n = 4 em OG), vazamento linfático (n = 2 em LAG <i>versus</i> n = 1 em OG), efusão pleural grande com necessidade de dreno (n = 2 em LAG <i>versus</i> n = 5 em OG) e pneumonia (n = 1 em LAG <i>versus</i> n = 1 em OG). Infecção na ferida operatória ocorreu em apenas um paciente do grupo OG. Não houve diferença significativa na morbidade entre os dois grupos (21,8 % em LAG <i>versus</i> 19,0 % em OG, P = 0,560). Contudo, atraso no esvaziamento gástrico aparentou ocorrer mais no grupo LAG (P = 0,022). Não houve mortalidade em ambos os grupos.	
<i>Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial), 2015.</i>	<p>Ensaio clínico prospectivo randomizado, controlado, de superioridade, multicêntrico e não cego.</p> <p>Objetivo: comparar gastrectomia laparoscópica <i>versus</i> gastrectomia aberta em pacientes com adenocarcinoma gástrico ressecável.</p> <p>O estudo iniciou em 1 de dezembro de 2014, com período de inclusão e tempo de seguimento de 3 e 5 anos, respectivamente, com duração total do estudo de 8 anos.</p>	Número de pacientes: 210.	Pacientes maiores de 18 anos com adenocarcinoma gástrico histologicamente comprovado, cirurgicamente ressecável (cT1-4a, N0-3b, M0) e índice de desempenho de 0,1 ou 2 conforme o European Clinical Oncology Group.	<p>Intervenção: gastrectomia laparoscópica.</p> <p>Controle: gastrectomia aberta.</p> <p>Todos os pacientes receberam quimioterapia perioperatória. A conduta pós-operatória não difere entre intervenção e controle, exceto por analgesia epidural, que pode ser feita após procedimentos abertos; além disso, outros tipos de analgesia podem ser dados de acordo com a preferência das equipes hospitalares. Tempo de seguimento pós-tratamento: 5 anos.</p>	<p>Primário: avaliar o tempo de internação hospitalar pós-operatório.</p> <p>Secundários: avaliar morbidade e mortalidade pós-operatórias, desfechos oncológicos, reinternações, custo-efetividade e qualidade de vida no pós-operatório.</p>	Hipotetiza-se que gastrectomia laparoscópica leva a menor tempo de internação, menor morbidade pós-operatória, menos reinternações, melhor custo-efetividade, melhor qualidade de vida pós-operatória e melhores condições para quimioterapia pós-operatória, com mortalidade e desfechos oncológicos similares aos dos pacientes submetidos a gastrectomia aberta.	Estudo realizado somente nos Países Baixos; demais características da população indisponíveis no texto.
<i>Noncurative Resection for Gastric Cancer Patients: Who Could Benefit?, 2016.</i>	Coorte retrospectiva.	Número de pacientes: 192.	Pacientes com adenocarcinoma gástrico tratados com ressecção cirúrgica não curativa.	Não se aplica.	Resultados da ressecção não curativa.	A média de idade dos pacientes foi de 63 anos (21-88 anos), e maioria era do sexo masculino (M = 125, F = 67). Gastrectomia subtotal foi procedida em 117 pacientes, enquanto 75 foram submetidos à gastrectomia total. Linfadectomia foi procedida em 134 pacientes, enquanto 58 foram submetidos à dissecação D2. O número médio de linfonodos dissecados foi de 19 (variando de 0-125) e de nódulos foi de 7 (variando de 0-103); 98 pacientes receberam quimioterapia em algum ponto do tratamento. Desses, 17 receberam antes da cirurgia e 96 após. Quatorze pacientes submeteram-se à radioterapia dentro do estudo (todos após cirurgia, 12 deles no grupo R2).	Estudo realizado em somente um centro oncológico brasileiro entre janeiro de 1988 e dezembro de 2012. Taxas de morbidade e mortalidade foram comparáveis a de outros estudos que investigaram ressecção como terapia curativa para câncer gástrico. Um fator que influenciou o prognóstico foi a presença de doença metastática, ao

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						A taxa de morbidade total foi 26,6%. As complicações clínicas mais frequentes foram pneumonia (7,8%), falência renal (4,2%) e infecção de acesso central (3,1%). Complicações cirúrgicas incluíram abscesso intracavitário em 6,3% dos pacientes, infecção do sítio cirúrgico em 3,6% e deiscência de parede em 2,1%. Mortalidade pós-operatória em 60 dias foi de 6,8%. A média de sobrevivência de toda a amostra foi de 10 meses (IC95 % 7,4–12,5). Sobrevida total foi de 45,5% após 1 ano e 16,9% após 2 anos.	contrário de estudos anteriores.
