



CURSO DE MEDICINA

THAINÁ DE CARVALHO ROSAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RAMUCIRUMAB E PACLITAXEL OU NAB-PACLITAXEL
PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2023

THAINÁ DE CARVALHO ROSAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE RAMUCIRUMAB E PACLITAXEL OU NAB-PACLITAXEL
PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Thiago Kaique Nunes Monteiro

Salvador

2023

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico é um grande problema de saúde mundial, por ser um dos cânceres mais prevalentes e fatais. A baixa taxa de diagnóstico precoce significa que a maioria dos pacientes tem doença em estágio avançado no momento do diagnóstico. A associação do Ramucirumab, um anticorpo monoclonal humano IgG1 antagonista do fator de crescimento endotelial vascular-2 (VEGFR-2) ao Paclitaxel, indutor da parada do ciclo celular do tumor e promotor da imunidade antitumoral ou ao Nab-paclitaxel, Paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina, são ditas como promissoras para o tratamento de segunda linha do câncer gástrico irrecorrível e recorrente, a serem revisadas nesse trabalho em busca de evidências da sua eficácia. **Objetivo:** Revisar as evidências da eficácia da terapia de associação entre Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A busca foi realizada nas bases de dados das plataformas *MEDLINE/PubMed* por meio da combinação de Descritores em Ciências de Saúde (DeCS/MeSH). Os descritores utilizados, em conjunto, consistem em: “Ramucirumab” AND “Paclitaxel” OR “Taxol” OR “Nab-paclitaxel” AND “treatment” OR “therapy” AND “advanced gastric cancer” OR “advanced stomach neoplasm”. **Resultados:** foram encontrados 365 artigos nas bases de dados, dos quais 362 foram excluídos. Foram selecionados 4 artigos para avaliação pela ferramenta *CONSORT*. Ao fim do processo de seleção, foram incluídos três artigos nessa revisão sistemática. Todos foram publicados entre 2013 e 2023, em Inglês. A duração dos estudos variou entre 11,3 e 45 meses. Os artigos foram publicados em periódicos com bom fator de impacto, sugerindo-se boa repercussão e credibilidade. A pontuação pelo *CONSORT* variou entre 82,3% e 96,9%, demonstrando boa qualidade. **Conclusão:** O presente trabalho encontrou evidências consistentes da eficácia da associação de Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado. Dessa forma, a combinação de tais fármacos mostrou atividade promissora e toxicidades gerenciáveis, sendo uma opção útil de terapia de segunda linha para essa enfermidade.

Palavras-chave: Ramucirumab; Paclitaxel; Nab-paclitaxel; Tratamento; Terapia; Câncer gástrico avançado; Neoplasia gástrica avançada.

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is a major global health problem, as it is one of the most prevalent and fatal cancers. The low rate of early diagnosis means that most patients have advanced-stage disease at the time of diagnosis. The association of Ramucirumab, a human IgG1 monoclonal antibody antagonist of vascular endothelial growth factor-2 (VEGFR-2) with Paclitaxel, an inducer of tumor cell cycle arrest and promoter of antitumor immunity, or with Nab-paclitaxel, Paclitaxel linked to nanoparticles of albumin, are said to be promising for the second-line treatment of unresectable and recurrent gastric cancer, to be reviewed in this work in search of evidence of their effectiveness. **Objective:** To review the evidence on the effectiveness of combination therapy between Ramucirumab and Paclitaxel or Nab-paclitaxel in the treatment of patients with advanced gastric cancer. **Methods:** This is a systematic literature review. The search was carried out in the databases of the MEDLINE/PubMed platforms using a combination of Health Sciences Descriptors (DeCS/MeSH). The descriptors used, together, consist of: “Ramucirumab” AND “Paclitaxel” OR “Taxol” OR “Nab-paclitaxel” AND “treatment” OR “therapy” AND “advanced gastric cancer” OR “advanced stomach neoplasm”. **Results:** 365 articles were found in the databases, of which 362 were excluded. 4 articles were selected for evaluation using the CONSORT tool. At the end of the selection process, three articles were included in this systematic review. All were published between 2013 and 2023, in English. The duration of the studies varied between 11.3 and 45 months. The articles were published in journals with a good impact factor, suggesting good repercussion and credibility. The CONSORT score varied between 82.3% and 96.9%, demonstrating good quality. **Conclusion:** The present study found consistent evidence of the effectiveness of the combination of Ramucirumab and Paclitaxel or Nab-paclitaxel in the treatment of patients with advanced gastric cancer. Thus, the combination of such drugs showed promising activity and manageable toxicities, making it a useful second-line therapy option for this disease.

Keywords: Ramucirumab; Paclitaxel; Nab-paclitaxel; Treatment; Therapy; Advanced gastric cancer; Advanced stomach neoplasm.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVO	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 Definição	8
3.2 Classificação	8
3.3 Fatores de risco	8
3.4 Sinais e sintomas	9
3.5 Diagnóstico	10
3.6 Tratamento	11
4 METODOLOGIA	13
4.1 Desenho do estudo	13
4.2 Estratégia de busca	13
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	13
4.4 Identificação e seleção dos estudos	14
4.5 Extração de dados	14
4.6 Avaliação da qualidade metodológica	14
4.7 Aspectos éticos	14
5 RESULTADOS	15
5.1 Características gerais dos estudos	16
6 DISCUSSÃO	23
7 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27
ANEXO A- Algoritmo para tratamento de segunda linha de câncer gástrico avançado/ metastático irresecável	32
ANEXO B – Algoritmo da imunoterapia e terapia direcionada para câncer gastroesofágico avançado	33

1. INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é um grande problema de saúde mundial, por ser um dos cânceres mais prevalentes e fatais. Constitui-se o quarto tipo mais comum de câncer nos homens e o quinto nas mulheres.⁽¹⁾ As pesquisas epidemiológicas afirmam que aproximadamente 1 milhão de novos casos surjam a cada ano e colocam esta afecção como a terceira causa de morte por câncer no mundo.⁽²⁾ Seus estágios iniciais tendem a se apresentar de forma assintomática ou com sintomas de dispepsia sugestivos de doenças de menor gravidade, como úlcera péptica, assim, tal enfermidade costuma ser diagnosticada em situação avançada, necessitando de intervenções imediatas e eficazes, devido ao alto risco de morbidade.

