

ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR DO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Current status of the multidisciplinary treatment of gastric adenocarcinoma

Marcelo Garcia TONETO¹, Luciana VIOLA¹

Como citar este artigo: Toneto MG, Viola L. Estado atual do tratamento multidisciplinar do adenocarcinoma gástrico. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):e1373. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1373

Trabalho realizado na ¹Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil

DESCRIPTORIOS - Câncer de estômago. Tratamento. Quimioterapia. Radioterapia

Correspondência:
Marcelo Garcia Toneto
E-mail: mtoneto@terra.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 01/02/2018
Aceito para publicação: 22/03/2018

HEADINGS - Stomach neoplasms. Treatment. Chemotherapy. Radiotherapy.

RESUMO - Introdução: A complexidade do manejo do câncer gástrico torna necessária a avaliação multidisciplinar dos pacientes com esse tumor. Diversas alternativas de tratamento têm sido empregadas, associadas com a ressecção cirúrgica. **Objetivo:** Analisar as alternativas disponíveis para o tratamento do adenocarcinoma gástrico. **Método:** Foi realizada revisão de artigos selecionados sobre tratamento multidisciplinar do adenocarcinoma gástrico nas bases de dados Pubmed e Medline entre 2000 e 2017. Os seguintes descritores foram relacionados: câncer de estômago, tratamento, quimioterapia e radioterapia. **Resultados:** Existem várias alternativas válidas, com bons resultados para o tratamento do câncer gástrico: adjuvância com químico e radioterapia ou quimioterapia isolada; quimioterapia perioperatória; e químico e radioterapia após neoadjuvância com quimioterapia isolada. **Conclusão:** As evidências sugerem que o tratamento combinado é superior ao da cirurgia isolada. Entretanto, o esquema ideal de tratamento ainda não está estabelecido e depende de uma série de fatores, principalmente o tipo de ressecção cirúrgica empregada. Portanto, a decisão terapêutica deve ser tomada por equipe multidisciplinar, avaliando características pessoais do paciente, biologia do tumor, possibilidade de doença residual, riscos e a capacidade do paciente de tolerar tratamentos não

ABSTRACT - Background: The complexity of the management of gastric cancer requires a multidisciplinary evaluation of patients with this tumor. Several treatments have been employed, associated to the surgical resection. **Objective:** To review the available therapeutic alternatives for the treatment of gastric adenocarcinoma. **Methods:** A review of selected articles on multidisciplinary treatment of gastric adenocarcinoma in the Pubmed and Medline databases between 2000 and 2017 was carried out. The following headings were related: stomach cancer, treatment, chemotherapy and radiotherapy. **Results:** There are several valid alternatives, with good results for the treatment of gastric cancer: chemoradiotherapy or chemotherapy in the adjuvant scenario; perioperative chemotherapy; and chemoradiotherapy after neoadjuvance with isolated chemotherapy. **Conclusion:** Current evidences suggest that combined multidisciplinary treatment is superior to surgery alone. However, the optimal treatment regimen is not yet established, and depends on a number of factors, especially the type of surgical resection employed. Therefore, the therapeutic decision should be made by a multidisciplinary team, assessing patient's personal characteristics, biology of the tumor, residual disease, risks and side effects.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 20.000 novos casos de câncer gástrico foram diagnosticados no Brasil no ano de 2016¹⁰. Devido à agressividade dessa doença, espera-se que menos de 20% desses pacientes estejam vivos ao final de cinco anos, confirmando que esta enfermidade permanece como um grave problema de saúde pública no país¹⁶. A ressecção cirúrgica completa do tumor ainda continua como a única possibilidade terapêutica capaz de proporcionar chance de cura para os pacientes diagnosticados com adenocarcinoma gástrico²⁵. Entretanto, a maioria já se apresenta com doença avançada no momento do diagnóstico, proporcionando taxas de sobrevida muito baixas no mundo ocidental. Com exceção dos poucos pacientes com tumores precoces, onde os resultados do tratamento cirúrgico ou endoscópico isolados são encorajadores¹⁷, a associação de outras formas de tratamento com a intenção de erradicar potenciais micrometástases tem o objetivo de melhorar o prognóstico dessa enfermidade. Todavia, permanecem controvérsias sobre o melhor momento para instituição do tratamento, quais os quimioterápicos a serem escolhidos, o emprego da radioterapia, e a seleção ideal dos pacientes³⁰.

