



DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CÂNCER GÁSTRICO (PARTE 2): ATUALIZAÇÃO SOBRE O TRATAMENTO

Brazilian Gastric Cancer Association guidelines (Part 2): update on treatment

Leandro Cardoso **BARCHI**^{1,2}, Marcus Fernando Kodama Pertille **RAMOS**¹, André Roncon **DIAS**¹, Nora Manoukian **FORONES**³, Marineide Prudêncio de **CARVALHO**³, Osvaldo Antonio Prado **CASTRO**³, Paulo **KASSAB**³, Wilson Luiz da **COSTA-JÚNIOR**^{4,5}, Antônio Carlos **WESTON**⁶, Bruno **ZILBERSTEIN**^{1,2} e Membros do Consenso*

RESUMO - Racional: O II Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico da Associação Brasileira de Câncer Gástrico ABCG (Parte 1) foi recentemente publicado. Nesta ocasião inúmeros especialistas que atuam no tratamento desta doença expressaram suas opiniões diante declarações apresentadas. **Objetivo:** Apresentar as Diretrizes da ABCG (Parte 2) quanto às indicações de tratamento cirúrgico, técnicas operatórias, extensão de ressecção e terapia combinada. **Métodos:** Para formulação destas diretrizes os autores realizaram extensa e atual revisão referente a cada declaração presente no II Consenso, utilizando as bases Medline/PubMed, Cochrane Library e SciELO, inicialmente com os seguintes descritores: câncer gástrico, gastrectomia, linfadenectomia, terapia combinada. Ainda, cada declaração foi classificada de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação. **Resultados:** Das 43 declarações presentes neste estudo, 11 (25,6%) foram classificadas com nível de evidência A, 20 (46,5%) B e 12 (27,9%) C. Quanto ao grau de recomendação, 18 (41,9%) declarações obtiveram grau de recomendação 1, 14 (32,6%) 2a, 10 (23,3%) 2b e um (2,3%) 3. **Conclusão:** O complemento das diretrizes aqui presentes possibilita que cirurgiões e oncologistas que atuam no combate ao câncer gástrico possam oferecer o melhor tratamento possível, de acordo com as condições locais disponíveis.

DESCRITORES - Câncer gástrico. Guia de prática clínica. Gastrectomia. Linfadenectomia. Terapia combinada. Consenso.

Mensagem central

A segunda parte das Diretrizes da Associação Brasileira de Câncer Gástrico tem como propósito discutir atualidades sobre indicações de tratamento cirúrgico, técnicas operatórias, extensão de ressecção e terapia combinada. Esta parte finaliza as diretrizes proporcionando as orientações mais atuais para tratamento do câncer gástrico.

Perspectivas

A novas diretrizes da Associação Brasileira de Câncer Gástrico informam aos profissionais de saúde as melhores práticas atuais no manejo do câncer gástrico. Elas foram baseadas na opinião de diversos especialistas nacionais, embasados pela literatura, tornando suas recomendações prontamente aplicáveis na prática diária nacional.

ABSTRACT - Background: The II Brazilian Consensus on Gastric Cancer of the Brazilian Gastric Cancer Association BGCA (Part 1) was recently published. On this occasion, countless specialists working in the treatment of this disease expressed their opinion in the face of the statements presented. **Aim:** To present the BGCA Guidelines (Part 2) regarding indications for surgical treatment, operative techniques, extension of resection and multimodal treatment. **Methods:** To formulate these guidelines, the authors carried out an extensive and current review regarding each declaration present in the II Consensus, using the Medline/PubMed, Cochrane Library and SciELO databases initially with the following descriptors: gastric cancer, gastrectomy, lymphadenectomy, multimodal treatment. In addition, each statement was classified according to the level of evidence and degree of recommendation. **Results:** Of the 43 statements present in this study, 11 (25,6%) were classified with level of evidence A, 20 (46,5%) B and 12 (27,9%) C. Regarding the degree of recommendation, 18 (41,9%) statements obtained grade of recommendation 1, 14 (32,6%) 2a, 10 (23,3%) 2b and one (2,3%) 3. **Conclusion:** The guidelines complement of the guidelines presented here allows surgeons and oncologists who work to combat gastric cancer to offer the best possible treatment, according to the local conditions available.

HEADINGS: Gastric cancer. Practice guideline. Gastrectomy. Lymphadenectomy. Combined modality therapy. Consensus.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; ²Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil; ³Departamento de Cirurgia, Santa Casa de São Paulo, SP, Brasil; ⁴Departamento de Cirurgia Abdominal, AC Camargo Cancer Center, SP, Brasil; ⁵Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁶Departamento de Cirurgia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Como citar esse artigo: Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Forones NM, de-Carvalho MP, Castro OAP, Kassab P, da-Costa-Júnior WL, Weston AC, Zilberstein B e Membros do Consenso*. Diretrizes da Associação Brasileira de Câncer Gástrico (parte 2): atualização sobre o tratamento. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(1):e1563. DOI: /10.1590/0102-672020210001e1563

Correspondência:
Leandro Cardoso Barchi
E-mail: leandrobarchi@hotmail.com

Financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 06/07/2020
Aceito para publicação: 09/10/2020

INTRODUÇÃO

É inegável que o tratamento multimodal do câncer gástrico (CG) tem propiciado grandes avanços aos pacientes portadores desta doença em muitos aspectos, sejam eles acréscimo na sobrevida global, aumento na sobrevida livre de doença, melhora na qualidade de vida, entre outros. Entende-se por tratamento multimodal a associação do tratamento cirúrgico com outras modalidades de tratamento, por exemplo a quimioterapia (QT) neoadjuvante, perioperatória, adjuvante, a radioterapia (RT) e a imunoterapia. Mesmo com a evidente evolução em relação aos novos esquemas de tratamento, como drogas mais modernas, com melhor tolerância dos pacientes e menor toxicidade, a quimiorradioterapia (QRT) ou a imunoterapia não substituem procedimento cirúrgico realizado de forma adequada. Neste sentido, excluindo-se os tumores precoces que se encontram dentro dos critérios de indicação de ressecção endoscópica, a ressecção gástrica com margens livres associada à linfadenectomia regrada (operação R0) permanecem como única possibilidade de cura².

É inquestionável também o progresso do tratamento cirúrgico ocorrido na última década. A adoção da cirurgia laparoscópica como alternativa de abordagem de tratamento, a implementação de novas tecnologias como a plataforma robótica, a realimentação oral mais precoce, as ressecções mais agressivas (ressecções multiviscerais e linfadenectomias ampliadas) e a diminuição nas complicações pós-operatórias são alguns dos exemplos que corroboram esta melhoria⁵.

Recentemente, a Associação Brasileira de Câncer Gástrico (ABCG) publicou o II Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico⁵ e as Diretrizes em relação ao diagnóstico, estadiamento, tratamento endoscópico e seguimento. Nestas duas oportunidades novos conceitos foram incorporados e antigos conhecimentos foram atualizados. Esta segunda parte das Diretrizes da ABCG têm como objetivo explicar as declarações sobre o tratamento do CG contidas no II Consenso.

MÉTODOS

Para a elaboração deste estudo, os autores utilizaram as bases Medline/PubMed, Cochrane Library e SciELO. Os seguintes descritores foram utilizados: câncer gástrico, gastrectomia, linfadenectomia, terapia combinada. Os comentários sobre as declarações sobre o tratamento do CG foram feitos baseados nos artigos mais recentes e com melhor relevância estatística. Ainda, cada declaração foi classificada de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação adaptados das Diretrizes da Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina. Mais detalhes sobre a metodologia aplicada podem ser encontrados no II Consenso e nas Diretrizes (Parte 1)⁵. Note que a numeração das declarações não está em ordem sequencial. Foram divididas de acordo o tópico em questão.

RESULTADOS

Das 43 declarações presentes neste estudo, 11 (25,6%) foram classificadas com nível de evidência A, 20 (46,5%) B e 12 (27,9%) C. Quanto ao grau de recomendação, 18 (41,9%) obtiveram grau de recomendação 1, 14 (32,6%) 2a, 10 (23,3%) 2b e uma (2,3%) 3.

Declarações relativas ao tratamento cirúrgico

Declaração 16

Para os tumores que não possuem critério de ressecção endoscópica (T1b) está indicado o tratamento cirúrgico. Nestes casos, a dissecação linfonodal recomendada é a remoção dos linfonodos (LN) perigástricos (D1) nos tumores bem diferenciados menores que 1,5 cm e associada à remoção de alguns LN da cadeia N2 (D1+) para os tumores indiferenciados menores que

1,5 cm. Concordância de 76% (nível de evidência B; grau de recomendação 1).