Em números absolutos, estima-se que aproximadamente 990.000 indivíduos são diagnosticados com câncer gástrico a cada ano e destes, 738.000 morrem pela enfermidade.⁽³⁾ Sendo assim, é evidente a necessidade da constante busca por métodos mais eficazes para o tratamento dessa doença, em prol de diminuir seus sintomas e aumentar a sobrevida dos pacientes. Ademais, a baixa taxa de diagnóstico precoce significa que a maioria dos enfermos tem doença em estágio avançado no momento do diagnóstico e, portanto, a melhor janela cirúrgica tende a ser perdida.⁽⁴⁾ Desse modo, é fundamental que a estratégia terapêutica seja discutida entre uma equipe multidisciplinar composta, sobretudo, pela Oncologia Clínica, Radioterapia e Oncologia Cirúrgica. Assim, para indivíduos sem evidência de doença metastática ao estadiamento inicial, a ressecção cirúrgica será o ponto fundamental do tratamento, podendo estar associada à quimioterapia perioperatória, adjuvante ou quimiorradioterapia. Já na doença metastática, o principal manejo é sistêmico, podendo-se usar de forma isolada ou associada a quimioterapia combinada, terapia alvo molecular e imunoterapia.⁽⁴⁾

O Ramucirumab (RAM), anticorpo monoclonal humano IgG1 antagonista do fator de crescimento endotelial vascular-2 (VEGFR-2), foi o primeiro agente antiangiogênico no Japão a ser aprovado para o tratamento de segunda linha do câncer gástrico, ganhando à posteriori adesão internacional. Este antagonista impede a ligação do ligante e a ativação da via mediada pelo receptor nas células endoteliais⁽⁵⁾, inibe a angiogênese tumoral e tem efeito antitumoral. A sua associação ao Paclitaxel (PTX), indutor da parada do ciclo celular do tumor e promotor da imunidade antitumoral⁽⁶⁾ ou com o Nab-paclitaxel, Paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina, para a terapia de segunda linha do câncer gástrico irressecável e recorrente são ditas como promissoras a serem revisadas nesse trabalho em busca de evidências da sua eficácia.

2. OBJETIVO

Revisar as evidências da eficácia da terapia de associação entre Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

O câncer gástrico caracteriza-se pelo crescimento desordenado de células do estômago, que podem invadir tecidos e órgãos adjacentes e à distância.

3.2 CLASSIFICAÇÃO

As neoplasias gástricas podem ser classificadas segundo critérios anatômicos, histopatológicos ou de evolução. Anatomicamente, pode-se dividi-las em dois grandes grupos: de tumores cárdicos e os não cárdicos, possuindo etiologias e epidemiologias diferentes.⁽³⁾

Histologicamente, segundo a classificação de Lauren, os carcinomas gástricos podem ser diferenciados em dois subtipos principais: intestinal e difuso.⁽⁷⁾ Pela evolução, podem ser precoces, quando confinados à mucosa e/ou submucosa, com ou sem metástase linfonodal⁽⁸⁾, tendo melhor prognóstico, com taxa de sobrevida em 5 anos de 90%⁽⁹⁾, e avançados, quando há invasão da muscular da mucosa ou de planos mais profundos, tendo pior prognóstico, com taxa de sobrevida de 5 anos de cerca de 60% ou menos.⁽¹⁰⁾ Sendo assim, a classificação segundo tais critérios é de suma importância para a avaliação do quadro do paciente e a conduta a ser tomada.

3.3 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico são diversos e podem ser divididos em dois grupos: o dos não modificáveis (idade avançada, sexo masculino, etnia, histórico familiar e presença de síndromes hereditárias predisponentes) e o dos modificáveis (fatores comportamentais, como tabagismo, consumo de álcool, infecção por *Helicobacter pylori* e exposição à radiação).⁽³⁾

De fato, a infecção por *H. Pylori* é um alto fator de risco para o desencadeamento dessa enfermidade.⁽¹¹⁾ Pois, pode gerar inflamação progressiva e duradoura da mucosa gástrica, seguida de atrofia, culminando em neoplasia intraepitelial e avançada.⁽¹²⁾ Essa bactéria pode estar presente na cavidade oral, sendo disseminada de forma oral-oral, e na água potável, sendo

más condições de vida e de saneamento fatores que podem contribuir para que haja a infecção humana pelo processo fecal-oral.⁽¹³⁾ Assim, estima-se que cerca de metade da população adulta do mundo esteja infectada por *H.pylori*, entretanto uma pequena minoria desenvolve o câncer gástrico.⁽¹⁴⁾ Já que é ocasionado pelos diferentes tipos de fatores de virulência da bactéria, além do hospedeiro e dos fatores ambientais.⁽¹¹⁾ Dessa forma, a infecção é uma causa necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento da neoplasia.

Ademais, alguns dos outros fatores são: o da variabilidade racial/étnica, por exemplo, a significativa incidência em japoneses, chineses e coreanos⁽¹²⁾; o consumo de sal, que pode ocasionar irritação da mucosa gástrica, evoluindo para gastrite atrófica e alterações da síntese e proliferação celular; a ingestão de álcool, podendo proporcionar a formação de espécies reativas de oxigênio -grandes mutagênicos-⁽¹⁾; o tabagismo; consumo significativo de carne vermelha e processada; baixo status socioeconômico e alta densidade populacional.⁽¹⁵⁾

Em suma, há um predomínio dos fatores de risco modificáveis, dessa forma, a mudança de hábitos de vida e ações governamentais em prol da prevenção da neoplasia de estômago são relevantes e recomendáveis.

3.4 SINAIS E SINTOMAS

De fato, a tendência das neoplasias de estômago é de possuírem um estágio inicial assintomático, silencioso e com ótimo prognóstico. Já no estágio avançado, de pior prognóstico, há manifestação sintomatológica, sobretudo através da perda ponderal, em cerca de 70 a 80% dos pacientes, além de plenitude gástrica, anorexia, dispepsia e disfagia.⁽¹⁶⁾ Astenia, hematêmese, melena, perda oculta de sangue, anemia e complicações decorrentes de metástases, como icterícia, ascite e fraturas também podem caracterizar o quadro clínico.⁽¹⁷⁾

No exame físico, massa epigástrica, hepatomegalia, icterícia, ascite e clássicos sinais de doença metastática, tais como linfonodos de Virshov e da irmã Maria José e o sinal da prateleira de Blumer podem ser achados⁽¹⁶⁾. Tal curso contribui com a descoberta tardia e em fase avançada, exigindo uma assertiva conduta médica para mitigar as repercussões e aumentar a sobrevida dos pacientes.