A evolução da complexidade do manejo atual do câncer de estômago torna necessário o envolvimento de uma equipe multidisciplinar para o seu tratamento. Alternativas que são tradicionalmente definidas pelo cirurgião, como a extensão da ressecção cirúrgica e tipo de linfadenectomia realizada, vão impactar na opção do tratamento complementar oferecido pelo oncologista, tornando o entrosamento entre esses especialistas fundamental para adequar as melhores escolhas terapêuticas,

individualizando as necessidades dos pacientes.

O objetivo desta revisão é, a partir da análise de trabalhos baseados em evidências, avaliar as alternativas atuais de tratamento complementar empregadas no adenocarcinoma gástrico.

MÉTODO

Foi realizada revisão de artigos pertinentes nas bases de dados Pubmed e Medline entre 2000 e 2017 correlacionando os descritores: câncer de estômago, tratamento, quimioterapia e radioterapia. A partir dos trabalhos selecionados foram aplicados os filtros: trabalhos prospectivos randomizados, humanos e língua inglesa.

RESULTADOS

Justificativa para o tratamento multidisciplinar

A sobrevida dos pacientes com câncer gástrico apresentou gradual evolução nas últimas décadas devido aos avanços nas técnicas cirúrgicas e à diminuição das complicações pós-operatórias. O aperfeiçoamento nos cuidados anestésicos e nas unidades de terapia intensiva proporcionou oportunidade aos cirurgiões aumentarem, com segurança, a radicalidade do procedimento. Houve também progresso no entendimento do padrão de recorrência do tumor⁵ que ainda ocorre em mais da metade dos pacientes. A compreensão desse processo reforça o conceito do câncer gástrico como apresentação local de uma afecção sistêmica, que já apresenta doença oculta metastática no momento do diagnóstico.

A partir do elevado número de recorrências foram iniciadas tentativas para complementar o tratamento cirúrgico com químico e/ou radioterapia. A constante evolução dos quimioterápicos associada aos avanços na compreensão da biologia tumoral e dos diferentes subtipos de apresentação do câncer gástrico poderão proporcionar uma evolução nas alternativas terapêuticas, melhorando a efetividade e diminuindo a toxicidade associada ao tratamento. Existem evidências suficientes atualmente para indicar tratamento quimioterápico em praticamente todos os cenários de apresentação do câncer gástrico avançado. Aparentemente apenas lesões precoces, sem evidência de metástases linfonodais, poderiam ser tratadas apenas com a ressecção do tumor.

É importante que, antes da decisão terapêutica ser definida, seja realizado estadiamento rigoroso da doença²⁷, pois a operação com intenção curativa não deve ser indicada na presença de doença metastática⁶.

A seguir serão apresentados, através de uma análise crítica, os principais estudos que avaliaram o tratamento multidisciplinar do adenocarcinoma gástrico.

Adjuvância com químico e radioterapia

A baixa sobrevida do adenocarcinoma gástrico ocasionada pelas elevadas taxas de recidiva local após o tratamento cirúrgico, foram inicialmente tratadas com radioterapia isolada, entretanto os resultados foram desalentadores⁷. Apesar do potencial benefício do tratamento adjuvante no câncer gástrico¹¹, a quimioterapia isolada não era considerada como benéfica nos pacientes operados⁸. Até então, o carcinoma do estômago era considerado um tumor pouco responsivo à quimioterapia. O primeiro estudo (INT0116/SWOG9008)¹⁸ que demonstrou o benefício do tratamento combinado foi publicado em 2001 comparando os resultados da quimioterapia associada com à radioterapia (45 Gy) empregadas de forma adjuvante à ressecção cirúrgica em pacientes em estágio IB a IV sem metástases a distância. A sobrevida média no grupo da operação isolada foi de 27 meses contra 36 meses no grupo do tratamento multidisciplinar ($p=0,005$). A análise da sobrevida livre de doença (31% vs. 48%)