Comentários

Os tumores em estágio inicial (CG precoce) fora dos padrões estendidos de ressecção endoscópica devem ser tratados com gastrectomia com margens livres e remoção dos LN regionais. De acordo com as diretrizes japonesas, as lesões T1b bem diferenciadas $\leq 1,5$ cm o tratamento recomendado é a gastrectomia com linfadenectomia D1; lesões T1b, maiores do que 1,5 cm, bem diferenciadas o tratamento recomendado é a gastrectomia com linfadenectomia D1+. Nesta situação, a gastrectomia subtotal ou total está associada à 98% de sobrevida livre de recorrência em cinco anos⁶⁵.

Declaração 17

Nos tumores estágio IB-III (T2-4 qualquer N) está indicado a dissecação linfonodal D2. Concordância de 98% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

A extensão da linfadenectomia foi motivo de grande debate ao redor do mundo nas últimas décadas, principalmente nos países do ocidente. Isto porque dois conhecidos estudos falharam em demonstrar benefício da linfadenectomia D2 sobre a D1 devido à alta mortalidade operatória no grupo D2 (9,7% no estudo holandês e 13,5% no estudo britânico), o que refletiu em declínio acentuado da curva de sobrevida deste grupo na fase inicial do seguimento (sobrevida de cinco anos de 45% no grupo D1 vs. 47% do grupo D2 no estudo holandês e 35% do grupo D1 vs. 33% do grupo D2 no estudo britânico). De fato, foi demonstrado que a maior taxa de mortalidade e complicações cirúrgicas com a dissecação D2 estava principalmente relacionada à pancreatocomia distal e/ou esplenectomia, que eram incluídas durante a linfadenectomia D2 padrão e consideradas, naquela época, necessárias para dissecação linfonodal adequada¹⁴. Finalmente, o seguimento em longo prazo (15 anos) do estudo holandês revelou que a linfadenectomia D2 esteve associada com menores taxas de recidiva locorregional e morte relacionadas ao CG quando comparadas à dissecação D1⁵⁹. Deveras, a mortalidade cirúrgica diminuiu consideravelmente na Holanda e no Reino Unido devido ao treinamento cirúrgico e à centralização dos pacientes em hospitais de grande volume. O principal pesquisador do estudo britânico declarou que os resultados de seu estudo já não são argumentos sustentáveis contra a gastrectomia D2 nos dias de hoje¹⁴. À luz de tais evidências e com a experiência cirúrgica adquirida, o ponto de vista ocidental moderno sobre a extensão da linfadenectomia mudou radicalmente, agora em acordo internacional: Recomenda-se a linfadenectomia D2 como padrão do tratamento cirúrgico do CG avançado com intenção curativa.

Declaração 21

As linfadenectomias mais amplas do que a D2 (D2+ ou D3) devem ser reservadas apenas em casos bem selecionados. Concordância de 92% (nível de evidência B; grau de recomendação 2b).

Comentários

Paulatinamente, o termo linfadenectomia D3 foi substituído por "dissecação nodal para-aórtica" ou PAND (para-aortic lymph node dissection). De acordo com alguns estudos, o acometimento de metástases de CG nesta região varia de 8,5% a 28%. As principais indicações deste tipo de linfadenectomia são: pacientes hígidos, tumores do terço superior do estômago e do tipo histológico difuso. Contudo, a remoção sistemática de linfonodos do nível N3 foi de certa forma abandonada após os resultados negativos do estudo JCOG 9501⁴⁷. Na era do tratamento multimodal do CG avançado, estudos recentes têm demonstrados resultados interessantes da PAND após a QTN. Um estudo japonês fase II mostrou que, em pacientes com a presença de doença linfonodal extensa com ou sem doença linfonodal para-aórtica submetidos à QTN com S-1 e cisplatina seguidos de gastrectomia D2 + PAND, a sobrevivência global de três e cinco anos foram 59% e 53%, respectivamente⁶¹.

Estes resultados animadores estão encorajando novos estudos da PAND associada a QTN, o que poderia trazer de volta dissecações linfonodais mais agressivas de rotina.

Declaração 22

A gastrectomia subtotal deverá ser realizada nos tumores distais ou nos casos em que a margem proximal tenha pelo menos 5 cm entre o tumor e a transição esofagogástrica. Concordância de 96% (nível de evidência C; grau de recomendação 1).

Comentários

A extensão da gastrectomia, seja total ou subtotal, está intimamente relacionada com as margens cirúrgicas. De acordo com as diretrizes japonesas, as consideradas são: T1 (pelo menos 2 cm de margem proximal), T2 (pelo menos 3 cm de margem proximal); T3/T4 (pelo menos 5 cm). Cabe ressaltar algumas situações especiais: lesões proximais da transição esofagogástrica (Siewert II ou III) admitem-se margens menores desde que confirmadas por biópsia de congelação; lesões multicêntricas, sejam precoces ou avançadas, é recomendável a pesquisa da mutação do gene CDH1. Nesses casos, se impõe a realização da gastrectomia total de princípio, independentemente da localização das lesões, garantindo a ressecção de toda a mucosa gástrica^{2,10}.

Declaração 23

Nos tumores do tipo difuso, recomenda-se margem proximal de pelo menos 8 cm. Concordância de 72% (nível de evidência C; grau de recomendação 1).

Comentários

A definição do tipo histológico é importante já que, neoplasias com células pouco coesas costumam apresentar padrão de infiltração definido com crescimento infiltrativo sem limites precisos nos tecidos adjacentes, e este dado por si só, tem sido relacionado como fator prognóstico independente, inclusive como preditor de recidiva peritoneal. Frequentemente o exame macroscópico apresenta limitações quanto à negatividade de presença de metástases microscópicas, particularmente nos carcinomas de padrão infiltrativo. Com o intuito de se preservar parte do estômago, a biópsia de congelação é mandatória⁵⁶.

Declaração 24

Nos tumores que invadem o esôfago distal, a margem de ressecção deve ser confirmada através da biópsia de congelação. Concordância de 94% (nível de evidência; grau de recomendação 2a).

Comentários

Inevitavelmente, o comprimento da margem proximal está intimamente relacionado o tipo de operação a ser realizado (esofagectomia ou gastrectomia). Alguns estudos prévios advogavam que margens entre 5-12 cm muitas vezes são necessária nos tumores da transição esofagogástrica (TEG), baseados na possibilidade da ocorrência de "skip lesions", ou lesões que envoltas por tecidos saudáveis. Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado que margens menores podem ser conseguidas com segurança quando a biópsia de congelação é realizada de rotina⁴⁵.

Declaração 25

A gastrectomia total é recomendada para os tumores do terço proximal e nos precoces multicêntricos. Concordância de 100% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

A incidência de CG precoce sincrônico multicêntrico varia de 3-15% de todos os casos de CG. Os principais fatores de risco são: gênero masculino, idade avançada, histórico familiar, gastrite atrófica, metaplasia intestinal e infecção pelo *H. pylori*. Portanto, sempre que CG precoce é diagnosticado, minuciosa avaliação de todo estômago é fundamental para o diagnóstico de lesões sincrônicas. A presença de múltiplas lesões frequentemente requer tratamento cirúrgico com ressecção parcial ou total do estômago (esta última é preferida, desde que o paciente apresente condições clínicas adequadas)³⁰.

Declaração 26

A esplenectomia deve ser realizada apenas nos tumores avançados de grande curvatura do estômago proximal, invasão direta do baço ou caso haja evidente acometimento linfonodal do hilo esplênico. Concordância de 96% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

Recentemente, foi comprovado que, durante a gastrectomia total para CG proximal que não invade a grande curvatura do estômago, a esplenectomia deve ser evitada pois aumenta a morbidade operatória sem melhorar a sobrevida. Sano *et al.* (2017)⁵⁷ conduziram um ensaio clínico randomizado (RCT) multicêntrico comparando a realização ou não da esplenectomia em tumores do terço superior, sem invasão da grande curvatura submetidos a gastrectomia total. Foram incluídos 505 pacientes (254 com esplenectomia e 251 sem). A realização de esplenectomia esteve associada à maior morbidade e maior perda sanguínea, sem aumentar a sobrevida.

Declaração 27

Os pacientes com lesões irressecáveis ou marginalmente ressecáveis podem ser candidatos à terapia de conversão, que consiste em quimioterapia seguida de procedimento cirúrgico com objetivo de alcançar ressecção R0. Concordância de 98% (nível de evidência C; grau de recomendação 1).

Comentários

Os recentes avanços da QT perioperatória possibilitaram a conversão de lesões tecnicamente irressecáveis ou marginalmente ressecáveis em casos passíveis de ressecção. Nesse contexto, a operação de conversão está indicada nos casos que a ressecção R0 pode ser alcançada, ainda com o objetivo de alcançar a cura. Vale salientar que apenas cerca de 30% dos pacientes que iniciam a QT pré-operatória com intuito de conversão são efetivamente operados. Pacientes com lesões localmente avançadas, citologia oncológica positiva, menos de três metástases hepáticas ou linfonodos interaortocavais acometidos (Yoshida tipo I e II) são os que apresentam maior possibilidade de sucesso do tratamento. Por outro lado, presença de mais de um fator de incurabilidade e carcinomatose peritoneal (Yoshida tipo III e IV) são os pacientes com pior prognóstico⁶⁴. A cirurgia envolve frequência maior de ressecções multiviscerais, o que pode impactar na morbimortalidade perioperatória. Estudos retrospectivos demonstraram melhora da sobrevida de pacientes submetidos à terapia de conversão em relação ao tratamento paliativo exclusivo. Entretanto, todos esses estudos foram retrospectivos o que sugere a possibilidade de viés de seleção nos submetidos à terapia de conversão⁵⁴.