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de adenocarcinoma é o mais comum, representando entre 90% e 95% dos casos, já os menos comuns, são os de linfomas, leiomiossarcomas, tumores neuroendócrinos e tumor estromal gastrointestinal.⁽³⁾ Como o câncer gástrico tende a estar associado a lesões bem definidas de atrofia e metaplasia da mucosa, estas costumam ser facilmente identificadas endoscopicamente e confirmadas pela histologia.⁽¹²⁾ Tendo, assim, a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia como o método diagnóstico predominante e a tomografia computadorizada de tórax (TC), abdome e pelve feitas para a realização do estadiamento⁽¹⁶⁾. Podendo-se também efetuar tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) em casos específicos como, por exemplo, na doença localmente avançada cT3-T4 ou linfonodo regional suspeito sem metástase nos exames de imagem. Entretanto, é importante citar a sua baixa acurácia em tumores específicos, como anel de sinete ou do tipo difuso, tumores mucinosos e na avaliação de acometimento do peritônio.

Caso TC negativa para metástase, pode ser feita a ultrassonografia endoscópica para determinar a profundidade do tumor e o envolvimento do linfonodo regional (estadiamento locorregional), sobretudo em pacientes $<$ ou $=$ T2N0. Ademais, radiografias com contraste duplo de bário podem mostrar lesões ocultas na EDA. Além disso, é necessário pedir hemograma, eletrólitos e função hepática para averiguar o estado geral, a hidratação e possível existência de anemia e de metástases hepáticas. Em vigência de cirurgia, deve-se dosar o nível do antígeno carcinoembrionário (CEA) no pré e pós-operatório.⁽¹⁷⁾

Países com alta incidência, como o Japão, fazem programas de vigilância através da realização do método triagem com endoscopia⁽¹⁸⁾, enquanto outros com menos recurso e/ou conhecimento técnico preferem a não invasiva através de níveis de pepsinogênio, com limitação de sensibilidade e especificidade.⁽¹⁹⁾ Já os países com média e baixa incidência, como os Estados Unidos e o Brasil, tendem a não submeter a população geral à triagem, direcionando os métodos diagnósticos para indivíduos com quadros que gerem a hipótese de neoplasia gástrica.

3.6 TRATAMENTO

De fato, o tratamento preferencial para o câncer gástrico localizado ao estadiamento inicial é a ressecção cirúrgica^(20,21), podendo-se associar a quimioterapia perioperatória, adjuvante ou quimiorradioterapia. Ademais, na progressão para a doença metastática, um estágio com pior prognóstico, a conduta mais benéfica tende a ser a paliativa, visando aumentar a sobrevida global, reduzir os sintomas do avanço da enfermidade e melhorar a qualidade de vida. Sendo assim, destaca-se a combinação de quimioterápicos ou quimioterapia associada a terapia alvo molecular e imunoterapia ou ambas de forma isolada. Tem-se também a radioterapia, com indicação para tumor residual ou irressecável, recidiva local e metástase à distância⁽⁴⁾, porém carece de maior cautela devido ao possível risco de reações adversas graves, já que a tolerância da mucosa gástrica à radiação é baixa⁽²²⁾, assim, mesmo com o progresso da redução do volume e da dose administrada tal dano pode ser inevitável.⁽²³⁾

De acordo com a combinação mais indicada, primeiramente, tem-se que a neoplasia de estômago é relativamente sensível aos quimioterápicos, dessa forma, a aplicação focal de quimioterapia neoadjuvante pode reduzir de modo significativo o estadiamento do tumor, aumentar a taxa de sucesso cirúrgico e prolongar o tempo de sobrevida do paciente. Além disso, em casos de laparotomia em estágio irressecável, tal terapia pode possibilitar a reoperação para ressecção tumoral completa.⁽⁴⁾ Segundamente, a imunoterapia, através do uso de vacinas imunes contra o tumor ou anticorpos antitumorais, age ativando o próprio sistema imunológico contra o câncer.⁽²⁴⁾ Em terceiro, tem-se a terapia de alvo molecular, atuando por diversas vias, como a do crescimento celular, ciclo celular, da apoptose, angiogênese e invasão tumoral.^(25,26)

Como a maioria dos fármacos age em apenas um alvo, sabendo-se que os mecanismos de transdução de sinal nas células são complexos, combinar medicamentos que atuam em sistemas multifatoriais de rede cruzada tende a melhorar a eficiência e a eficácia da terapia antitumoral para o câncer gástrico.⁽⁴⁾ Dessa forma, tem-se como recomendável o seguinte protocolo: tratamento de primeira linha para estágio avançado e metastático com quimioterapia com Platina e Fluoropirimidina^(27,28,29). Com a progressão da doença após tal terapia, tratamento de segunda linha com quimioterapia com Irinotecano ou um Taxano.

Ademais, o estudo REGARD de fase 3 trouxe como inovação no tratamento de segunda linha o Ramucirumab⁽³⁰⁾, tendo, posteriormente, seu uso em monoterapia ou em associação ao Paclitaxel aprovado nos EUA⁽³¹⁾, Japão e outros países, por demonstrar

significativos resultados de sobrevida de modo estatístico e clínico.⁽³²⁾ Tratando-se da combinação do primeiro, caracterizado por ser um anticorpo monoclonal humano IgG1 antagonista do fator de crescimento endotelial vascular-2, promovendo a inibição da angiogênese tumoral e um efeito antitumoral; com o segundo, indutor da parada do ciclo celular do tumor e promotor da imunidade antitumoral⁽⁶⁾. Ademais, estudos também abordam a associação do Ramucirumab com o Nab-paclitaxel, paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina, desenvolvido para evitar reações de hipersensibilidade e toxicidades associadas a agentes de transporte à base de solventes, com atividade terapêutica mais seletiva e eficaz sobre as células tumorais e com melhor tolerabilidade.^(33,34,35) Sendo assim, tais agregações ditas como promissoras na terapia do câncer gástrico irresssecável e recorrente, serão revisadas nesse trabalho em busca de evidências da sua eficácia.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática de literatura de estudos de ensaio clínico.