e da sobrevida global (41% vs. 50%) aos três anos, claramente favoreceu os pacientes com tratamento adjuvante. Análise do local da recidiva demonstrou que o número de recorrências locais foi menor no grupo submetido ao tratamento com quimiorradioterapia quando comparado ao grupo da operação isolada (19% X 29%). A grande controvérsia desse estudo é que, apesar do protocolo recomendar linfadenectomia D2, 90% dos pacientes foram operados com operação insuficiente para os padrões atuais, sendo que em cerca da metade dos doentes a linfadenectomia foi do tipo D0. Embora na análise dos subgrupos desse estudo a extensão da linfadenectomia não tenha apresentado correlação com a sobrevida, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com linfadenectomia D2 ($n=54$), análises detalhadas posteriores mostraram que a operação inadequada pode ter afetado negativamente a sobrevivência⁹. Inclusive, quando comparado o grupo submetido a quimiorradioterapia desse estudo, com um de pacientes similar, com os mesmos fatores prognósticos operados com linfadenectomia D2 no Japão, a sobrevida em cinco anos do estudo japonês é significativamente superior²³ sugerindo que linfadenectomia bem realizada pode produzir os mesmos resultados da adjuvância. Outra desvantagem dessa forma de tratamento é a toxicidade não desprezível da associação da quimioterapia com radioterapia no pós-operatório de uma gastrectomia¹³. Trinta e seis por cento dos doentes no grupo tratado foram incapazes de completar o tratamento do protocolo por causa da toxicidade.

Apesar da controvérsia da linfadenectomia inadequada, os benefícios na sobrevida foram estatisticamente significativos e comprovados no seguimento após 10 anos de acompanhamento²⁶. Portanto, a dúvida se o controle locoregional pode ser melhorado com a radioterapia em pacientes com ressecção linfonodal bem realizada, não foi dirimida com esse estudo. Contudo, parece claro que, nos pacientes que por algum motivo são operados sem linfadenectomia adequada, existe benefício significativo do tratamento adjuvante com quimiorradioterapia adjuvante.

Quimioterapia perioperatória

A possibilidade de poupar os efeitos colaterais da radioterapia após procedimento cirúrgico extenso torna atrativa a ideia da quimioterapia administrada no período pré-operatório. Dentre as vantagens teóricas dessa conduta podem ser enumerados: 1) melhor liberação da droga no tumor e tecidos vizinhos através da circulação sanguínea e linfática intacta; 2) possibilidade de haver redução nas dimensões do tumor, permitindo o aumento da taxa de ressecção completa R0, tornando tumores irressecáveis em ressecáveis; 3) tratamento precoce das micrometástases, prevenindo o surgimento de clones quimiorresistentes; 4) diminuição da contaminação da cavidade peritoneal por um possível efeito de "esterilização tumoral" das células neoplásicas; 5) possibilidade de teste terapêutico "in vivo" da medicação aplicada, permitindo ajuste do tratamento pós-operatório de acordo com a resposta individual. Como fatores inconvenientes para o tratamento neoadjuvante devem ser lembradas a possibilidade da ausência de resposta à quimioterapia, o atraso na operação e o aumento das complicações devido à toxicidade do tratamento.

O primeiro estudo bem sucedido avaliando a quimioterapia peri-operatória ficou conhecido como o "MAGIC trial"³ que randomizou pacientes para o tratamento cirúrgico isolado ($n=253$) ou para quimioterapia perioperatória ($n=250$). Setenta e quatro por cento dos tumores eram localizados no estômago, 14% do terço distal do esôfago, e 11% classificados como de transição esofagogástrica. O estágio do tumor deveria ser T2 ou superior. A quimioterapia consistiu de três ciclos pré-operatórios com o emprego das drogas epirrubicina, cisplatina e 5-fluoracil intravenosos, seguidos pela operação e após, mais três ciclos com as mesmas medicações. O temor em relação ao aumento das complicações pós-operatórias não foi comprovado nesse estudo, já que a morbidade (46% vs.