Declaração 28

A duodenopancreatectomia pode ser indicada nos casos de câncer gástrico localmente avançado, T4N0-2M0, pacientes jovens e com baixo risco cirúrgico. Concordância de 90% (nível de evidência C; grau de recomendação 2b).

Comentários

Os dados disponíveis sobre duodenopancreatectomia quando há invasão duodenal ou pancreática pelo CG são conflitantes e provêm de séries retrospectivas pequenas. A QTN ou de conversão é estratégia interessante e deve ser considerada. Li *et al.* (2019)⁴² realizaram uma revisão sistemática com 13 artigos envolvendo 69 pacientes. A morbidade e mortalidade pós-operatória foram 59,4% e 1,4%, respectivamente. A citologia oncológica positiva no lavado peritoneal foi o único fator de pior prognóstico. Como o procedimento está associado com morbimortalidade elevada, deve ser reservado para pacientes com baixo risco cirúrgico e ser realizado apenas quando for possível a ressecção R0.

Declaração 29

A hepatectomia está indicada nos tumores infiltrativos do fígado (T4b) sem disseminação peritoneal. Concordância de 98% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

A ressecção em monobloco está indicada no CG estágio T4b em pacientes com baixo risco operatório e ausência de metástases à distância. Não há pior prognóstico caso haja apenas invasão do fígado por contiguidade. (alguns autores relacionam maior morbidade às ressecções pancreáticas, mas esse dado é discutível e não observado nas hepatectomias)⁴⁶. Vide a Declaração 31 para mais informações sobre ressecções multiviscerais.

Declaração 30

Os pacientes com metástase hepática única podem ser elegíveis à cirurgia após avaliação multidisciplinar. Concordância de 86% (nível de evidência C; grau de recomendação 2b).

Comentários

A abordagem cirúrgica de pacientes com CG e metástases hepáticas é altamente questionável. Alguns estudos retrospectivos mostram benefício em longo prazo em casos selecionados e a presença de metástase única é fator de prognóstico favorável neste contexto. Em 2017 Liao *et al.*⁴³ publicaram revisão sistemática comparando a sobrevida global (SG) entre a hepatectomia e a terapia paliativa em pacientes com metástases hepáticas por CG. Foram incluídos 196 pacientes no grupo hepatectomia e 481 no grupo paliativo. A SG média dos pacientes nos dois braços foi de 23,7% e 7,6%, respectivamente. Ainda, comparado com a terapia paliativa, a hepatectomia esteve associada com mortalidade significativamente menor em um e dois anos. Importante lembrar que a QT pré-operatória é recomendada nos doentes oligometastáticos e não deve haver outros fatores de incurabilidade.

Declaração 31

A ressecção combinada de órgãos adjacentes ou multivisceral, pode ser realizada desde que o paciente tenha boa condição clínica e que, de preferência, seja alcançada ressecção R0. Concordância de 96% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

A ressecção multivisceral está indicada no CG localmente avançado que invade órgãos adjacentes quando se pode obter margens livres. A sobrevida é pobre se houver margens comprometidas ou se houver doença metastática à distância. Dias *et al.* (2020)¹⁶ compararam a taxa de complicações e sobrevivência entre pacientes submetidos à ressecção multivisceral e à gastrectomia-padrão. As complicações mais graves ocorreram com maior frequência após a ressecção multivisceral ($p=0,002$). A mortalidade cirúrgica foi de 8,6% e 4,9% para ressecção multivisceral e gastrectomia-padrão, respectivamente ($p=0,221$). A idade avançada, comorbidades e a ressecção multivisceral foram fatores de risco independentes para complicações mais graves. Este estudo demonstrou ainda que a sobrevivência livre de doença foi menor nos pacientes com ressecção multivisceral (51% vs. 77,8%; $p<0,001$).

Declaração 32

Em pacientes considerados M1 a ressecção gástrica paliativa pode ser realizada eventualmente em casos de obstrução, sangramento ou perfuração. Concordância de 100% (nível de evidência B; grau de recomendação 1).

Comentários

A ressecção paliativa dos tumores gástricos sintomáticos é indicada se tecnicamente factível em pacientes que apresentam perspectiva de receber algum tratamento paliativo complementar com qualidade de vida. Esse conceito foi bem estabelecido desde 2002 com o trabalho de Hartgrink *et al.*²², que encontrou benefício na sobrevida após ressecção paliativa de tumores gástricos com apenas um sítio de metástase em pacientes com menos de 70 anos. Entretanto, ressecções multiviscerais em pacientes sem perspectivas de receber nenhum tratamento devem ser evitadas para não apressar o desfecho final ou ocasionar distanásia desses casos evidentemente terminais. Nos casos claramente terminais, medidas menos invasivas como o emprego de sonda de alimentação nasoenteral ou próteses endoscópicas podem ser empregadas para alívio da obstrução gástrica e RT hemostática nos casos de sangramento.

Declaração 33

A ressecção gástrica paliativa em pacientes assintomáticos não está indicada como primeira abordagem do tratamento. Concordância de 86% (nível de evidência B; grau de recomendação 1).

Comentários

A ressecção de tumores gástricos assintomáticos sem o objetivo de cura é denominada operação citorrredutora no CG. Seu objetivo é prolongar a sobrevida ou retardar o início dos sintomas por meio da ressecção do tumor sem o objetivo de alcançar ressecção R0. Essa modalidade foi abordada em um estudo prospectivo randomizado (REGATTA) que não evidenciou benefício em sua realização como primeira abordagem de pacientes metastáticos assintomáticos em relação ao tratamento quimioterápico exclusivo¹⁸. Dúvidas persistem se a citorredução teria validade em um segundo momento nos casos que tiveram boa resposta à QT paliativa inicial.

Declaração 34

A omentectomia parcial (até 3-5 cm da arcada gastroepiplóica) pode ser realizada nos tumores T1 e T2 e a omentectomia total nos tumores T3 e T4. Concordância de 78% (nível de evidência B; grau de recomendação 2b).

Comentários

Tradicionalmente, a omentectomia total é realizada juntamente com a ressecção gástrica associada a linfadenectomia na cirurgia do CG. Acredita-se que ela seja essencial para assegurar a eliminação de células cancerígenas durante operação do CG avançado. Por outro lado, alguns estudos retrospectivos demonstraram que a operação com preservação omental para CG pode não afetar a sobrevida. Não há consenso quanto ao valor oncológico da omentectomia no tratamento cirúrgico do CG entre as diretrizes Europeia, Americana e Japonesa. A Europeia não fornece nenhuma orientação sobre este assunto, ao passo que a Americana recomenda a ressecção do omento maior e menor em todos os casos. Alternativamente, a escola japonesa orienta a preservação do omento a 3 cm distal dos vasos gastroepiplóicos em pacientes com tumores T1/T2 e a omentectomia total nos tumores T3/T4. De fato, estudos recentes demonstraram que a incidência de acometimento metastático no omento maior varia de 2-5%, e é praticamente nula a possibilidade de isto ocorrer nos tumores estádios T1/T2. Não se discute seu papel fundamental nos casos em que haja suspeita ou evidente invasão do omento maior⁶.

Declaração 35

A bursectomia deve ser realizada apenas nos tumores T4 de parede gástrica posterior. Concordância de 80% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

Historicamente, a bursectomia, que remove toda a bolsa omental, incluindo o folheto anterior do mesocólon transversal e a cápsula anterior do corpo do pâncreas, além da omentectomia total, foram advogadas para o controle local profilático. O raciocínio teórico para a sua realização é reduzir o risco de recorrência peritoneal, removendo o peritônio que poderia conter micrometástases. Por outro lado, a bursectomia profilática não é realizada rotineiramente, porque vários estudos não relataram efeitos sobre a SG em pacientes com CG. Recentemente foram publicados os resultados finais do RCT com 1.204 pacientes comparando a bursectomia com apenas a omentectomia (JCOG1001). Este estudo demonstrou não haver diferença na sobrevida entre os dois grupos³⁸. Desta forma, as diretrizes da escola japonesa recomendam a bursectomia apenas para tumores que envolvam a camada serosa da parede gástrica posterior e sugere evitá-la em tumores que não acometam esta camada².

Declaração 36

A gastrectomia total profilática está indicada nos casos comprovados de CG hereditário familiar (CGDH) comprovados com a mutação do gene CDH1. Concordância de 100% (nível de evidência C; grau de recomendação 2a).