4.2 Estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados das plataformas *MEDLINE/PubMed* por meio da combinação de Descritores em Ciências de Saúde (DeCS/MeSH). Os descritores utilizados, em conjunto, consistem em: “Ramucirumab” *AND* “Paclitaxel” *OR* “Taxol” *OR* “Nab-paclitaxel” *AND* “*treatment*” *OR* “*therapy*” *AND* “*advanced gastric cancer*” *OR* “*advanced stomach neoplasm*”.

A busca pelos descritores no *MEDLINE/PubMed* resultou em: (Ramucirumab) *AND* (Paclitaxel) *OR* (Taxol) *OR* (Nab-paclitaxel) *AND* (*treatment*) *OR* (*therapy*) *AND* (*advanced gastric cancer*) *OR* (*advanced stomach neoplasm*).

O filtro de tipo de artigo (ensaio clínico controlado), de idioma (Inglês), de tempo (2013-2023) e de texto completo foram selecionados para a busca.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos ensaios clínicos encontrados na base de dados *MEDLINE* e *PubMed*, em Inglês, de acordo com o seguinte critério:

1. Estudos que abordem a temática específica da associação de Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado.

Serão excluídos artigos não disponíveis na íntegra, duplicados, em idioma que não seja o Inglês, estudos que não respondem ao objetivo da pesquisa, artigos cujos títulos ou resumos não correspondam à temática central do trabalho, estudos em que a intervenção

englobe a associação de outros medicamentos e/ou que não sejam ensaio clínico.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Os trabalhos serão identificados pelo autor que realizará, a leitura dos seus títulos e resumos, avaliando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos que não apresentarem resumos e não forem excluídos por título, bem como os artigos cujo resumo não for suficiente para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, serão triados para leitura do texto completo, para a definição quanto a sua elegibilidade. Após serem triados, os textos completos dos artigos serão acessados pelo autor, confirmando-se a inclusão dos trabalhos na revisão sistemática.

4.5 Extração dos dados

As características extraídas dos estudos serão: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, revista científica de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, período de realização da pesquisa, descrição dos participantes inscritos, intervenções utilizadas (tipo, dose e frequência), tempo de intervenção, resultados acerca do desfecho no tratamento e conclusões.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Após leitura dos artigos será preenchido check-list fundamentado no *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* e serão considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos 70% dos aspectos de maneira satisfatória.

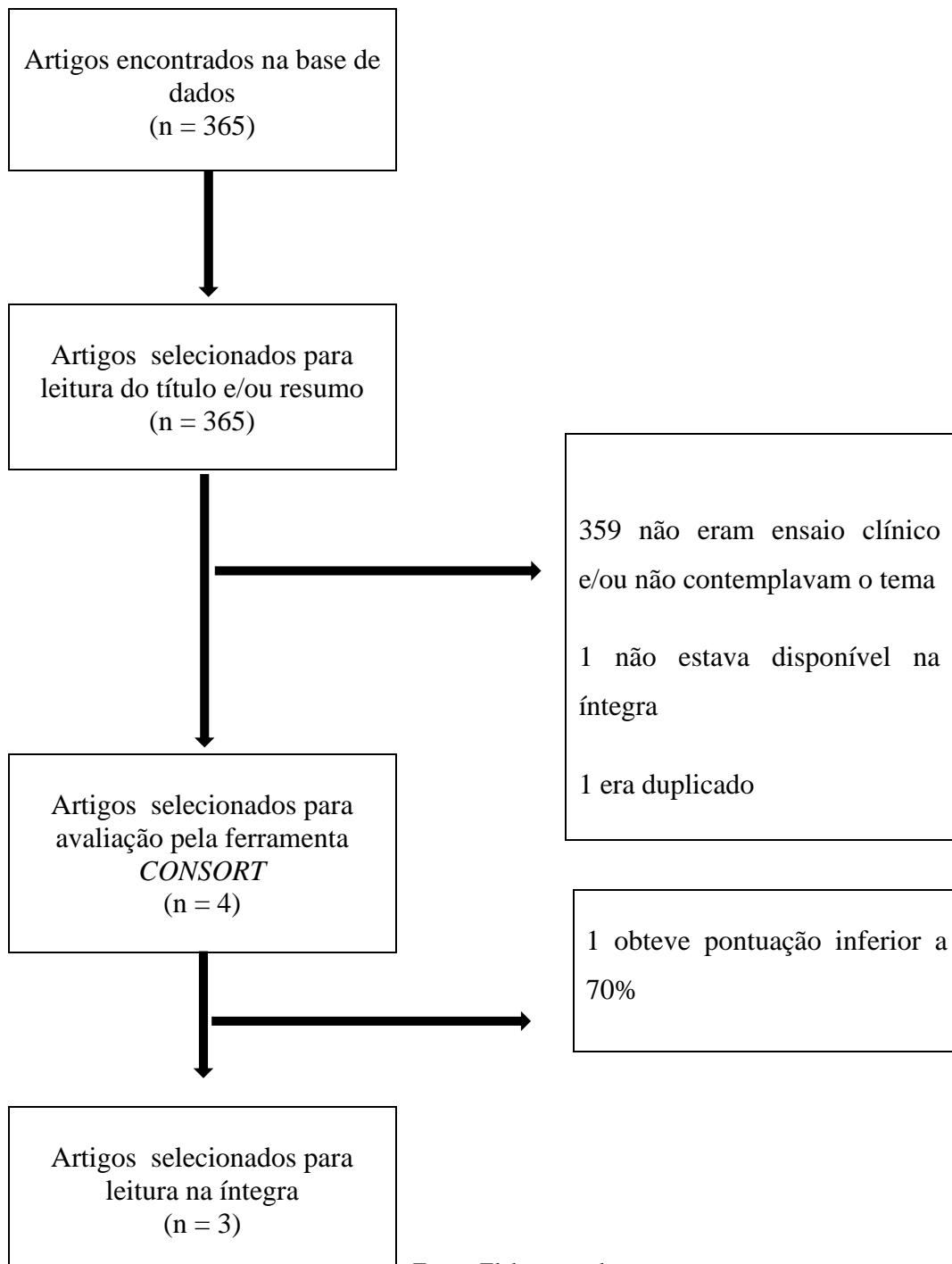
4.7 Aspectos éticos

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não será necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

Após pesquisa inicial na base de dados *PubMed/MEDLINE*, foram encontrados 365 artigos, dos quais 362 foram excluídos. Dentre estes, 1 não estava disponível na íntegra, 359 não eram ensaio clínico e/ou não contemplavam o tema e 1 era duplicado. Foram selecionados 4 artigos para avaliação pela ferramenta *CONSORT* (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos



Fonte: Elaboração da autora.