<i>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), 2016.</i>	ECR multicêntrico.	Número de pacientes: 1.416.	Pacientes com câncer gástrico em estágio I na Coreia do Sul.	Intervenção: gastrectomia distal via laparoscopia (LADG). Controle: gastrectomia distal por cirurgia aberta (ODG).	Primário: SG em 5 anos. Secundários: morbidade em 30 dias no pós-operatório e comparação da mortalidade cirúrgica entre os grupos para avaliar a segurança da LADG.	Do total de 1.416 pacientes, 705 foram randomizados para o grupo LADG e 711 para o grupo ODG; 1.384 pacientes foram selecionados para análise <i>intention-to-treat</i> (ITT) e 1.256 foram eleitos para análise <i>per protocol</i> (PP) (644 e 612, respectivamente). Na análise PP, 6 pacientes (0,9%) precisaram conversão de LADG para ODG. A taxa de complicações totais foi significativamente menor no grupo LADG (LADG <i>versus</i> ODG; 13% <i>versus</i> 19,9%, P = 0,001). A taxa de complicações da ferida operatória do grupo LADG foi significativamente menor que a do grupo ODG (3,1% <i>versus</i> 7,7%, P < 0,001). As taxas de complicações intra-abdominal (7,6% <i>versus</i> 10,3%, P = 0,095) e mortalidade (0,6% <i>versus</i> 0,3%, P = 0,687) foram similares entre os dois grupos. Análise PP modificada mostrou resultados similares à análise ITT.	Estudo realizado somente na Coreia do Sul, com validade limitada à região.
<i>Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma, 2017.</i>	ECR multi-institucional.	Número de participantes: 505 pacientes (254 randomizados para esplenectomia e 251 para preservação do baço).	Pacientes com adenocarcinoma gástrico proximal (T2-4/N0-2/M0) ressecável, sem invasão da grande curvatura e com possibilidade nem alta nem baixa de metástases no hilo esplênico.	Intervenção: gastrectomia total com preservação esplênica. Controle: gastrectomia total com esplenectomia. Tempo seguimento: 6-12 meses.	Primário: SG. Secundários: SLP, morbidade operatória, duração da operação e perda de sangue, segurança.	Na gastrectomia total para câncer gástrico proximal que não invada a curvatura maior, a esplenectomia deve ser evitada à medida que aumenta a morbidade operatória sem melhorar a sobrevida. Tempo de seguimento pós-tratamento: o tempo de seguimento médio foi de 71,8 meses. A SG em 5 anos foi de 75,1% (IC95%: 69,3-80) no grupo da esplenectomia e 76,4% (IC95%: 70,7-81,2) no grupo controle. O HR foi de 0,88 (IC90,7%: 0,67-1,16), confirmando a não inferioridade da preservação do baço (P = 0,025). A SLP após 5 anos foi de 68,4% (IC95%: 62,3-73,7) no grupo da esplenectomia e 70,5% (IC95%: 64,4-75,7) no grupo da preservação esplênica. O HR da preservação esplênica para a esplenectomia foi de 0,87 (IC95%: 0,65-1,17). Segurança: a esplenectomia foi associada a maior perda de sangue e maior morbidade (fístula pancreática e	Rigorosos critérios de elegibilidade dos pacientes. Não é possível responder se a esplenectomia deve ou não ser evitada em casos de tumores localizados e limitados à grande curvatura do estômago.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						<p>abcesso intra-abdominal), mas não a melhora da sobrevida.</p>	
<p><i>Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature, 2014.</i></p>	<p>Meta-análise. Período da busca: até dezembro de 2013. Critérios de elegibilidade: estudos em língua inglesa de quimiorradioterapia versus não quimiorradioterapia na adjuvância.</p>	<p>Número de estudos incluídos: 6 estudos (3 ECRs e 3 estudos observacionais). Número de participantes: 2.135.</p>	<p>Pacientes com câncer gástrico que passaram por ressecção cirúrgica e linfadenectomia D2.</p>	<p>Intervenção: quimiorradioterapia adjuvante no pós-cirúrgico. Controle: apenas ressecção cirúrgica.</p>	<p>Eficácia: SG após 5 anos, SLP após 5 anos e sobrevida livre de doença. Segurança: eventos adversos.</p>	<p>Quimiorradioterapia adjuvante foi associada a uma melhora significativa na SG após 5 anos (HR: 0,79, IC95%: 0,68-0,92, P = 0,002) e na SLP após 5 anos (HR: 0,81, IC95%: 0,70-0,93, P = 0,004) em pacientes com linfadenectomia D2. A média de seguimento pós-tratamento foi de 30,8 a 86,7 meses. Em ambos os grupos, não houve diferenças quanto a metástases distantes (RR: 0,93, IC95%: 0,82-1,06, P = 0,304) e à toxicidade relacionada ao tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia) e hematológicos (anemia, leucopenia e trombocitopenia). Houve uma diferença significativa na recorrência locorregional entre os dois grupos (RR: 0,68, IC95%: 0,46-1,00, P = 0,049). Não houve diferença significativa quanto à presença de metástases distantes (RR: 0,93, IC95%: 0,82-1,06, P = 0,304).</p>	<p>Estudos incluídos não tinham a mais alta qualidade da evidência e nem todos os desfechos para cada estudo eram descritos. Inclusão de apenas 6 estudos, sendo 5 deles provenientes de países asiáticos. Diferenças entre os estudos quanto aos protocolos de quimiorradioterapia adjuvante.</p>