Comentários

Desde longa data sabe-se que os tumores gástricos de aspecto histológico pouco diferenciados, característico dessa doença hereditária, têm origem na mucosa. Comumente crescem abaixo dela, pela camada submucosa, mantendo-a com aspecto normal ao exame endoscópico. Este deve ser o motivo provável pela qual lesões malignas não identificadas previamente foram encontradas nas peças cirúrgicas de gastrectomia profilática. Essa característica “sorradeira” diminui a chance de diagnóstico precoce e, consequentemente, a probabilidade de tratamento cirúrgico curativo. Por outro lado, a pesquisa de mutação germinativa é feita por meio de painel genético, envolvendo a pesquisa de dezenas de genes. Inclui-se o CDH1 para famílias com aparente risco de outro tipo de câncer hereditário, mesmo que não preencham os critérios clínicos de CGDH. Neste grupo especial de famílias que apresentam a mutação germinativa para o CDH1, mas não preenchem os critérios clínicos, a evolução parece ser diferente das famílias clássicas, com risco menor de câncer e aparecimento da doença em idade média superior. Por esse motivo, estas famílias talvez devam ser tratadas de forma diferenciada, pelo menos postergando-se a indicação da gastrectomia. Com relação à faixa etária para a operação, modelos matemáticos sugerem que a gastrectomia seja realizada aos 39 anos para o homem e 30 anos para as mulheres³⁹.

Declaração 37

A gastrectomia subtotal laparoscópica pode ser realizada nos casos de CG precoce do terço distal. Concordância de 98% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

Esta questão enfoca a mudança do acesso cirúrgico no tratamento do adenocarcinoma gástrico precoce do terço distal e que não se enquadre nos critérios de ressecção endoscópica. Vastos estudos randomizados e controlados coreanos e japoneses foram realizados para responder essa pergunta. Nestes trabalhos é descrito considerável rigor na escolha das equipes cirúrgicas autorizadas a deles participar. Os resultados de morbimortalidade foram publicados inicialmente, como era de se esperar, demonstrando não somente não inferioridade, mas até mesmo superioridade dos resultados do acesso laparoscópico em parte das questões analisadas. Com relação à sobrevivência de cinco anos, estes mesmos estudos demonstraram em publicações posteriores que a gastrectomia laparoscópica no CG precoce é método oncológico seguro e poderia ser considerado o tratamento padrão quando realizado por cirurgiões experientes^{33,35}.

Declaração 38

A gastrectomia subtotal laparoscópica pode ser realizada nos casos de CG avançado do terço distal. Concordância de 92% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

A cirurgia laparoscópica nos tumores avançados sempre trouxe maior preocupação com relação à possibilidade de linfadenectomia incompleta. Três grandes estudos JLSG0901, KLASS-02 e CLASS-01 não evidenciaram alteração no número de complicações cirúrgica. A análise de critérios oncológicos como margens cirúrgicas, número de linfonodos ressecados e estadiamento patológico final também não diferiram entre os grupos. Recentemente, foram publicados os resultados de sobrevida do estudo CLASS-01, confirmando a não inferioridade da cirurgia laparoscópica em relação a operação aberta⁶⁶. Os resultados de sobrevivência em longo prazo do estudo Klass-02 foram apresentados no último congresso mundial de CG em Praga (2019) e confirmaram a não inferioridade do método laparoscópico (dados ainda não publicados). A dúvida se os dados orientais podem ser extrapolados para pacientes e cirurgiões ocidentais é sempre pertinente. Nesse contexto o estudo holandês LOGICA serve como ponte entre os dois extremos. Também nesse congresso foram apresentados os resultados iniciais desse estudo multicêntrico que envolveu 10 centros holandeses e incluiu 210 pacientes²⁴. Dados preliminares

apresentados não evidenciaram diferença entre as técnicas, mas ainda não houve publicação desses resultados.

Declaração 39

A gastrectomia total laparoscópica pode ser realizada nos casos de CG precoce do terço proximal. Concordância de 90% (nível de evidência C; grau de recomendação 2a).

Comentários

Até o momento, não há publicação de RCT que confirme a não inferioridade da gastrectomia total laparoscópica sobre a técnica convencional aberta para o tratamento do adenocarcinoma gástrico precoce do terço proximal. Embora as publicações retrospectivas deste tema tenham demonstrado segurança da cirurgia laparoscópica comparada com a aberta, não foi possível se chegar à conclusão definitiva provavelmente devido ao pequeno número de pacientes nestes estudos. Para se validar dessa via de acesso, foi publicado recentemente trabalho prospectivo de braço único para avaliar a segurança da gastrectomia total e proximal no tratamento do CG proximal estágio clínico I (JCOG1401). Este estudo incluiu 195 pacientes que foram submetidos à gastrectomia total laparoscópica. Complicações graus 3 e 4 ocorreram em 29% dos casos. Não houve mortalidade, confirmando segurança do método³². Outro estudo coreano (KLASS-03) também demonstrou que a incidência de morbidade após a gastrectomia total laparoscópica no CG estágio I não diferiu significativamente da relatada em estudo anterior para gastrectomia total aberta²⁸. Os autores de ambos os estudos sugeriram que esta via de acesso será uma das alternativas-padrão para o tratamento do CG proximal precoce.

Declaração 40

A gastrectomia total laparoscópica pode ser realizada nos casos de CG avançado do terço proximal. Concordância de 76% (nível de evidência C; grau de recomendação 2b).

Comentários

Embora a gastrectomia total laparoscópica tem sido amplamente utilizada em pacientes com CG avançado, sua validade oncológica ainda não foi comprovada. Até o presente momento não há RCT endereçando a segurança da deste método para o CG avançado. Os sulcoreanos iniciaram em 2018 o estudo KLASS-06. Porém, não há nenhum dado disponível até o momento. Oh *et al.*⁵¹ (2020) publicaram revisão sistemática com metanálise com 3.943 pacientes. O tempo operatório foi maior no acesso laparoscópico e com menor número de linfonodos dissecados. Entretanto, a gastrectomia laparoscópica esteve associada com menor perda de sangue, menor tempo de internação e menores taxas de complicações. Apesar de mais linfonodos terem sido removidos na operação aberta, a SG de cinco anos foi equivalente em ambos os grupos. Isto significa que a discrepância entre a quantidade de linfonodos entre as duas vias de acesso não apresentou impacto na taxa de sobrevivência. Conclui-se com estes resultados que a gastrectomia total para o CG avançado pode ser uma alternativa à operação aberta, porém estes resultados precisam ser confirmados por estudos randomizados.

Declaração 41

O uso da plataforma robótica apresenta as mesmas indicações e resultados que a laparoscopia. Concordância de 90% (nível de evidência B; grau de recomendação 1).

Comentários

Desfechos relacionados principalmente com resultados cirúrgicos precoces demonstraram que a cirurgia robótica é tão segura e efetiva quanto a abordagem laparoscópica e aberta. Entretanto, a maioria desses estudos são unicêntricos, retrospectivos envolvendo cirurgiões selecionados. Duas recentes metanálises incluindo mais de 4.500 pacientes cada evidenciaram que a operação robô-assistida apresenta maior tempo cirúrgico, menos sangramento e retorno mais precoces do trânsito intestinal. Não houve diferença com relação aos outros desfechos precoces e em longo prazo em relação à abordagem laparoscópica^{9,11}. Novos

estudos prospectivos estão em andamento, mas até o momento nenhum foi publicado.

Declaração 42

Nos adenocarcinomas tipo Siewert III a operação de escolha é a gastrectomia total com esofagectomia distal. Concordância de 96% (nível de evidência B; grau de recomendação 1).

Comentários

No tumor Siewert III, a incidência de metástases linfonodais no mediastino superior é inferior a 1%, e no inferior não chega a 5%. As estações linfonodais com maior risco de metástases nestes tumores (1, 2, 3, 7, 11, além dos territórios 5 e 6 em 10% dos casos) somente podem ser abordados em sua totalidade com gastrectomia total. Alguns autores orientais advogam a proximal para tumores mais precoces, mas este é procedimento raramente utilizado diante das implicações em qualidade de vida no pós-operatório, notadamente pelo significativo refluxo associado ao procedimento^{23,45}.

Declaração 43

Nos adenocarcinomas tipo Siewert II a operação de escolha é a esofagectomia transtorácica (toracoscópica) com gastrectomia proximal e confecção de tubo gástrico. Concordância de 64% (nível de evidência B; grau de recomendação 3).