Assim, quatro estudos foram submetidos a avaliação pela ferramenta *CONSORT* e um deles apresentou pontuação inferior a 70%. Ao fim do processo de seleção, foram incluídos três artigos nessa revisão sistemática (Figura 1).

5.1 Características gerais dos estudos

Todos os artigos foram publicados entre 2013 e 2023, em Inglês. A duração dos estudos variou entre 11,3 e 45 meses.

Os artigos foram publicados em periódicos com bom fator de impacto, sugerindo-se boa repercussão e credibilidade.

A pontuação pelo *CONSORT* variou entre 82,3% e 96,9%, demonstrando boa qualidade (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos estudos

	Autor/Ano	Idioma	Local	Duração	Periódico	Fator de impacto em 2021	Consort
6	Cascinu S <i>et al.</i> ³⁶ , 2021	Inglês	Europa, Ásia, EUA, América do Sul e Leste da Ásia	12 meses	<i>The Oncologist</i>	5.83*	82,3%
2	Wilke H <i>et al.</i> ³⁷ , 2014	Inglês	Américas do Norte e do Sul, Europa, Ásia e Austrália.	45 meses	<i>The Lancet Oncology</i>	54.45*	96,9%
3	Bando H <i>et al.</i> ³⁸ , 2018	Inglês	Japão	11,3 meses	<i>European Journal of Cancer</i>	7.74**	82,3%

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

* *Journal Citation Reports*

** *Scopus*

a. Risco de vieses dos estudos selecionados

Os estudos apresentaram boa avaliação metodológica pelo *CONSORT*. Cascinu S *et al.*³⁶ apresentou tais critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, consentimento informado assinado, adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica confirmado histologicamente ou citologicamente, doença metastática ou doença irresssecável localmente avançada, progressão da doença durante ou dentro de 4 meses após a última dose da terapia de primeira linha (duplo Platina/Fluoropirimidina com ou sem Antraciclina), órgãos funcionando bem (fígado, rim, sangue) e bom status de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* Status de desempenho 0 a 1. Além dos seguintes critérios de exclusão: quimioterapia de primeira linha para câncer gástrico metastático, exceto Platina/Fluoropirimidina dupla com ou sem Antraciclina, terapia sistêmica prévia com outras drogas antiangiogênicas, pressão alta descontrolada, doença cardíaca sintomática ou mal controlada ou ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses e evidência de metástase no sistema nervoso central (SNC) no início do estudo. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber Paclitaxel por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 em combinação com Ramucirumab (8 mg/kg) ou placebo administrado por via intravenosa nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. A randomização foi estratificada por região geográfica (região 1, Europa, Austrália e EUA; região 2, resto do mundo, incluindo América do Sul; e região 3, leste da Ásia), tempo de progressão após a primeira dose da terapia de primeira linha (<6 meses vs. ≥6 meses) e mensurabilidade da doença (mensurável vs. Não mensurável apenas). Houve cegamento da randomização, investigador e pacientes. Não foram relatados mais detalhes referentes à randomização. Os participantes foram continuamente tratados e monitorados até a progressão radiográfica ou sintomática da doença, toxicidade que exigisse cessação, descumprimento do protocolo ou retirada do consentimento. Não foram relatadas informações sobre perda de segmento.

Wilke H *et al.*³⁷ apresentou critérios de inclusão e exclusão similares aos de Cascinu S *et al.*³⁶. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber Ramucirumab 8 mg/kg ou placebo por via intravenosa nos dias 1 e 15, mais Paclitaxel 80 mg/m por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias. Através de uma sequência de randomização gerada usando o método de blocos permutados dentro de cada estrato por um estatístico não envolvido nas atividades do estudo. A randomização foi estratificada por região geográfica (região 1, Europa, Israel, Austrália e EUA; região 2, Argentina, Brasil, Chile e México; e região 3, Japão, Coreia do Sul, Hong Kong, Cingapura e Taiwan). Tempo de progressão após a primeira dose da terapia de primeira linha (<6 meses vs. ≥6 meses) e

mensurabilidade da doença (mensurável vs não mensurável). Essa sequência foi programada em uma voz interativa centralizada ou sistema de resposta na internet. Os locais de estudo inscreveram pacientes acessando o sistema centralizado de voz interativa ou resposta na internet, que atribuíam um número de identificação exclusivo a cada um e os designava aleatoriamente a um dos dois grupos de tratamento. Pacientes, equipe médica, investigadores do estudo, indivíduos que manusearam e analisaram os dados e o financiador foram mascarados para designação de tratamento. Ramucirumab e placebo para infusão eram idênticos em aparência para preservar o mascaramento. O desmascaramento só poderia ser feito para pacientes individuais apenas mediante solicitação de um médico do estudo, caso o conhecimento da identidade do medicamento do estudo fosse importante para o tratamento de eventos adversos graves. Os participantes foram continuamente tratados e monitorados até a progressão radiográfica ou sintomática da doença, toxicidade que exigisse cessação, descumprimento do protocolo ou retirada do consentimento. Foram relatadas informações sobre perda de segmento, sendo a progressão da doença a razão mais comum para a descontinuação do tratamento em ambos os grupos (236 [72%] de 330 no grupo Ramucirumab mais Paclitaxel vs 255 [76%] de 335 no grupo placebo mais Paclitaxel); 39 (12%) e 38 (11%) pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Um paciente que foi aleatoriamente designado para placebo, mas recebeu Ramucirumab foi desmascarado para o investigador antes da cirurgia devido à ocorrência de eventos adversos graves (sepse e oclusão intestinal).