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer (review)</i> , 2015.	Revisão sistemática. Critérios de elegibilidade: estudos com design de grupos em paralelo, randomizados, comparando o uso e o não uso de drenagem pós-gastrectomia para câncer gástrico.	Número de estudos incluídos: 4 ECRs. Número de participantes: 438.	Pacientes que sofreram gastrectomia por câncer gástrico.	Intervenção: drenagem abdominal pós-gastrectomia por câncer gástrico (dreno era removido quando o volume total de saída era < 50-100 mL em 24h). Controle: sem drenagem abdominal pós-gastrectomia.	Primários: mortalidade em 30 dias; re-operações; complicações pós-operatórias. Secundários: tempo de operação, tempo de internação hospitalar no pós-operatório, iniciação de dieta leve.	Não houve evidência de diferença de mortalidade entre os dois grupos (RR: 1,73, IC95%: 0,38-7,84); reoperações (RR: 2,49, IC95%: 0,71-8,74); complicações pós-operatórias (pneumonia – RR: 1,18, IC95%: 0,55-2,54; infecção na ferida operatória – RR: 1,23, IC95%: 0,47-3,23; abscesso intra-abdominal – RR: 1,27, IC95%: 0,29-5,51; vazamento de anastomoses – RR: 0,93, IC95%: 0,06-14,47); ou iniciação de dieta leve (MD: 0,15 dia, IC95%: -0,07-0,37). No entanto, a adição de drenagem prolongou o tempo de operação (MD: 9,07 min, IC95%: 2,56-15,57) e o tempo de internação pós-operatória (MD: 0,69 dia, IC95%: 0,18-1,21), e conduziu a complicações relacionadas à drenagem. A qualidade da evidência de acordo com GRADE foi muito baixa para mortes e reoperações, e baixa para complicações pós-operatórias, tempo de operação e tempo de internação pós-operatória.	Essa revisão incluiu 4 ECRs e nem todos os estudos reportaram como os desfechos foram avaliados. Os estudos incluídos não reportaram claramente os métodos e o tempo de randomização e o cegamento da alocação. Três estudos eram da Ásia e 1 da América do Sul o que poderia indicar viés de publicação.
<i>Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions (Review)</i> , 2014.	Revisão sistemática. Período da busca: até 6 de agosto de 2013; 1995 a 2012. Critérios de elegibilidade: ECRs em adultos.	Número de estudos incluídos: 7 ECRs Número de participantes: 1.789.	Adultos (com 18 anos ou mais) sem qualquer lesão gástrica maligna no estado basal, confirmado por endoscopia ou biópsia (ou ambos).	Intervenção: uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) (omeprazol 10 mg/manhã ou mais; ranitidina diária 150 mg 2x/dia; lansoprasol 15 mg/dia ou mais; esomeprazol 10 mg ou mais). Controle: sem tratamento ou placebo; submetidos à antirrefluxo ou tratamento antirrefluxo endoscópico; outros tratamentos antiácidos (antagonistas H2 histamina) Tempo de uso: 6 meses ou mais.	Primários: desenvolvimento de lesões gástricas pré-malignas depois de uso de IBP em longo prazo, incluindo atrofia gástrica, metaplasia intestinal, hiperplasia de ECL e displasia.	Quatro estudos tiveram alto risco de viés, e o risco de viés nos outros três não foi claro. Além disso, foi difícil avaliar possíveis vieses reportados. Foram reunidos 1.070 participantes de 4 ECRs para avaliar o desenvolvimento de atrofia no corpo, revelando um aumento não significativo com OR de 1,50 (IC95%: 0,59-3,80; P = 0,39; baixa qualidade da evidência) para usuários em longo prazo de IBP em relação aos não usuários. Em 5 estudos, metaplasia intestinal foi avaliada entre 1.408 participantes também com resultados incertos (OR: 1,46; IC95%: 0,43-5,03; P = 0,55; evidência de baixa qualidade). Nenhum participante mostrou mudanças displásicas ou neoplásicas em nenhum estudo incluído.	A maior parte dos estudos mostrou pouco ou nenhum cegamento de alocação. Muitos estudos tinham alta proporção de dados faltando, mas fizeram análises sem aplicação do princípio ITT. A qualidade dos dados reportados era ruim. Vieses de publicação não estavam claros.