Comentários

O tratamento cirúrgico mais adequado para os adenocarcinomas Siewert tipo II permanece como a principal controvérsia entre os tumores de transição esofagogástrica. A literatura mostra, no entanto, que a ressecção R0 e a linfadenectomia adequada podem ser obtidas tanto com a esofagectomia como com a gastrectomia. Estudos retrospectivos europeus e americanos demonstraram que o procedimento cirúrgico não alterou a obtenção de margens negativas, além do achado de não haver diferença de sobrevida no estudo do U.S. Gastric Cancer Collaborative Group³⁴. Em relação à dissecação linfonodal, estudos orientais demonstraram que a maior incidência de metástases linfonodais nestes tumores ocorre nos linfonodos paracárdicos, da pequena curvatura e da artéria gástrica esquerda, os quais se incluem tanto na gastrectomia quanto na esofagectomia²³. Por fim, uma revisão sistemática recente não identificou diferença entre os procedimentos em relação à ressecção R0, dissecação linfonodal, fístula ou mortalidade. Este estudo identificou, no entanto, maior morbidade associada à esofagectomia²⁵. Em conclusão, a decisão deve ser individualizada e tomada de acordo com o comportamento de crescimento do tumor (proximal ou distal) e com a probabilidade de disseminação linfonodal (tórax ou abdome).

Declaração 44

Nos adenocarcinomas tipo Siewert I a operação de escolha é a esofagectomia transtorácica (toracoscópica) com gastrectomia proximal e confecção de tubo gástrico. Concordância de 92% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

O adenocarcinoma de esôfago Siewert tipo I associa-se com risco de metástases nos linfonodos mediastinais altos em torno de 15%, razão pela qual a esofagectomia sempre é o procedimento de escolha. A via de acesso por toracoscopia associou-se à redução na taxa de complicações pulmonares comparada à via aberta⁸. Em relação à indicação da via transtorácica em detrimento à transmediastinal, embora não houvesse diferença significativa de sobrevida entre ambas em outro estudo randomizado holandês, a análise de subgrupo envolvendo pacientes com uma a oito metástases linfonodais, a via transtorácica demonstrou melhor resultado⁵².

Declaração 45

A esofagectomia transmediastinal deve ser reservada para pacientes com condições clínicas ruins ou limitofes e/ou na impossibilidade de acesso à cavidade torácica. Concordância de 78% (nível de evidência A; grau de recomendação 2a).

Comentários

Conforme comentários da Declaração 44, pode-se considerar que a primeira escolha para o tratamento dos pacientes com adenocarcinoma Siewert I seja a via transtorácica. No entanto, não se pode considerar erro a indicação de esofagectomia transmediastinal em pacientes com boas condições clínicas em que não se tenha acesso à via toracoscópica, uma vez que estudos mais antigos demonstram que o acesso transmediastinal se associa a menor risco de complicações pulmonares quando comparado à ressecção transtorácica aberta^{27,52}. É obrigatória, no entanto, a linfadenectomia dos linfonodos mediastinais inferiores até os linfonodos pré-carinais. Deve-se considerar que a esofagectomia transmediastinal estaria reservada para os casos citados na afirmação acima, mas que também poderia ser indicada se a alternativa for esofagectomia transtorácica aberta em adenocarcinoma de esôfago distal.

Declaração 46

Recomenda-se que após a esofagectomia, preferencialmente a anastomose esofagogástrica seja realizada na região cervical. Concordância de 90% (nível de evidência B; grau de recomendação 2b).

Comentários

A anastomose esofagogástrica pós-esofagectomia pode ser realizada tanto na região cervical quanto na cavidade torácica. Estudo randomizado europeu da última década e recente série multicêntrica holandesa demonstraram que ambas as técnicas são seguras se adequadamente realizadas²¹. No entanto, a escolha da anastomose cervical na maioria dos serviços de cirurgia esofagogástrica se dá pelo elevado risco de mediastinite associado à anastomose intratorácica, complicação esta com mortalidade em torno de 10%, podendo ser mais elevada em serviços que não dispõem de prótese metálica para tratamento endoscópico da complicação.

Declaração 47

Recomenda-se o uso de dreno(s) abdominal(s) de rotina em todas as ressecções gástricas. Concordância de 70% (nível de evidência A; grau de recomendação 2b).

Comentários

O uso de drenos possibilita a remoção de coleções e líquidos abdominais e o diagnóstico precoce de complicações como sangramento e fístulas digestivas. De maneira nenhuma os drenos previnem a ocorrência dessas complicações. Além disso, exame clínico minucioso apoiado por exames de laboratório e imagem quando necessários também podem realizar o mesmo diagnóstico. Como efeito colateral, os drenos podem predispor a infecções locais no local de inserção e intra-abdominais, causar dor prejudicando a deambulação precoce, estimular a formação de aderências e lesar órgãos intra-abdominais. Outra utilidade dos drenos é a possibilidade de tratamento das complicações. Nos casos de sangramento, o dreno evita o acúmulo de sangue na cavidade que pode ocasionar abscesso intracavitário. As fístulas digestivas podem ter seu conteúdo esvaziado pelo dreno evitando quadro de peritonite difusa e possibilitando a adoção do tratamento clínico. No entanto, caso ocorra alguma dessas complicações a drenagem também pode ser realizada no pós-operatório guiada por de exame de imagem. Liu *et al.* (2011)⁴⁴ publicaram metanálise com quatro RCT sem demonstrar nenhum benefício no emprego de rotina da drenagem abdominal. Os resultados destes estudos devem ser analisados com cuidado. A grande maioria são publicações oriundas do Japão e Coréia do Sul, países reconhecidos pela grande incidência de CG e pela mestria no manejo desta doença. Antes da decisão de usar ou não dreno abdominal após ressecção gástrica, alguns aspectos devem ser considerados: a possibilidade de realizar drenagem percutâneas guiadas por imagem em qualquer momento, a experiência do cirurgião e seu índice de complicações, o volume do hospital, as condições clínicas do paciente e a maneira como transcorreu a

operação. De qualquer forma, dados da literatura não suportam seu uso de rotina.

Declaração 48

O coto duodenal deve ser fechado preferencialmente com uso sutura mecânica. Concordância de 84% (nível de evidência C; grau de recomendação 2a).

Comentários

A fístula do coto duodenal ocorre em até cerca de 5% dos casos de gastrectomia. Fatores de risco para sua ocorrência incluem tumores distais com necessidade de maior dissecação duodenal e presença de comorbidades⁵³. Nas últimas décadas, a difusão do emprego de grampeadores tornou seu uso a opção de escolha para o fechamento do coto duodenal. Entretanto, sua superioridade em relação a sutura manual foi pouco estudada. Se não há evidências do melhor resultado com relação à ocorrência de fístulas duodenais, é inegável o benefício do emprego dos grampeadores em diminuir o tempo cirúrgico principalmente nos procedimentos minimamente invasivos.

Declaração 49

Não há evidências científicas claras de que o reforço da linha de grampeamento do coto duodenal reduz a incidência de fístulas. Concordância de 84%

Comentários

A baixa incidência, assim como a presença de inúmeras covariáveis que podem influenciar a ocorrência da fístula do coto duodenal torna o estudo da sua associação um desafio. Publicação multicêntrica italiana envolvendo 8.268 casos não evidenciou associação do reforço com a menor ocorrência de fístula¹². Kim *et al.* (2017)³⁷ realizaram um estudo braço único fase II empregando a sutura laparoscópica para o reforço do coto duodenal sem a ocorrência de fístula nesses casos, nem outras complicações relacionadas. Dessa forma, se o emprego da sutura de reforço ainda não encontra justificativa para seu emprego em todos os casos, sua realização também não acrescenta nenhum risco desnecessário podendo ser realizado de acordo com a preferência do cirurgião.

Declaração 50

Nas gastrectomias subtotal e total, deve-se reconstruir o trânsito digestivo preferencialmente por meio da derivação em Y-de-Roux. Concordância de 96% (nível de evidência B; grau de recomendação 1).

Comentários

O protocolo japonês para tratamento do CG sugere que seja realizada uma das três reconstruções após a gastrectomia total: esofagojejunosomia em Y-de-Roux, interposição jejunal ou método de duplo trato. No caso da gastrectomia subtotal referem quatro alternativas de reconstrução: gastroduodenostomia Billroth I, gastrojejunosomia Billroth II, gastrojejunosomia em Y-de-Roux e interposição jejunal⁵¹. Comparando-se a reconstrução em Y-de-Roux vs. Billroth I e Billroth II com anastomose à Braun após gastrectomia subtotal, um RCT concluiu que o Y-de-Roux foi melhor em termos de ocorrência de refluxo biliar. Entretanto, não houve diferença no índice de qualidade de vida pós-operatória ou no estado nutricional entre esses métodos de reconstrução⁴⁰. Outro RCT comparando a reconstrução Billroth I com Y-de-Roux após a gastrectomia subtotal não demonstrou superioridade desta última nos aspectos perda de peso corporal ou outros aspectos nutricionais. Por outro lado, no grupo Y-de-Roux foi menos prevalente a esofagite de refluxo e a gastrite alcalina do coto gástrico (conhecido fator de risco para câncer de coto gástrico)²⁶.