45%) e a mortalidade (5,6% vs. 5,9%) foram semelhantes. Na avaliação anatomopatológica, houve diminuição no tamanho dos tumores (3 cm vs. 5 cm, $p < 0,001$), maior proporção de tumores em estágios iniciais (51,7% vs. 36,8%, $p = 0,002$) e N0 e N1 (84,4% vs. 70,5%, $p = 0,01$) no grupo submetido à quimioterapia pré-operatória, consistente com redução tumoral causada pela quimioterapia. A sobrevida em cinco anos foi 36% no grupo da quimioterapia e 23% no grupo da operação isolada. Esse estudo demonstrou que, apesar da ausência da radioterapia, houve redução clinicamente significativa na recidiva tumoral e na mortalidade, apresentando-se como alternativa viável para o tratamento do câncer gástrico. Deve-se registrar que dos 250 pacientes arrolados para o tratamento combinado, 215 (86%) completaram os três ciclos de quimioterapia pré-operatória e, apenas 104 (41,6%) conseguiram terminar todo o tratamento pré-estabelecido com os três ciclos de quimioterapia pós-operatória. Neutropenia foi a toxicidade mais significativa ocorrendo em 23% dos pacientes. Menos de 12% apresentaram toxicidade graus 3 ou 4. Devido à inconveniência da infusão contínua do fluorouracil, um regime de epirubicina, oxaliplatina, e capecitabina foi comparada com a ECF demonstrando que a taxa de sobrevida global foi semelhante nos dois grupos (11,2 vs. 9,9 meses)⁴. Apesar dos resultados promissores, as principais limitações desse estudo novamente dizem respeito à extensão da linfadenectomia, inadequada em cerca de 40% dos pacientes, da inclusão de grande número de tumores do esôfago distal e da transição gastroesofágica e do alto percentual de pacientes que não conseguiu completar a quimioterapia planejada inicialmente. A ausência de estadiamento pré-operatório padronizado também é criticada nesse estudo.

Recente ensaio de fase III randomizado, realizado em 28 centros na França também mostrou resultados positivos semelhantes, com taxas de sobrevida em cinco anos favoráveis ao grupo com quimioterapia peri-operatória (38% vs. 24%)²⁹. Importante ressaltar que a maioria dos pacientes nesse estudo apresentava tumores localizados no esôfago distal ou na junção esofagogástrica (75%).

Em resumo, a superioridade da quimioterapia peri-operatória quando comparada com a operação isolada foi comprovada em estudos sólidos e com metodologia bem desenhada. Não existem diferenças no tempo de internação, nas taxas de complicações e na mortalidade operatória, e parece haver melhora na avaliação histopatológica dos tumores¹⁵. Dentre os diversos estudos de quimioterapia perioperatória em andamento, aguarda-se os resultados do FLOT4 trial, o qual confronta o esquema ECF com o uso de docetaxel com 5-Fu e oxaliplatina. Os resultados preliminares mostraram taxa de resposta patológica completa do tumor de 16%, com tolerabilidade aceitável das reações adversas¹. Grande expectativa sobre os resultados em termos de sobrevida são gerados sobre esse estudo pela boa tolerabilidade do tratamento pelos pacientes.

Tratamento combinado nos pacientes com linfadenectomia D2

Diferenças significativas na sobrevida dos doentes tratados por adenocarcinoma gástrico são notadas quando os resultados do tratamento no Japão são comparados com os do ocidente. Apesar das hipóteses de diferenças na biologia tumoral, não existem evidências que sustentem essa afirmação¹⁹. Até o início dos anos 2000, o tratamento padrão no Japão era baseado apenas na gastrectomia com linfadenectomia D2, e os resultados eram muito superiores a qualquer tipo de tratamento combinado no resto do mundo. Após estudos de fase II mostrarem taxas de resposta superiores a 40% com o emprego da droga S-1, foi iniciado um estudo de quimioterapia adjuvante²². A proposta era avaliar o uso do quimioterápico, iniciado seis semanas após a gastrectomia com linfadenectomia D2 e administrado por um ano. Após o recrutamento e a randomização de 1509 pacientes em estágios II e III, a primeira análise interina demonstrou resultados significativamente melhores nos pacientes tratados com quimioterapia (sobrevida

aos três anos: 80% vs. 70%, $p = 0,003$), e o estudo teve que ser interrompido. A análise subsequente dos dados aos cinco anos confirmou aumento de 33% na sobrevida para os pacientes que receberam tratamento, com sobrevida global de 71,7% vs. 61,1%²⁴. Chama à atenção nesse estudo a qualidade do procedimento cirúrgico, já que mais de 99,8% dos pacientes realizaram linfadenectomia adequada.