<i>Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: A systematic review and meta-analysis</i> , 2014.	Meta-análise/revisão sistemática. Período da busca: de 1999 a dezembro de 2012. Bases consultadas: MEDLINE, CENTRAL, American Society of Clinical	Número de estudos incluídos: 6 estudos. Número de participantes: 1.171.	Pacientes com câncer gástrico ressecável. Aproximadamente 25% dos pacientes em 2 estudos tinham tumores na junção	Intervenção: quimiorradioterapia. * Docetaxel + carboplatina /cisplatina X 1-3 ciclos). * 3DCRT; 45Gy/25/ 5 semanas. * 5-FU (425-1000 mg/m ² dias 1 a 5, a cada 4 semanas) + LV (20 mg/m ² ,	Primários: SG, definida como tempo da randomização até a morte. Secundários: sobrevida livre de doença, definida a	A meta-análise de testes de comparação direta mostrou que ChRT pós-operatória aumentou significativamente tanto SG (HR: 0,80, IC95%: 0,65-0,98, P = 0,03) e sobrevida livre de doença (HR: 0,76, IC95%: 0,63-0,91, P = 0,003) quando comparada com Ch. Não havia diferenças significativas na toxicidade entre os dois grupos.	A meta-análise se baseou em dados publicados em vez de dados individuais dos pacientes. Essa estratégia pode ter superestimado os benefícios da quimiorradioterapia pós-operatória versus quimioterapia somente.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>Oncology e American Society for Radiation Oncology.</p> <p>Critérios de elegibilidade: Apenas ECRs que incluíam pacientes com câncer gástrico ressecado, não metastático, com os seguintes desenhos: quimiorradioterapia pós-operatória <i>versus</i> quimioterapia pós-operatória; quimiorradioterapia pós-operatória <i>versus</i> observação; quimioterapia pós-operatória <i>versus</i> observação. Apenas estudos com comparações claras de tratamento pré-operatório foram incluídos.</p> <p>Objetivo: comparar os efeitos de quimiorradioterapia pós-operatória com quimioterapia em SG e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer gástrico ressecável.</p>		<p>gastroesofágica. Mais de 80% dos pacientes em 2 estudos tinham tumores T3/4. Mais de 85% dos pacientes em todos os estudos tinham linfonodos positivos. Dissecção de linfonodo D2 foi mandatória em 4 estudos.</p>	<p>dias 1 a 5, por 4 semanas) X 1-2 ciclos. Cabecitabina (825-1000 mg/m², 2x/dia) * IMRT 45Gy/ 25# / 5 semanas.</p> <p>Controle: quimioterapia. * Docetaxel por 3 semanas) + Carboplatina/cisplatina X 6 ciclos. 5-FU + LV X 5 ciclos. Cabecitabina: tempo de uso: 3-5 semanas.</p>	<p>randomização e a recorrência da doença ou morte e toxicidade.</p>		<p>Embora as taxas de toxicidade tenham sido semelhantes entre os dois grupos, é possível que efeitos adversos infrequentes ou com aparecimento tardio, embora clinicamente significativos, tenham passado despercebidos na análise. Adicionalmente, os dados de qualidade de vida não estavam disponíveis e poderiam ser fundamentais na tomada de decisão para tratamentos com eficácia similar.</p>
<p><i>Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis, 2015.</i></p>	<p>Meta-análise.</p> <p>Período da busca: até junho de 2014.</p> <p>Bases consultadas: PubMed, EMBASE, ASCO, ESMO, Cochrane Library.</p> <p>Critérios de elegibilidade: ECRs publicados até junho de 2014 que comparam estratégias contendo NAC (quimioterapia neoadjuvante) com estratégias sem NAC em pacientes com adenocarcinoma de estômago ou da junção gastroesofágica histologicamente comprovado que sofreram ressecção potencialmente curativa.</p> <p>Objetivo: esclarecer o efeito</p>	<p>Número de estudos incluídos: 14 estudos.</p> <p>Número de participantes: 2.093.</p>	<p>Pacientes com câncer gástrico (estômago, JEG, esôfago inferior) em estágios I, IB, II, III e IV.</p>	<p>Intervenção: NAC + cirurgia; PC (quimioterapia perioperatória) + cirurgia.</p> <p>Controle: apenas cirurgia; AC (quimioterapia adjuvante) seguida de cirurgia.</p> <p>Tempo de uso: de 2 semanas até 2 anos.</p> <p>Tempo de seguimento pós-tratamento: 5 anos.</p>	<p>Primários: SG, que corresponde ao tempo da randomização até o último seguimento ou morte, e SLP, que corresponde ao tempo da randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte. Ou ainda, SLD, que seria o tempo da randomização até a recorrência do tumor ou morte.