Bando H *et al.*³⁸ foi um estudo aberto, de braço único, conduzido em 12 centros no Japão. Os principais critérios de inclusão foram os seguintes: ≥ 20 anos de idade; adenocarcinoma gástrico avançado/recorrente irressecável confirmado histologicamente; quimioterapia prévia de primeira linha contendo Fluoropirimidinas; câncer refratário a um regime de quimioterapia de primeira linha contendo Fluoropirimidina, com progressão da doença ou recaída observada menos de 24 semanas após a dose final de quimioterapia adjuvante; uma lesão mensurável avaliada pelas diretrizes Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, *RECIST* versão 1.1; uma pontuação de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1; e medula óssea adequada, função hepática e renal. Os principais critérios de exclusão foram os seguintes: tratamento prévio com taxanos e/ou inibidores de VEGF/VEGFR; neuropatia sensorial periférica de grau 2 ou mais grave; história recente de tromboembolismo; história recente de perfuração gastrointestinal ou hemorragia grave; e hipertensão incontrolável. Todos os pacientes forneceram consentimento informado

por escrito antes da inscrição. Quarenta e cinco pacientes foram inscritos; 43 receberam o tratamento do estudo. Receberam Nab-paclitaxel na dose de 100 mg/m nos dias 1, 8 e 15 e Ramucirumab na dose de 8 mg/kg nos dias 1 e 15 de um programa de 28 dias. Não houve randomização e nenhum tipo de cegamento. O tratamento foi continuado até que ocorresse progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento. As razões para a interrupção do tratamento foram a progressão da doença em 34 pacientes e um efeito adverso em um paciente.

Tabela 2 – Risco de vieses dos estudos selecionados

Ensaio	Cegamento da randomização	Estudo interrompido precocemente	Cegamento dos pacientes	Cegamento da equipe assistencial	Cegamento na avaliação dos desfechos
Cascinu S <i>et al.</i> ³⁶	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Wilke H <i>et al.</i> ³⁷	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Bando H <i>et al.</i> ³⁸	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

b. Intervenção e resultados dos ensaios clínicos selecionados

Dois artigos avaliaram os efeitos da combinação entre Ramucirumab e Paclitaxel para o tratamento do câncer gástrico avançado e um avaliou os efeitos da combinação entre Ramucirumab e Nab-paclitaxel para o tratamento do câncer gástrico avançado. Assim, os ensaios clínicos selecionados para essa revisão avaliaram possíveis benefícios dessas modalidades terapêuticas.

Tabela 3 – Intervenção e resultados dos ensaios clínicos selecionados

Autor	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Intervenção	Resultado
1. Cascinu S <i>et al.</i> ³⁶	Ensaio clínico randomizado	665 pacientes	Receber Paclitaxel IV nos dias 1, 8 e 15 em combinação com Ramucirumab (8 mg/kg) ou placebo IV nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias.	Taxa de resposta objetiva de 28% no braço de Ramucirumab mais Paclitaxel versus 16% no de Paclitaxel mais placebo e qualidade de vida de 40% vs. 30% respectivamente.
2. Wilke H <i>et al.</i> ³⁷	Ensaio clínico randomizado	665 pacientes	Receber Paclitaxel IV nos dias 1, 8 e 15 em combinação com Ramucirumab (8 mg/kg) ou placebo IV nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias.	Taxa de sobrevida global com mediana de 9,6 meses no braço de Ramucirumab mais Paclitaxel versus 7,4 meses no de Paclitaxel mais placebo.
3. Bando H <i>et al.</i> ³⁸	Ensaio clínico	43 pacientes	Receber Nab-paclitaxel 100 mg/m IV nos dias 1, 8 e 15, mais Ramucirumab 8 mg/kg IV nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias.	Resposta geral 54,8%, sobrevida livre de progressão 7,6 meses e taxa de controle da doença 92,9%.

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

Cascinu S *et al.*³⁶ tinha como objetivo avaliar o uso do medicamento Paclitaxel mais Ramucirumab em comparação com Paclitaxel mais placebo e seus benefícios no controle da doença e na redução do tumor em relação à qualidade de vida e ao controle dos sintomas no câncer gástrico/JEG avançado. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber Paclitaxel por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 em combinação com Ramucirumab (8 mg/kg) ou placebo administrado por via intravenosa nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Os resultados incluíram taxa de resposta objetiva e qualidade de vida. Imagens do tórax, abdômen e áreas pélvicas foram obtidas (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) em todos os pacientes no início do estudo e a cada 6 semanas durante os primeiros 6 meses e a cada 9 semanas a partir de então. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com o *RECIST* versão 1.1. A qualidade de vida foi avaliada usando o *European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30* (versão 3.0), que os pacientes concluíram no início, a cada 6 semanas e no final da terapia. Como resultado, apresentou taxa de resposta objetiva de 28% nos braços de Ramucirumab e Paclitaxel versus 16% e qualidade de vida 40% versus 30% respectivamente.

Wilke H *et al.*³⁷ tinha como objetivo avaliar se o Ramucirumab em combinação com Paclitaxel aumentaria a sobrevida global em pacientes previamente tratados para câncer gástrico avançado em comparação com placebo mais Paclitaxel. Os pacientes receberam Ramucirumab 8 mg/kg ou placebo por via intravenosa nos dias 1 e 15, mais Paclitaxel 80 mg/m² por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias. O desfecho primário foi sobrevida global na população com intenção de tratar. Tomografias computadorizadas foram feitas a cada 6 semanas. Dados de segurança foram coletados continuamente e avaliações laboratoriais locais (incluindo hematologia, química clínica, coagulação e urinálise foram feitas no início, antes de cada tratamento, no final da terapia e 30 dias após a última dose do medicamento do estudo; os eventos adversos foram classificados de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE; versão 4.02)*. Planejaram avaliar a qualidade de vida a cada 6 semanas até a progressão usando o questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (*EORTC QLQ-C30, versão 3.0*) e o questionário de estado de saúde de três níveis e cinco dimensões EuroQoL (*EQ-5D-3L*). O status de desempenho foi avaliado no início de cada ciclo, no final da terapia e no acompanhamento de 30 dias. Sangue para análise de anticorpos anti-ramucirumab (imunogenicidade) foi obtido no início, dia 15 do ciclo 2 e dia 1 do ciclo 4, e no acompanhamento de 30 dias, e os soros dos pacientes foram analisados.

Como resultado, obteve que a sobrevida global foi significativamente maior no grupo Ramucirumab mais Paclitaxel do que no grupo placebo mais Paclitaxel (mediana de 9,6 meses [95% CI 8,5-10,8] versus 7,4 meses [95% CI 6,3-8,4] respectivamente).