Esses dados orientam as diretrizes atuais no Japão que recomendam a quimioterapia adjuvante como tratamento padrão para os pacientes em estágio II-III, durante o primeiro ano após ressecção R0 com linfadenectomia D2¹². Infelizmente, o medicamento empregado nesse estudo demonstrou comportamento cinético diferente em caucasianos, afetando a tolerância e eficácia desse fármaco na população ocidental.

Outro estudo recente foi o CLASSIC² realizado na Ásia (Coreia, China e Taiwan) no qual foi empregado esquema associando capecitabina e oxaliplatina, por oito ciclos em 1035 pacientes após gastrectomia com linfadenectomia D2 para pacientes com tumores localmente avançados. Após seguimento médio de 34,4 meses, a sobrevida livre de doença em três anos para o grupo tratado foi significativamente maior (74% vs. 60%; $p < 0,0001$). Efeitos adversos graus 3 ou 4 ocorreram em aproximadamente metade dos pacientes com toxicidade grave relatada em 7% deles, consistente com os perfis conhecidos de segurança do esquema quimioterápico. A publicação dos dados definitivos do estudo mostrou que a sobrevida em cinco anos do grupo tratado com quimioterapia foi de 78% contra 69%, com redução do risco de morte relacionado ao tumor de 31%²⁰.

Baseado nos resultados desses dois estudos é fortemente sugerido que o tratamento adjuvante após ressecções com linfadenectomia D2 tragam benefícios clínicos para os pacientes com adenocarcinoma gástrico ressecável. O argumento de que excelente operação anula os benefícios da quimioterapia praticamente se encerra com esses resultados. Reforçando essa sugestão, metanálise realizada com expressivo número de pacientes (3838) demonstrou vantagem absoluta de 5,8% na sobrevida em cinco anos (49,6 vs. 55,3%) e de 7,4% em 10 anos (37,5 vs. 44,9%) em doentes tratados com quimioterapia adjuvante após a gastrectomia²¹.

A associação de radioterapia aumenta o benefício dos doentes submetidos à linfadenectomia D2?

Para comparar o resultado da adjuvância com quimioterapia isolada com a quimioterapia associada à radioterapia, em pacientes submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2, foi realizado o estudo ARTIST¹⁴. O grupo submetido à quimioterapia isolada recebeu seis ciclos de cisplatina e capecitabina. O outro braço do estudo recebeu dois ciclos das mesmas medicações seguida por quimiorradioterapia (radioterapia 45 Gy, associada à capecitabina 825 mg/m² duas vezes por dia) e mais dois ciclos de quimioterapia. A sobrevida livre de doença em ambos os grupos foi equivalente, questionando o benefício da radioterapia em pacientes com ressecção D2 completa. Os autores realizaram análise independente do subgrupo de pacientes com linfonodos comprometidos. Esse subgrupo apresentou aumento significativo na sobrevida livre de doença aos três anos dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia (77,5% vs. 72,3%). O ponto fraco desse estudo foi o bom resultado, devido ao fato de aproximadamente 60% dos pacientes serem estágios II e IIIA, portanto com prognóstico melhor do que pacientes em estágios mais avançados. Outra contribuição importante foi o desenho de um novo estudo prospectivo randomizado (ARTIST-II) para comparar os resultados da quimioterapia com a quimiorradioterapia apenas em pacientes com linfonodos comprometidos.

Está em avaliação inicial na Europa o estudo CRITICS²⁸ comparando três ciclos de quimioterapia com epirubicina, cisplatina e capecitabina, seguidos da operação. Após a ressecção, os pacientes são randomizados para receberem mais três ciclos das mesmas medicações ou receberem 45 Gy de radioterapia

combinada com capecitabina e cisplatina. Foram incluídos pacientes em estágios IB a IVA, baseados na ecoendoscopia e tomografia computadorizada. A linfadenectomia foi D2 em 37% dos pacientes. Não houve diferença na sobrevida dos pacientes com ou sem a radioterapia e na sobrevida em cinco anos.

A análise desses dados, originados em trabalhos bem conduzidos, sugere que a radioterapia pós-operatória não acrescenta melhoras na sobrevida dos pacientes com linfonodos negativos, quando a ressecção cirúrgica for bem realizada. Aguardam-se os resultados do ARTIST-II para definição de seu potencial benefício em pacientes com comprometimento linfonodal, devendo-se atualmente restringir seu uso aos pacientes que forem submetidos à linfadenectomia inadequada.