</p> <p>Secundários: taxa R0 (margem negativa) de ressecção ou taxa de ressecção curativa, efeito de <i>downstaging</i>, incidência de recorrência, taxa de</p>	<p>HR ajustado em conjunto para SG não foi significativo ao comparar o grupo NAC com o grupo sem NAC. Análises de subgrupo mostraram que SG do grupo tratamento que envolveu tanto quimioterapia adjuvante quanto NAC teve um aumento significativo em comparação ao grupo controle (apenas quimioterapia adjuvante) (HR: 0,48, IC95%: 0,35-0,67; P < 0,001). Somente NAC + cirurgia não mostrou nenhum benefício na sobrevida em comparação ao grupo que recebeu somente cirurgia. Quimioterapia perioperatória também mostrou aumento significativo em SLP e redução significativa nas metástases à distância comparada a cirurgia somente. Além disso, em pacientes com câncer gástrico ressecável, somente NAC não é suficiente e quimioterapia adjuvante isolada não é boa o suficiente para melhorar definitivamente a SG. Coletivamente, quimioterapia perioperatória combinada com cirurgia pode maximizar o benefício na sobrevida para pacientes com câncer gástrico ressecável.</p>	<p>Os esquemas quimioterápicos usados nos estudos variaram muito. A quantidade e a qualidade dos ECRs comparando NAC com cirurgia foram limitadas, o que dificultou a análise dos efeitos na SG de NAC isolada. O estudo de Yonemura22 incluiu somente pacientes com câncer gástrico em estágio IV, e Nio24 usou design de randomização com consentimento (os grupos foram decididos pelos pacientes). Isso resultou em dados de base que não foram bem balanceados, o que pode contar para subestimar o efeito de NAC.</p>

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	de NAC nos resultados de sobrevida de câncer gástrico operável.				sobrevida em 5 anos e morbidade e mortalidade pós-operatória.		
<i>Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer (review)</i> , 2015.	<p>Revisão sistemática.</p> <p>Período da busca: até novembro de 2014. Bases consultadas: UGPD, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CNKI.</p> <p>Critérios de elegibilidade: estudos com design de grupos em paralelo, randomizados, comparando o uso de drenagem e o não uso dela pós-gastrectomia para câncer gástrico, independentemente da língua, <i>status</i> de publicação e tipo de drenagem.</p> <p>Objetivo: avaliar os benefícios e os prejuízos da drenagem abdominal de rotina pós-gastrectomia por câncer gástrico.</p>	<p>Número de estudos incluídos: 4 ECRs.</p> <p>Número de participantes: 438.</p>	Pacientes que sofreram gastrectomia por câncer gástrico (independentemente se ela foi total, subtotal, radical ou paliativa) sem considerar a extensão da dissecação de linfonodos.	<p>Intervenção: drenagem abdominal pós-gastrectomia por câncer gástrico (dreno era removido quando o volume total de saída era < 50-100 mL em 24h).</p> <p>Controle: sem drenagem abdominal pós-gastrectomia por câncer gástrico.</p>	<p>Primários: mortalidade em 30 dias; reoperações; complicações pós-operatórias (pneumonia, infecção na ferida operatória, abscesso intra-abdominal, vazamento de anastomose, complicações relacionadas à drenagem).</p> <p>Secundários: tempo de operação, tempo de internação hospitalar no pós-operatório, iniciação de dieta leve.</p>	<p>Não houve evidência de diferença de mortalidade entre os dois grupos (RR: 1,73, IC95%: 0,38-7,84); reoperações (RR: 2,49, IC95%: 0,71-8,74); complicações pós-operatórias (pneumonia – RR: 1,18, IC95%: 0,55-2,54; infecção na ferida operatória – RR: 1,23, IC95%: 0,47-3,23; abscesso intra-abdominal – RR: 1,27, IC95%: 0,29-5,51; vazamento de anastomoses – RR: 0,93, IC95%: 0,06-14,47); ou iniciação de dieta leve (MD: 0,15 dia, IC95%: -0,07-0,37). No entanto, a adição de drenagem prolongou o tempo de operação (MD: 9,07 min, IC95%: 2,56-15,57) e o tempo de internação pós-operatória (MD: 0,69 dia, IC95%: 0,18-1,21) e levou a complicações relacionadas à drenagem.</p>	No geral, a qualidade da evidência de acordo com GRADE foi muito baixa para mortes e reoperações, e baixa para complicações pós-operatórias, tempo de operação e tempo de internação pós-operatória. Essa revisão incluiu apenas 4 ECRs e nem todos os estudos incluídos reportaram como os desfechos foram avaliados. Além disso, a qualidade foi limitada principalmente devido aos dados insuficientes. Os estudos incluídos não reportaram claramente os métodos e o tempo de randomização e o cegamento da alocação. Três estudos eram da Ásia e 1 da América do Sul, o que poderia levar a viés de publicação.