Declaração 51

As anastomoses gastrojejunal e esofagojejunal devem ser realizadas preferencialmente com sutura mecânica. Concordância de 70% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

O emprego de grampeadores ganhou grande popularidade pois possibilita a realização de anastomoses de maneira mais rápida e padronizada. Maior custo e indisponibilidade de material das dimensões adequadas são pontos negativos. Por outro lado, a anastomose manual possibilita a correção das bordas assimétricas da alça seccionada durante a sua realização possibilitando assim o reforço das áreas identificadas como mais friáveis. Este fato é de grande auxílio quando múltiplas congelações de margem são realizadas. As extremidades seccionadas não necessitam ampla mobilização favorecendo anastomose mais livre de tensão. Ambas as técnicas devem ser dominadas tanto na operação aberta quanto na minimamente invasiva, mas evidências de superioridade de uma sobre a outra são escassas ficando sua escolha baseada na preferência do cirurgião⁶³.

Declaração 52

Após a ressecção gástrica a alimentação oral deve ser iniciada assim que o paciente tenha condições e que o trânsito intestinal esteja restabelecido. Concordância de 83% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

O protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) recomenda a introdução precoce da dieta via oral para acelerar a recuperação e diminuir as complicações pós-operatórias⁴¹. O último guia de recomendações da JGCA orienta a introdução de líquidos a partir do 1º dia e dieta sólida entre o 2º e 4º dias de pós-operatório². Um dos grandes temores da introdução da dieta precoce é a distensão intestinal favorecendo a ocorrências de fístulas das anastomoses, principalmente da anastomose esofagojejunal. Entretanto, esse risco não tem sido verificado com a introdução desses protocolos em diferentes serviços⁷. Dessa forma, em casos em que não houve nenhuma intercorrência intraoperatória na confecção das anastomoses, recomenda-se a introdução de dieta oral assim que o trânsito esteja restabelecido.

Declarações relativas à quimio e radioterapia

Declaração 53

A quimioterapia perioperatória (pré e pós-cirúrgica) está indicada para os tumores ressecáveis do terço distal estágio ≥IB. Concordância de 68% (nível de evidência B; grau de recomendação 2b).

Comentários

A QT perioperatória ganhou grande destaque no mundo ocidental após a publicação do estudo MAGIC em 2006¹³. A possibilidade de administrar um maior número de ciclos com melhor tolerância e downstaging tumoral foram os grandes racionais para defesa dessa estratégia. Nos anos seguintes, variações do esquema foram propostas até que recentemente o estudo fase III FLOT 4, o qual comparou a eficácia do esquema de QT perioperatória (FLOT4: 5-fluorouracil (5-FU), folinato de cálcio, oxaliplatina, docetaxel) com o esquema ECF/ECX – estudo MAGIC (epirubicina, cisplatina, 5-FU ou epirubicina, cisplatina e oxaliplatina) emergiu como o estudo com os melhores resultados¹. Outro destaque desse estudo foi a qualidade da linfadenectomia que previamente foi muito criticada nos estudos de QT perioperatória ocidentais mas apresentou resultados adequados no estudo FLOT 4. É importante salientar a inclusão da grande quantidade de tumores do esfôago distal e da TEG em ambos os estudos. Infelizmente, nenhum grande estudo prospectivo randomizado incluindo apenas tumores distais foi realizado até o momento. O FLOT 4 limitou-se à análise de subgrupo incluindo apenas tumores gástricos. Atualmente as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia (European Society for Medical Oncology – ESMO Guideline 2019 e National Comprehensive Cancer Network Guideline (NCCN) recomendam preferencialmente o emprego da estratégia perioperatória independentemente da localização da lesão^{17,49}. Entretanto, ambos não excluem a gastrectomia de princípio como alternativa válida. Essa abordagem inclusive persiste como a mais empregada no Japão e Coréia do Sul.

Declaração 54

A quimioterapia perioperatória (pré e pós-cirúrgica) está indicada para os tumores ressecáveis do terço médio e proximal estádio \geq IB. Concordância de 78% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

Os pacientes que mais se beneficiam do tratamento perioperatório são os portadores de tumores proximais do estômago e TEG. A orientação do NCCN recomenda QT perioperatória baseada em fluoropirimidina e oxaliplatina. O esquema FLOT com quatro drogas, devido a toxicidade é recomendado apenas para pacientes com boas condições clínicas⁴⁹. Ao contrário do NCCN, a ESMO recomenda o esquema FLOT no tratamento perioperatório em pacientes estádio \geq IB portadores de CG ressecável e da junção gastroesofágica¹⁷. (Mais informações na declaração 53).

Declaração 55

Os pacientes estádio \geq IB, que foram submetidos à cirurgia sem quimioterapia perioperatória (operação up front) possuem indicação de quimioterapia adjuvante. Concordância de 80% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

A QT adjuvante está indicada nos pacientes estádios II e III submetidos à cirurgia em virtude do aumento da sobrevida livre de recidiva e da SG. Estudos foram realizados para definir o impacto da QT adjuvante tendo como coorte pacientes submetidos à gastrectomia D2. O Estudo ACTS-GC (The Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer) randomizou operação com linfadenectomia D2+QT adjuvante com a droga S1 (a combinação do tegafur, uma pro-droga do 5-FU, gimeracil e otetacil). A sobrevida livre de recorrência em cinco anos foi 65% para o grupo-S1 e 53% para os pacientes submetidos à cirurgia exclusiva. A SG no grupo de pacientes submetidos a QT pós-gastrectomia foi de 71,7% e no grupo da operação exclusiva 61,1%²⁹. O Estudo CLASSIC (Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Study in Stomach Cancer) apresentou dados muito semelhantes aos apresentados pelo ACTS-GC, confirmando o benefício da QT adjuvante nestas situações⁵⁰.

Declaração 56

A radioterapia adjuvante está indicada nos casos com indicação de quimioterapia adjuvante e que não tiveram ressecção linfonodal adequada na operação. Concordância de 82% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

Os resultados do estudo INT-0116 estabeleceram a eficácia do uso da QRT pós-operatória em pacientes portadores de CG ou da TEG que não tinham sido submetidos à operação com linfadenectomia menos inadequada. Nesse estudo, apenas 9% dos pacientes receberam a dissecação D2. A SG em cinco anos no grupo de pacientes submetidos à operação exclusiva foi de 27 meses e de 36 meses no grupo que recebeu a QRT pós-operatória. A avaliação de 10 anos de seguimento também mostrou benefício para o grupo tratado com QRT pós-operatória⁵⁸. Importante salientar que os pacientes submetidos à operação radical com linfadenectomia adequada (D2) não apresentaram benefício em relação a sobrevida livre de doença da adição da RT associada a QT quando comparados aos que receberam apenas QT adjuvante³⁶.

Declaração 57

Os pacientes com CG metastático, em boas condições clínicas, possuem indicação de quimioterapia paliativa. Concordância de 94% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

A QT paliativa promove melhora dos sintomas, aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida nos pacientes com CG metastático. Está indicada em paciente com performance status 0 a 2. O esquema de QT de primeira linha com duas drogas é preferido porque possui menor toxicidade^{17,49}. Um estudo pioneiro publicado em 1997 comparando a QT paliativa com apenas medidas de suporte mostrou melhor SG (6 vs. 2 meses) e tempo

de progressão de doença mais longo (5 vs. 2 meses) do grupo que recebeu a QT paliativa²⁰. Atualmente, regimes com mais de uma droga são considerados como terapia de primeira e segunda linha tanto no ocidente como no oriente^{2,62}.

Declaração 58

Os pacientes com CG metastático com boa resposta à quimioterapia paliativa e pouca doença residual são candidatos a terapia de conversão com o objetivo de se alcançar ressecção R0. Concordância de 84% (nível de evidência C; grau de recomendação 2b).

Comentários

Na atualidade, a QT paliativa é o tratamento de escolha para os pacientes portadores de CG estádio IV. Porém, recentemente a terapia de conversão emergiu como alternativa terapêutica (Vide Declaração 27). Ramos *et al.* (2019)⁵⁴ descreveram a experiência do Instituto de Câncer da Universidade de São Paulo no período de 2009 a 2018. Foram 113 pacientes portadores de CG avançado submetidos à cirurgia com intenção curativa após QT±RT. Nessa coorte, 16 pacientes foram considerados tratados com operação de conversão (1,6%). A SG do grupo-cirurgia de conversão foi maior quando comparado ao grupo sem ela (43,8% vs. 27%, respectivamente; $p=0,037$). A mediana de SG em cinco anos para o estádio IV foi sete meses comparado com 11,3 meses para o grupo-cirurgia de conversão. Em resumo, a operação de conversão é conceito novo com objetivo de se alcançar a ressecção R0 para os pacientes originalmente considerados portadores de doença irresssecável ou marginalmente irresssecável após resposta excelente à QT. Definições referentes ao melhor esquema de QT, quais os critérios de irresssecabilidade e qual é o grupo de pacientes que poderá se beneficiar dessa modalidade de tratamento ainda são necessárias.