Bando H *et al.*³⁸ tinha como objetivo investigar a eficácia e a segurança da terapia combinada de Nab-paclitaxel mais Ramucirumab em pacientes com câncer gástrico avançado refratário à quimioterapia de primeira linha. Quarenta e três pacientes com câncer gástrico avançado irressuscitável e refratário à quimioterapia de primeira linha receberam Nab-paclitaxel 100 mg/m² por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15, mais Ramucirumab 8 mg/kg por via intravenosa nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. O desfecho primário foi a taxa de resposta geral avaliada pelo Comitê de Revisão Independente (CRI) de acordo com as diretrizes *RECIST* v1.1. A avaliação da eficácia antitumoral foi realizada a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e, posteriormente, a cada 8 semanas. Resposta completa e resposta parcial foram avaliadas 4 semanas após a avaliação inicial. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão e taxa de controle da doença avaliada pelo CRI, sobrevida global, segurança e qualidade de vida. Os eventos adversos foram classificados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 4.03). A qualidade de vida foi avaliada usando a versão japonesa validada do questionário *EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)* no início e a cada 8 semanas durante as primeiras 24 semanas, e a cada 24 semanas depois disso. A taxa de resposta objetiva avaliada pelo CRI foi de 54,8% (intervalo de confiança de 90% [IC] 41,0–68,0) e o desfecho primário foi alcançado. A taxa de controle da doença foi de 92,9% (IC 95% 80,5–98,5). A sobrevida livre de progressão mediana avaliada pelo CRI foi de 7,6 meses (95% CI 5,4–8,1). A sobrevida global mediana não foi atingida no corte de dados. 40 dos 42 pacientes avaliados tinham algum grau de encolhimento do tumor. O tempo médio de resposta foi de 36 dias (intervalo de 29 a 155 dias). A média da pontuação inicial do índice *EQ-5D* foi de 0,8592 (\pm desvio padrão [DP] 0,1270). As pontuações médias do índice *EQ-5D* nas semanas 8, 16, 24 e 48 foram 0,8494 (\pm 0,1395), 0,8263 (\pm 0,2442), 0,8221 (\pm 0,2364) e 0,6554 (\pm 0,3675), respectivamente. 40 dos 42 pacientes avaliados tinham algum grau de encolhimento do tumor. O tempo médio de resposta foi de 36 dias (intervalo de 29 a 155 dias).

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho buscou reunir evidências acerca da eficácia da terapia de associação entre Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado, evidenciando eficácia.

Em relação aos artigos revisados no presente trabalho, todos tratam-se de ensaios clínicos randomizados. Não houve interrupção de nenhum dos estudos. Cascinu S *et al.*³⁶ e Wilke H *et al.*³⁷ apresentam um tamanho amostral considerável e, respectivamente, um período de 12 meses e 45 meses de duração, realizaram cegamento de randomização e dos pacientes, apresentando baixo risco de vieses, cegamento da equipe assistencial, com baixo risco de viés de desempenho e cegamento da avaliação dos desfechos, tendo, assim, reduzido risco de viés de detecção. Ademais, Wilke H *et al.*³⁷ descreve que Ramucirumab e placebo para infusão eram idênticos em aparência para preservar o mascaramento. O desmascaramento poderia ser feito para pacientes individuais apenas mediante solicitação de um médico do estudo, caso o conhecimento da identidade do medicamento do estudo fosse importante para o tratamento de eventos adversos graves. Já Bando H *et al.*³⁸ apresentou um tempo de acompanhamento de 11,3 meses e foi um estudo aberto, ou seja, não apresentou nenhum tipo de cegamento, tendo, dessa forma, maior risco de viés de tratamento e aferição, além de ter um tamanho amostral bastante reduzido, possuindo apenas 43 pacientes e de ter apenas um braço no estudo, carecendo de uma comparação, desse modo, mais susceptível aos resultados decorrerem do acaso. Entretanto, apresentou resultado semelhante aos estudos anteriores, podendo inferir que essa repercussão de significância estatística foi obtida ao acaso, configurando um erro estatístico tipo 1.

A *European Society for Medical Oncology (ESMO)* recomenda para tratamento de segunda linha do câncer gástrico avançado e metastático a prescrição de Ramucirumab associado a Paclitaxel; Ramucirumab isolado, em caso de contraindicação do uso de quimioterápico; e Paclitaxel ou outros taxanos em monoterapia, caso contraindicado o uso de antiangiogênico, algoritmo presente no Anexo A desse estudo. Baseando-se no resultado de ensaios clínicos, sendo um deles o de Wilke H *et al.*³⁷, analisado nesta revisão, elucidando que a associação de Paclitaxel e Ramucirumab apresentou efeitos de melhora na taxa de resposta global, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.³⁹ Dessa forma, reconhece o efeito benéfico desses fármacos para a terapia de tal enfermidade. Ademais, a Diretriz da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* também recomenda para a terapia de pacientes com

câncer gastroesofágico avançado ou JEG cuja doença progrediu após terapia de primeira linha, o uso de Ramucirumab mais Paclitaxel. Baseando-se em evidências, de qualidade moderada e forte recomendação, evidenciando que os benefícios superam os danos.⁴⁰ O algoritmo terapêutico sugerido está presente no Anexo B desse estudo.

A Diretriz da *ESMO* também aborda que a complexidade do tratamento pode induzir o aparecimento de sintomas que afetem de forma negativa a qualidade de vida dos pacientes. Além de reconhecer que as implicações a longo prazo, os efeitos tardios da terapia e o impacto psicossocial do tratamento têm sido pouco estudados até à data. Sendo o acompanhamento regular em conjunto com apoio psicológico um modo de identificar e tratar tais efeitos adversos.³⁹ Outrossim, a Diretriz da *ASCO* traz que a associação de Ramucirumab e Paclitaxel demonstrou resultados significativos; no entanto, efeitos adversos de grau 3-5 foram significativamente mais prováveis nesse grupo. Sendo, assim, compatíveis com os achados dos estudos analisados nessa revisão, já que Cascinu S *et al.*³⁶ relatou nível de toxicidade aceitável dos fármacos, entretanto não forneceu informações acerca dos efeitos adversos. Wilke H *et al.*³⁷ apresentou que a incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi maior no grupo Ramucirumab mais Paclitaxel, incluindo neutropenia de grau 3 ou 4, leucopenia e hipertensão de grau 3, dor abdominal e fadiga. Bando H *et al.*³⁸ abordou como principais eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento foram diminuição da contagem de neutrófilos (76,7%), diminuição da contagem de glóbulos brancos (27,9%), anemia (11,6%), diminuição do apetite (7,0%), neutropenia febril (4,7%), hipertensão (4,7%) e proteinúria (4,7%). Abordou também que reações de hipersensibilidade e relacionadas à infusão não ocorreram em nenhum paciente e que não ocorreu deterioração da qualidade de vida e falecimento relacionado ao tratamento. Podendo-se concluir que a associação desses fármacos mostrou atividade promissora e toxicidades gerenciáveis, sendo uma opção útil de tratamento de segunda linha para pacientes com câncer gástrico avançado.