<i>Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer</i> , 2015.	<p>Meta-análise.</p> <p>Período da busca: até janeiro de 2015.</p> <p>Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, NIHR Prospero Register, MEDION, Aggressive Research Intelligence Facility (ARIF), ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials MetaRegister, WHO ICTRP. Bibliografias dos estudos.</p> <p>Critérios de elegibilidade: estudos com pelo menos 10 participantes com carcinoma</p>	<p>Número de estudos incluídos: 66.</p> <p>Número de participantes: 7.747.</p>	Pacientes com adenocarcinoma gástrico submetidos a estadiamento locoregional pré-operatório (T e N) via ultrassonografia endoscópica, e avaliação patológica do espécime cirúrgico, incluindo pacientes com câncer gástrico inicial e câncer gástrico		<p>Primários: fornecer uma revisão compreensiva e uma análise quantitativa dos dados publicados sobre a capacidade de a ultrassonografia endoscópica definir a disseminação de doença locoregional (tamanho do tumor primário e <i>status</i> linfonodal regional) no pré-operatório de pacientes com carcinoma gástrico primário.</p>	<p>Para o tumor primário (estádio T), os resultados foram estratificados de acordo com a profundidade da invasão da parede gástrica. Meta-análise de 50 estudos (4.397 participantes) mostrou que a sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia endoscópica para discriminar carcinomas gástricos T1-T2 (superficiais) <i>versus</i> T3-T4 (avançados) foi de 0,86 (IC95%: 0,81-0,90) e 0,90 (IC95%: 0,87-0,93), respectivamente. Meta-análise de 46 estudos (2.742 participantes) mostrou que para a capacidade diagnóstica da ultrassonografia endoscópica de distinguir tumores T1 (câncer gástrico inicial) <i>versus</i> T2 (câncer gástrico já com infiltração muscular), a sensibilidade e a especificidade foram de 0,85 (IC95%: 0,78-0,91) e 0,90 (IC95%: 0,85-0,93), respectivamente. A capacidade de distinguir entre cânceres T1a (mucosa) <i>versus</i> T1b (submucosa), a meta-análise de 20 estudos (3.321 participantes)</p>	A heterogeneidade dos resultados entre os estudos (a maioria de design retrospectivo) pode levantar dúvidas acerca da confiabilidade e reprodutibilidade da ultrassonografia endoscópica no estadiamento locoregional de carcinoma gástrico.

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>gástrico primário, confirmado histologicamente, comparando ultrassonografia endoscópica com a avaliação histopatológica em termos do tumor primário (estádio T) e linfonodos regionais (estádio N).</p> <p>Objetivo: avaliar a acurácia da ultrassonografia endoscópica no estadiamento locorregional pré-operatório da doença [profundidade do tumor (T) e acometimento de linfonodos regionais (N)] em pessoas com carcinoma gástrico primário.</p>		<p>avançado. Não houve restrições quanto a idade, sexo ou outra categoria.</p>		<p>Secundários: fornecer as ferramentas para calcular a precisão dos diagnósticos por ultrassonografia endoscópica baseada em informações pré-teste, como a prevalência de estágio T e N (nomogramas de Bayes). Verificar se a ultrassonografia endoscópica tem um desempenho diferente em diferentes subgrupos de pacientes identificados pelos seguintes parâmetros: data da publicação, país, características técnicas da ultrassonografia endoscópica (diâmetro radial <i>versus</i> linear, frequência do ultrassom), definição do estado do alvo (para estágio N: morfologia do linfonodo <i>versus</i> tamanho), região do tumor gástrico e prevalência (qualquer região <i>versus</i> região da cárdia).</p>	<p>mostrou sensibilidade e especificidade de 0,87 (IC95% : 0,81-0,92) e 0,75 (IC95% : 0,62-0,84), respectivamente. Para o envolvimento metastático de linfonodos (estádio N), a meta-análise de 44 estudos (3.573 participantes) mostrou sensibilidade e especificidade de 0,83 (IC95% : 0,79-0,87) e 0,67 (IC95% : 0,61-0,72), respectivamente.</p>	