CONCLUSÃO

O adenocarcinoma gástrico localmente avançado ainda permanece como doença de difícil tratamento. A realização de ressecção gástrica com margens livres e linfadenectomia adequada permanece como a maior chance de cura para os pacientes. Entretanto, com exceção dos com tumores gástricos precoces e com baixo risco de metástases linfonodais, as evidências demonstram que o aumento das taxas de sobrevida não é possível com apenas uma modalidade de tratamento. A associação de químico e radioterapia aumenta a sobrevida nos pacientes operados, principalmente naqueles em que não foi realizada dissecação linfonodal adequada. A quimioterapia perioperatória não aumenta as taxas de complicações cirúrgicas, pode aumentar a proporção de doentes ressecados e aumentar a sobrevida. A quimioterapia isolada melhora a sobrevida dos pacientes que foram submetidos à linfadenectomia D2. Pesquisas recentes têm mostrado a melhoria do tratamento com agentes quimioterápicos efetivos e de melhor tolerabilidade e o aperfeiçoamento dos regimes de radioterapia. Espera-se para um futuro próximo melhor compreensão das bases moleculares do câncer de estômago que viabilizem a incorporação de novos alvos terapêuticos. Os promissores avanços da imunoterapia já demonstrados em outros tumores devem ser introduzidos e podem agregar benefícios no futuro do tratamento dessa doença. A decisão do tratamento deve ser tomada por equipe multidisciplinar, avaliando características pessoais do paciente, agressividade do tumor, possibilidade de doença residual, riscos cirúrgicos e a capacidade do paciente de tolerar tratamentos não isentos de efeitos colaterais. Contudo, ainda depende de um procedimento cirúrgico realizado adequadamente e com segurança.

REFERÊNCIAS

- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1697-1708.
- Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:315-21.
- 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;355:11-20.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
- D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004; 240(5):808-816.
- Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:309-318.
- Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343(8909):1309-12.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1441-7.
- Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278-86.
- Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde do Brasil. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2016. Capturado da Internet em 10/03/2017. Disponível em <http://www.inca.org.br>.
- Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002;168(11):597-608.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-23.
- Kundel Y, Purim O, Idelevich E, Lavrenkov K, Man S, Kovel S, et al. Postoperative chemoradiation for resected gastric cancer - is the Macdonald Regimen Tolerable? a retrospective multi-institutional study. *Radiation Oncology* 2011, 6:127-6
- Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):268-73.
- Li F, Zhu Y, Cao L, Zhai T, Lin. Meta-analyses of randomized trials assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl.7):Abstract 4042.
- Lourenço LG, Hamada GS. Gastric cancer in Brazil. *Gastric Cancer*. 2001;4: 103-105.
- Lucchese IC, Ferreira DK, Copetti FVS, Carvalho FG, Toneto MG. Câncer gástrico precoce: uma doença curável no Brasil. *Rev AMRIGS*. 2008;52:309-14.
- 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;345:725-30.
- McCulloch PG, Ochiai A, O'Dowd GM, Nash JR, Sasako M, Hirohashi S. Comparison of the molecular genetics of c-erb-B2 and p53 expression in stomach cancer in Britain and Japan. *Cancer* 1995;75:920-5.
- Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung JJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-96.
- Sakamoto J Paoletti X, on behalf of the Global Adv/Adj Stomach Tumor Research through International Collaboration (GASTRIC). Meta-analyses of randomized trials assessing the interest of postoperative adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:18S(abstr 4543).
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-1820.
- Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Surgical treatment of advanced gastric cancer: Japanese perspective. *Dig Surg* 2007;24:101-7.
- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4387-93.
- Schwarz RE. Current Status of Management of Malignant Disease: Current Management of Gastric Cancer *J Gastrointest Surg*. 2015;19:782-788.
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49.
- Verheij M, Jansen EM, Velde CV, Boot H, Cats A, Meijer J, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: first results from the CRITICS Study. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl) [abstract: 4000].
- 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: 1715-21.
- Zilberstein B, Malheiros C, Lourenço LG, Kassab P, Jacob CE, Weston AC, et al; Brazilian Association of Gastric Cancer. Brazilian consensus in gastric cancer: guidelines for gastric cancer in Brazil. *Arq Bras Cir Dig*. 2013 Jan-Mar;26(1):2-6.