Declaração 59

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) deve ser utilizada apenas em protocolos de pesquisa, pois ainda não há evidências consistentes de seu real benefício. Concordância de 86% (nível de evidência B; grau de recomendação 2b).

Comentários

A cirurgia citoredutora combinada com a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC-CSR) tem impacto positivo nos pacientes portadores de neoplasia peritoneal e abdominopélvica. Os melhores resultados têm sido obtidos em neoplasias mucinosas do apêndice cecal e no mesotelioma peritoneal. Alguns estudos tem demonstrado resultados animadores do uso da HIPEC-CSR em pacientes portadores de CG com alto risco de recidiva, bem como nos com metástases peritoneais, inclusive com aumento de sobrevida. Desiderio *et al.* (2017)¹⁵ publicaram metanálise com 11 estudos randomizados (10 estudos asiáticos) e 21 não randomizados (2.520 pacientes) demonstrando benefício de sobrevida mediana a favor do grupo HIPEC-CSR (11 meses) vs. o grupo controle (sete meses). No entanto, os pacientes que mais se beneficiaram foram aqueles que não tinham carcinomatose peritoneal. Existe um estudo ocidental multicêntrico fase III em andamento (GASTRICHIP) para avaliar os efeitos da HIPEC com oxaliplatina em pacientes com CG com envolvimento da camada serosa e/ou linfonodos positivos e/ou citologia positiva na lavagem peritoneal, tratados com QT sistêmica perioperatória e gastrectomia com intenção curativa¹⁹. Assim sendo, a HIPEC ainda não deve ser recomendada fora de protocolos de pesquisa.

Declaração 60

Os pacientes com CG metastático HER-2 positivos possuem indicação de tratamento com terapia alvo (anticorpo monoclonal) associados à quimioterapia paliativa. Concordância de 92% (nível de evidência A; grau de recomendação 1).

Comentários

O tratamento com trastuzumabe baseia-se no teste da expressão do receptor e a combinação com QT pode ser considerada como tratamento padrão para os pacientes com CG ou da TEG

metastático que apresentam expressão positiva para HER-2. O estudo ToGA foi o primeiro que mostrou aumento da sobrevivência e estabeleceu a associação do trastuzumabe à QT como o esquema padrão no tratamento destes pacientes⁴. Outro estudo avaliou a tolerância da oxaliplatina em combinação com o trastuzumabe (mFOLFOX 6). Os resultados foram favoráveis e houve melhor tolerância que o esquema com cisplatina e fluorouracil. Esse estudo sugere que a combinação de mFOLFOX 6 com trastuzumabe é esquema efetivo e bem tolerado pelos pacientes portadores de CG metastático HER-2+⁶⁰.

Declaração 61

A imunoterapia para os pacientes com CG metastático deve ser utilizada apenas em protocolos de pesquisa, pois ainda não há evidências consistentes de seu real benefício. Concordância de 70% (nível de evidência B; grau de recomendação 2a).

Comentários

Em setembro de 2017, o anticorpo monoclonal pembrolizumabe foi aprovado como tratamento de pacientes portadores de CG recidivado, localmente avançado ou metastático ou de TEG que expressam a proteína PD-L1. Essa aprovação foi baseada nos resultados dos estudos KEYNOTE-012 e KEYNOTE-059 (estudo multicêntrico, não randomizado, aberto) que selecionou pacientes que progrediram com pelo menos dois esquemas de QT^{3,48}. Outros estudos sugerem que o pembrolizumabe como agente único ou em combinação com cisplatina e fluorouracil possui atividade antitumoral e aceitável tolerância. Está indicado como primeira linha de tratamento para os pacientes PD-L1 positivos.

DISCUSSÃO

Os diferentes aspectos que englobam o tratamento do CG permanecem em constante evolução. Este é um dos principais motivos da realização desta diretriz. Excluindo-se os tumores precoces que podem ser ressecados por via endoscópica, o tratamento cirúrgico é a única modalidade que pode levar a cura.

Atualmente não há mais dúvidas quanto ao papel preponderante da linfadenectomia D2 como base fundamental do tratamento do CG avançado. Este conceito sobre o papel preponderante da linfadenectomia baseia-se em estudos sobre a drenagem linfática do CG publicados por Jinnai *et al.* (1957)³¹ nas décadas de 50-60, demonstrando que a via linfática é a principal rota de disseminação da doença. A ideia na qual linfadenectomias mais agressivas poderiam aumentar ainda mais a sobrevida foi de certa forma abandonada após estudos não demonstrarem nenhum benefício adicional. Curiosamente, o principal estudo que foi negativo (JCOG9501) excluiu os pacientes que tinham metástases em LN para-aórticos radiologicamente detectados, o que acarretou baixa incidência de LN metastáticos encontrados naquela região (8,5%). Talvez sejam exatamente esses pacientes que, após apresentarem boa resposta à QT, possam se beneficiar de disseções linfonodais mais ampliadas.

Outro aspecto cada vez mais relevante é a cirurgia minimamente invasiva. Já existem evidências suficientes que suportam seu emprego com segurança e, por que não, melhores resultados nas ressecções parciais do estômago tanto nos tumores precoces quanto avançados. Quanto à gastrectomia total, tudo indica que é questão de tempo para as evidências definitivas sejam apresentadas.

Inclusive, é possível se atrever que em futuro não tão distante, a cirurgia minimamente invasiva (seja ela laparoscópica ou robótica) será a via de preferência no tratamento do CG, assim como ocorreu na cirurgia bariátrica.

Outra evidência que parece estar cada vez mais consolidada é a realização da QT perioperatória para os tumores proximais do estômago e cárdia. Estudos têm demonstrado que os pacientes toleram melhor este tipo de tratamento quando ele é realizado antes da remoção do estômago. A dúvida que permanece é se os com tumores ressecáveis do terço distal apresentariam o mesmo benefício.

Finalmente, o II Consenso e as Diretrizes da Associação Brasileira de Câncer Gástrico não contemplaram estudos promissores como por exemplo a classificação molecular do CG. Este novo tipo de classificação poderá levar a tratamentos cada vez mais individualizados, com melhores resultados e tolerância.

CONCLUSÃO

Este artigo contempla comentários e orientações sobre o tratamento cirúrgico e combinado (QT e RT) do CG presentes no II Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico da ABCG. Cirurgiões e oncologistas podem se basear nas informações aqui presentes para oferecer o melhor tratamento possível, de acordo com as condições locais disponíveis.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos membros do Consenso pela ajuda científica e à Cynthia Chiaradia pela coleta de dados e apoio estatístico.

Membros do consenso (em ordem alfabética)

| | |
|----------------------------------|---|
| Álvaro Antônio Bandeira Ferraz | Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil |
| Amir Zeide Charruf | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| André Brandalise | Hospital Centro Médico de Campinas, Campinas, SP, Brasil |
| André Maciel da Silva | Instituto Nacional do Câncer-INCA, Hospital Federal do Andaraí, Rio de Janeiro, RJ, Brasil |
| Barlon Alves | Hospital Regional de Ceilândia, Brasília, DF, Brasil |
| Carlos Augusto Martinez Marins | Hospital Federal dos Servidores do Estado/ RJ, Instituto Nacional do Câncer- INCA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil |
| Carlos Alberto Malheiros | Departamento de Cirurgia, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Celso Vieira Leite | Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu, SP, Brasil |
| Claudio José Caldas Bresciani | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Daniel Szor | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Donato Roberto Mucerino | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Durval R. Wohnrath | Fundação Pio XII, Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil |
| Elias Jirjossillias | Departamento de Cirurgia, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Euclides Dias Martins Filho | Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil |
| Fabio Pinatel Lopasso | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Felipe José Fernandez Coimbra | AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil |
| Fernando E. Cruz Felipe | Departamento de Cirurgia Oncológica Digestiva Alta do Hospital de Amor de Barretos, Barretos, SP, Brasil |
| Flávio Daniel Saavedra Tomasisch | Universidade Federal do Paraná, Serv. Oncologia Digestiva do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, R. Brasil |
| Flavio Roberto Takeda | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Geraldo Ishak | Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil |
| Gustavo Andreezza Laporte | Departamento de Cirurgia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil |
| Herbeth José Toledo Silva | Universidade Estadual de Alagoas, Maceió, AL, Brasil |
| Ivan Ceconello | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Joaquim José Gama Rodrigues | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| José Carlos Del Grande | Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Laércio Gomes Lourenço | Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Leonardo Milhomem da Motta | Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil |
| Leonardo Rocha Ferraz | Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil |

| | |
|------------------------------------|--|
| Luis Fernando Moreira | Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil |
| Luis Roberto Lopes | Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil |
| Marcelo Garcia Toneto | Hospital São Lucas da PUC-RS, Faculdade de Medicina da PUC-RS, Porto Alegre, RS, Brasil |
| Marcelo Mester | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Marco Antônio Gonçalves Rodrigues | Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil |
| Maurice Youssef Franciss | Departamento de Cirurgia, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Nelson AdamiAndreollo | Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil |
| Oly Campos Corletta | Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil |
| Osmar Kenji Yagi | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Oswaldo Malafaia | Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil |
| Paulo Pimentel Assumpção | Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil |
| Paulo Roberto Savassi-Rocha | Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil |
| Ramiro Colleoni Neto | Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Rodrigo Jose de Oliveira | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Rubens Antonio AissarSallun | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Rui Weschenfelder | Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil |
| Saint Clair Vieira de Oliveira | Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil |
| Thiago Boechat de Abreu | Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil |
| Tiago Biachi de Castria | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Ulysses Ribeiro Junior | Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |
| Williams Barra | Universidade Federal do Pará, Belem, PA, Brasil |
| Wilson Rodrigues de Freitas Júnior | Departamento de Cirurgia, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil |

REFERÊNCIAS

- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
- Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2020.
- Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):828-37.
- 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.
- Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR et al. II Brazilian Consensus on Gastric Cancer by the Brazilian Gastric Cancer Association. *Arq Bras Cir Dig*. 2020 (epub ahead of print). DOI: 10.1590/0102-672020190001e1514.
- Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Yagi OK, Ribeiro-Júnior U, Zilberstein B, et al. TOTAL OMENTECTOMY IN GASTRIC CANCER SURGERY: IS IT ALWAYS NECESSARY? *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(1):e1425.
- Barchi LC, Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, Ribeiro-Júnior U, Zilberstein B, et al. Esophagojejunal anastomotic fistula: a major issue after radical total gastrectomy. *Updates Surg*. 2019;71(3):429-38.
- Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1887-92.
- Bobo Z, Xin W, Jiang L, Quan W, Liang B, Xiangbing D, et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: meta-analysis and trial sequential analysis of prospective observational studies. *Surg Endosc*. 2019;33(4):1033-48.
- Celli R, Barbieri AL, Colunga M, Sinard J, Gibson JA. Optimal Intraoperative Assessment of Gastric Margins. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(4):353-63.
- Chen K, Pan Y, Zhang B, Maher H, Wang XF, Cai XJ. Robotic versus laparoscopic Gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Surg*. 2017;17(1):93.
- Cozzaglio L, Giovenzana M, Biffi R, Cobiانchi L, Coniglio A, Framarini M, et al. Surgical management of duodenal stump fistula after elective gastrectomy for malignancy: an Italian retrospective multicenter study. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):273-9.
- 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.
- Cuschieri SA, Hanna GB. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma: let us move on to another era. *Ann Surg*. 2014;259(6):e90.
- Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2017;79:1-14.
- Dias AR, Pereira MA, Oliveira RJ, Ramos MFKP, Szor DJ, Ribeiro U, et al. Multivisceral resection vs standard gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2020.
- European Society for Medical Oncology Guideline <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers>.
- 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-curative factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):309-18.
- Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:183.
- Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(2):163-8.
- Gooszen JAH, Goense L, Gisbertz SS, Ruurda JP, van Hillegersberg R, van Berge Henegouwen MI. Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2018;105(5):552-60.
- Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Group DGC. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg*. 2002;89(11):1438-43.
- Hasegawa S, Yoshikawa T, Rino Y, Oshima T, Aoyama T, Hayashi T, et al. Priority of lymph node dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4252-9.
- Haverkamp L, Brenkman HJ, Seesing MF, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI, Luyer MD, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer*. 2015;15:556.
- Heger P, Blank S, Gooßen K, Nienhüser H, Diener MK, Ulrich A, et al. Thoracoabdominal versus transhiatal surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction-a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(1):103-13.
- Hirao M, Takiguchi S, Imamura H, Yamamoto K, Kurokawa Y, Fujita J, et al. Comparison of Billroth I and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: one-year postoperative effects assessed by a multi-institutional RCT. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1591-7.
- Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(1):306-13.
- Hyung WJ, Yang HK, Han SU, Lee YJ, Park JM, Kim JJ, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS03. *Gastric Cancer*. 2019;22(1):214-22.
- Ito S, Ohashi Y, Sasako M. Survival after recurrence in patients with gastric cancer who receive S-1 adjuvant chemotherapy: exploratory analysis of the ACTS-GC trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):449.
- Jeong SH, An J, Kwon KA, Lee WK, Kim KO, Chung JW, et al. Predictive risk factors associated with synchronous multiple early gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7088.
- JINNAI D. [On the difference of growth of the same gastric cancer in the greater and the lesser curvatures]. *Gan*. 1957;48(4):364-5
- Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Kunisaki C, Sakuramoto S, Inaki N, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer*. 2019;22(5):999-1008.
- Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Morita S, Yamada T, Bando E, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):142-51.
- Kaupilla JH, Wahlin K, Lagergren J. Gastrectomy compared to oesophagectomy for Siewert II and III gastro-oesophageal junctional cancer in relation to resection margins, lymphadenectomy and survival. *Sci Rep*. 2017;7(1):17783.

35. Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019.
36. Kim Y, Kim KM, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, et al. Adjuvant Chemotherapy with or without Concurrent Radiotherapy for Patients with Stage IB Gastric Cancer: a Subgroup Analysis of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors (ARTIST) Phase III Trial. *J Gastric Cancer.* 2018;18(4):348-55.
37. Kim MC, Kim SY, Kim KW. Laparoscopic Reinforcement Suture (LARS) on Staple Line of Duodenal Stump Using Barbed Suture in Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: a Prospective Single Arm Phase II Study. *J Gastric Cancer.* 2017;17(4):354-62.
38. Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, Terashima M, Katai H, Yoshikawa T, et al. Burssectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018.
39. Laszkowska M, Silver E, Schrope B, Kastrinos F, Wang TC, Hur C. Optimal Timing of Total Gastrectomy to Prevent Diffuse Gastric Cancer in Individuals with Pathogenic Variants in CDH1. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019.
40. Lee MS, Ahn SH, Lee JH, Park DJ, Lee HJ, Kim HH, et al. What is the best reconstruction method after distal gastrectomy for gastric cancer? *Surg Endosc.* 2012;26(6):1539-47.
41. Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Li J, Hong D. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2020;32:75-87.
42. Li DB, You J, Wang SJ, Zhou YM. Pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer: Results from a pooled analysis. *Asian J Surg.* 2019;42(3):477-81.
43. Liao YY, Peng NF, Long D, Yu PC, Zhang S, Zhong JH, et al. Hepatectomy for liver metastases from gastric cancer: a systematic review. *BMC Surg.* 2017;17(1):14.
44. Liu HP, Zhang YC, Zhang YL, Yin LN, Wang J. Drain versus no-drain after gastrectomy for patients with advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2011;28(3):178-89.
45. Mazer LM, Poultsides GA. What Is the Best Operation for Proximal Gastric Cancer and Distal Esophageal Cancer? *Surg Clin North Am.* 2019;99(3):457-69.
46. Miya K, Ito H, Katsube T, Tsuboi A, Yamazaki N, Asakawa H, et al. Prognostic Factors Affecting Survival After Multivisceral Resection in Patients with Clinical T4b Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(12):1993-9.
47. Mogal H, Fields R, Maithel SK, Votanopoulos K. In Patients with Localized and Resectable Gastric Cancer, What is the Optimal Extent of Lymph Node Dissection-D1 Versus D2 Versus D3? *Ann Surg Oncol.* 2019;26(9):2912-32.
48. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717-26.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
50. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-96.
51. Oh Y, Kim MS, Lee YT, Lee CM, Kim JH, Park S. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):33-43.
52. Omlloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007;246(6):992-1000; discussion -1.
53. Ramos MFKP, Pereira MA, Barchi LC, Yagi OK, Dias AR, Szor DJ, et al. Duodenal fistula: The most lethal surgical complication in a case series of radical gastrectomy. *Int J Surg.* 2018;53:366-70.
54. Ramos MFKP, Pereira MA, Charruf AZ, Dias AR, Castria TB, Barchi LC, et al. CONVERSION THERAPY FOR GASTRIC CANCER: EXPANDING THE TREATMENT POSSIBILITIES. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(2):e1435.
55. Ramos MFKP, Barchi LC, Weston AC, Zilberstein B. MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR GASTRIC CANCER: PARADIGM SHIFT. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(4):e1483.
56. Raziiee HR, Cardoso R, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, et al. Systematic review of the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S116-24.
57. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(2):277-83.
58. 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.
59. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-49.
60. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanen A, Louvet C, Bachet JB, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer.* 2015;102(4):324-31.
61. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2014;101(6):653-60.
62. Zaanen A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2018;50(8):768-79.
63. Yan JF, Chen K, Pan Y, Maher H, Zhu HP, Lou SM, et al. Laparoscopic gastrectomy using intracorporeally hand-sewn anastomosis of esophagojejunostomy, gastroduodenostomy, or gastrojejunostomy for gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e19002.
64. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):329-38.
65. Youn HG, An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):448-54.
66. Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(20):1983-92.