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer (Review)</i> , 2016.	<p>Meta-análise de ECRs.</p> <p>Período da busca: até setembro de 2015.</p> <p>Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, ClinicalTrials.gov e WHO Clinical Trials Registry Platform. Referências dos estudos incluídos.</p> <p>Critérios de elegibilidade: ECRs; foram incluídos estudos com texto completo, estudos publicados somente como resumo e estudos não publicados. Foram incluídos estudos em que resultados separados para pacientes submetidos a gastrectomia por adenocarcinoma gástrico estavam disponíveis, mesmo que alguns dos participantes fossem submetidos a gastrectomia por outras causas, incluindo linfomas.</p> <p>Objetivo: avaliar os benefícios e prejuízos de gastrectomia por laparoscopia ou gastrectomia assistida por laparoscopia <i>versus</i> gastrectomia aberta em pacientes com câncer gástrico. Especificamente, os efeitos por grupos de pacientes (estágio do câncer, risco anestésico, índice de massa corporal) e por métodos de intervenção (método de anastomose, tipo de gastrectomia e laparoscopia ou gastrectomia assistida por laparoscopia).</p>	<p>Número de estudos incluídos: 13.</p> <p>Número de participantes: 2.528.</p>	<p>Adultos submetidos a gastrectomia devido a adenocarcinoma gástrico.</p>	<p>Intervenção: gastrectomia por laparoscopia ou gastrectomia assistida por laparoscopia.</p> <p>Controle: gastrectomia aberta.</p> <p>Tempo de seguimento pós-tratamento: 30 dias a 60 meses.</p>	<p>Primários: mortalidade em curto prazo (no hospital ou em até 3 meses) e em longo prazo (no tempo máximo de seguimento); eventos adversos graves em até 3 meses (grade III ou mais; ICH-GCP); qualidade de vida em curto prazo (4 semanas a 3 meses) e em médio prazo (mais de 3 meses a 1 ano).</p> <p>Secundários: recorrência em curto prazo (em até 6 meses) e em longo prazo (no tempo máximo de seguimento); eventos adversos em até 3 meses (independentemente da gravidade); transfusão sanguínea no perioperatório (durante a cirurgia e em até 1 semana após (proporção de pacientes e quantidade de sangue transfundido); sinais precoces de recuperação pós-operatória [tempo de internação, tempo para voltar às condições pré-operatórias (sem necessidade de cuidados de suporte), tempo para voltar ao trabalho]; margens de ressecção positivas à histopatologia após a</p>	<p>Mortalidade em curto prazo – RR: 1,60, IC95%: 0,50-5,10, I² = 0% (11 estudos, 2.335 participantes); mortalidade em longo prazo – HR: 0,94, IC95%: 0,70-1,25, I² = 0% (3 estudos, 195 participantes). Eventos adversos graves – RR: 0,60, IC95%: 0,27-1,34, I² = 0% (8 estudos, 432 participantes).</p> <p>Recorrência em longo prazo – HR: 0,95, IC95%: 0,70-1,30 (4 estudos, 162 participantes). Eventos adversos (independentemente da gravidade) – RR: 0,78, IC95%: 0,60-1,01, I² = 38% (11 estudos, 2.490 participantes). Quantidade de sangue transfundido no perioperatório – SMD: 0,05, IC95%: 0,27-0,38, I² = 0% (2 estudos, 143 participantes). Tempo de internação – MD: -1,82, IC95%: -3,72-0,07, I² = 83% (6 estudos, 319 participantes). Número de linfonodos retirados – MD: -0,63, IC95%: -1,51-0,25, I² = 40% (9 estudos, 472 participantes). Em nenhum grupo houve eventos de recorrência em curto prazo (3 estudos, 103 participantes), proporção requerendo transfusão sanguínea (2 estudos, 66 participantes) e proporção com margens de ressecção positivas/ressecção incompleta do câncer (1 estudo, 14 participantes). Nenhum estudo apresentou dados sobre qualidade de vida, tempo para voltar às condições pré-operatórias sem necessidade de cuidados de suporte e tempo para voltar ao trabalho. Não houve alteração na interpretação dos resultados em nenhum subgrupo.</p>	<p>Todos os estudos com risco de viés incerto ou elevado. Um estudo (com 53 participantes) não contribuiu com nenhum dado para a revisão, e 213 participantes foram excluídos dos demais estudos após a randomização, totalizando 2.528 participantes randomizados para análise. Intervalos de confiança largos. A qualidade da evidência foi muito baixa para todos os desfechos, exceto para mortalidade em curto prazo, que foi baixa; houve muita incerteza, apesar dos resultados. Houve significativa heterogeneidade entre alguns estudos.</p>

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
					cirurgia; número de linfonodos retirados durante a cirurgia.		
<i>Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer (Review)</i> , 2016.	<p>Meta-análise de ECRs.</p> <p>Período da busca: até dezembro de 2015.</p> <p>Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ClinicalTrials.gov. Referências dos estudos incluídos e contato com especialistas para identificar também estudos não publicados. Resumos até 2014 da American Digestive Disease Week publicados na United European Gastroenterology Week e <i>proceedings</i> da ASCO e do European Cancer Congress (ESMO-ECCO).</p> <p>Critérios de elegibilidade: ECRs de adultos com adenocarcinoma do estômago/junção gastroesofágica avançado. Estudos de participantes com adenocarcinoma esofágico também foram incluídos. Os estudos incluídos deveriam</p>	<p>Número de estudos incluídos: 11;</p> <p>Número de participantes: 4014.</p>	<p>Adultos (18 anos ou mais) com adenocarcinoma do estômago/junção gastroesofágica localmente avançado e não ressecável (M0) ou metastático (M1), confirmado histologicamente. Foram considerados, também, pacientes com adenocarcinoma de esôfago, desde que esse tipo de câncer também tipicamente se desenvolvesse de forma adjacente ao estômago.</p>	<p>Intervenção: terapia-alvo molecular (agentes anti-EGFR e anti-VEGF) + quimioterapia dita convencional; terapia alvo molecular isolada.</p> <p>Controle: quimioterapia dita convencional; observação.</p> <p>Tempo de seguimento: 5,3 a 28,5 meses.</p>	<p>Primários: SG e SLP.</p> <p>Secundários: qualidade de vida; taxa de resposta; eventos adversos.</p>	<p>SG: terapia-alvo parece ter efeito pequeno sobre a mortalidade quando comparada à quimioterapia dita onvencional isolada (HR: 0,92, IC95%: 0,80-1,05, I² = 61%, P = 0,005, 10 estudos, 3.843 participantes). SLP: terapia-alvo também parece ter efeito pequeno, comparada à quimioterapia isolada (HR: 0,90, IC95%: 0,78-1,04, I² = 64%, P = 0,002, 11 estudos, 4.014 participantes). Qualidade de vida (melhora na escala EORTC QOL30 global health status): mudanças maiores nos escores do grupo quimioterapia isolada (MD: 10 ± 33,9 SD) do que no grupo de terapia-alvo + quimioterapia (MD: 0,0 ± 28,1 SD) (1 estudo, 53 participantes, IC largo). Taxa de resposta: terapia-alvo pareceu aumentar a resposta do tumor (OR: 1,24, IC95%: 1,00-1,55, I² = 52%, P = 0,02, 11 estudos, 3.723 participantes, evidência de baixa qualidade). A adição de terapia-alvo à quimioterapia pareceu aumentar o risco de eventos adversos (OR: 2,23, IC95%: 1,27-3,92, I² = 0%, P = 0,60, 5 estudos, 2.290 participantes, evidência de qualidade moderada) e eventos adversos graves (OR: 1,19, IC95%: 1,03-1,37, I² = 0%, 8 estudos, 3.800 participantes) comparado à quimioterapia isolada. Não foram encontradas evidências nas análises de subgrupos de que os desfechos de sobrevida diferiram de acordo com o agente molecular da terapia-alvo (EGFR ou VEGF) ou tipo de tumor.</p>	<p>Seis estudos com alto risco de viés, não cegados. A principal limitação da evidência para desfechos de sobrevida foi a inconsistência do efeito entre os estudos, o que não pôde ser relacionado aos subgrupos em termos do tipo de terapia ou tipo de tumor. A evidência é de baixa qualidade para desfechos de sobrevida, principalmente devido ao design dos estudos e inconsistências entre os resultados dos estudos individuais. Com relação à inconsistência, o tamanho e direção do efeito varia entre os estudos, havendo heterogeneidade significativa entre eles. Com relação à imprecisão, o IC do efeito inclui tanto benefício quanto pequeno ou nenhum efeito em relação à terapia-alvo molecular. Não foi possível explicar a variação de efeito entre os estudos pela presença ou ausência de</p>

Título/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
	<p>avaliar os efeitos de agentes-alvo moleculares no prognóstico dos pacientes. Foram incluídos estudos com texto completo, estudos publicados na forma de resumo e também não publicados.</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de terapia-alvo molecular isolada ou em combinação com quimioterapia dita convencional em pessoas com câncer gástrico avançado.</p>						<p>biomarcadores prognósticos ou tipo de agente da terapia-alvo molecular.</p>