Como limitação dessa revisão, destaca-se a pequena quantidade de artigos que avaliem evidências da eficácia da terapia de associação entre Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado, por ser um tratamento recente. Ademais, é importante lembrar que o estágio avançado dessa enfermidade tende a ter um prognóstico demasiadamente ruim, portanto, a terapia visa contornar tal dilema, sendo necessária uma abordagem de tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente, ponderando o potencial benefício com os riscos de danos, em prol de aliviar os sintomas e

aumentar a sobrevida sem prejudicar de modo considerável a qualidade de vida.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho encontrou evidências consistentes da eficácia da associação de Ramucirumab e Paclitaxel ou Nab-paclitaxel no tratamento de pacientes com câncer gástrico avançado.

Dessa forma, a combinação de tais fármacos mostrou atividade promissora e toxicidades gerenciáveis, sendo uma opção útil de terapia de segunda linha para essa enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Vol. 51, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2015. p. 2820–32.
2. Neves VHD, Mello DM da S, Vieira MA, Gomes ICP. Epidemiologia e fatores de risco associados às neoplasias gástricas: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. 2021 Feb 25;21:e6421.
3. Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, et al. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. Vol. 89, *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2018. p. 82–7.
4. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. Vol. 39, *Tumor Biology*. SAGE Publications Ltd; 2017.
5. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (imc-1121b), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Feb 10;28(5):780–7.
6. Wanderley CW, Colón DF, Luiz JPM, Oliveira FF, Viacava PR, Leite CA, et al. Paclitaxel reduces tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages to an M1 profile in a TLR4-dependent manner. *Cancer Res*. 2018 Oct 15;78(20):5891–900.
7. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A MODEL FOR GASTRIC CANCER EPIDEMIOLOGY. *The Lancet*. 1975 Jul 12;306(7924):58–60.
8. Hamilton R, Aatonen LA. *Tumors of Digestive System*. Lyon:IARC. 2000:39–52.
9. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997;41:142–50.
10. Yoshikawa K, Maruyama K. Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle

layer—with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol*. 1985;15:499–503.

11. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *H. Pylori*. *J Dig Dis*. 2013;14:341–9.

12. Balakrishnan M, et al. Changing trends in stomach cancer throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.*,2017; 19(8):36.

13. Goh, K.-L., Chan, W.-K., Shiota, S. and Yamaoka, Y. (2011), Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection and Public Health Implications. *Helicobacter*, 16: 1-9.

14. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003;125:1636–44.

15. Venneman K, et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Wiley Online Library*,2018; 23(3):12483.

16. Sonnenberg WR. Gastrointestinal malignancies. *Prim Care Clinics in Office Practice*,2017; 44(4):721-732.

17. Nguyen M. Câncer de estômago. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BAbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrintestinal/c%C3%A2ncer-de-est%C3%B4mago#v895719_pt> . Acesso em 15 de abril de 2023.

18. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *International Journal of Cancer* 2013;132:1272-6.

19. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(6 Pt B): 492–501.

20. He W, Tu J, Huo Z, et al. Surgical interventions for gastric cancer: a review of systematic

reviews. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13657–13669.

21. Tang HN and Hu JH. A comparison of surgical procedures and postoperative cares for minimally invasive laparoscopic gastrectomy and open gastrectomy in gastric cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 10321–10329.

22. Martin-Romano P, Sola JJ, Diaz-Gonzalez JA, et al. Role of histological regression grade after two neoadjuvant approaches with or without radiotherapy in locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2016; 115: 655–663.

23. Bae SH, Kim DW, Kim MS, et al. Radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: dosimetric comparison and risk assessment of solid secondary cancer. *Radiat Oncol J* 2017; 35: 78–89.

24. Li Y, Wang C, Xu M, et al. Preoperative NLR for predicting survival rate after radical resection combined with adjuvant immunotherapy with CIK and postoperative chemotherapy in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 861–871.

25. Wu Y, Li Z, Zhang C, et al. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3595–3606.

26. Huang J, Yang Y, Yang J, et al. Regenerating gene family member 4 promotes growth and migration of gastric cancer through protein kinase B pathway. *Int J Clin Exp Med* 2014;7: 3037–3044.

27. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v38–v49.

28. Ajani JA, D’Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(10):1286–1312. - PubMed

29. Japanese Gastric Cancer Association Japanese Gastric cancer treatment guidelines 2014 (VER. 4) Gastric Cancer. 2017;20(1):1–19.

30. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated

advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (regard): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39.

31. Mehta R, Kommalapati A, Kim RD. The Impact of Ramucirumab Treatment on Survival and Quality of Life in Patients with Gastric Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Jan 7;12:51-57.

32. Muro K, Jen MH, Cheng R. Is ramucirumab and paclitaxel therapy beneficial for second-line treatment of metastatic gastric or junctional adenocarcinoma for patients with ascites? Analysis of RAINBOW phase 3 trial data. *Cancer Manag Res*. 2019 Mar 20;11:2261-2267.

33. De Luca R, Profita G, Cicero G. Nab-paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer: evaluation of activity, safety, and quality of life. *Onco Targets Ther*. 2019 Feb 26;12:1621-1627.

34. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1980–1986.

35. Ravdin PM, Burris HA, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(12):2879–2885.

36. Cascinu S, Bodoky G et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *The Oncologist*. 2021; 26e414-e424.

37. Wilke H, Muro K et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(11) 1224-1235.

38. Bando H, Shimodaira H, Fujitani K, Takashima A, Yamaguchi K, Nakayama N, Takahashi T, Oki E, Azuma M, Nishina T, Hironaka S, Komatsu Y, Shitara K. A phase II study of nab-paclitaxel in combination with ramucirumab in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Mar;91:86-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.032. Epub 2018

Jan 30. PMID: 29353164.

39. F. Lordick et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022. 33:10; 1005-1020. ISSN 0923-7534. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.

40. Shah M et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. 41:7, 1470-1491.

ANEXO A- Algoritmo para tratamento de segunda linha de câncer gástrico avançado/metastático irresecável

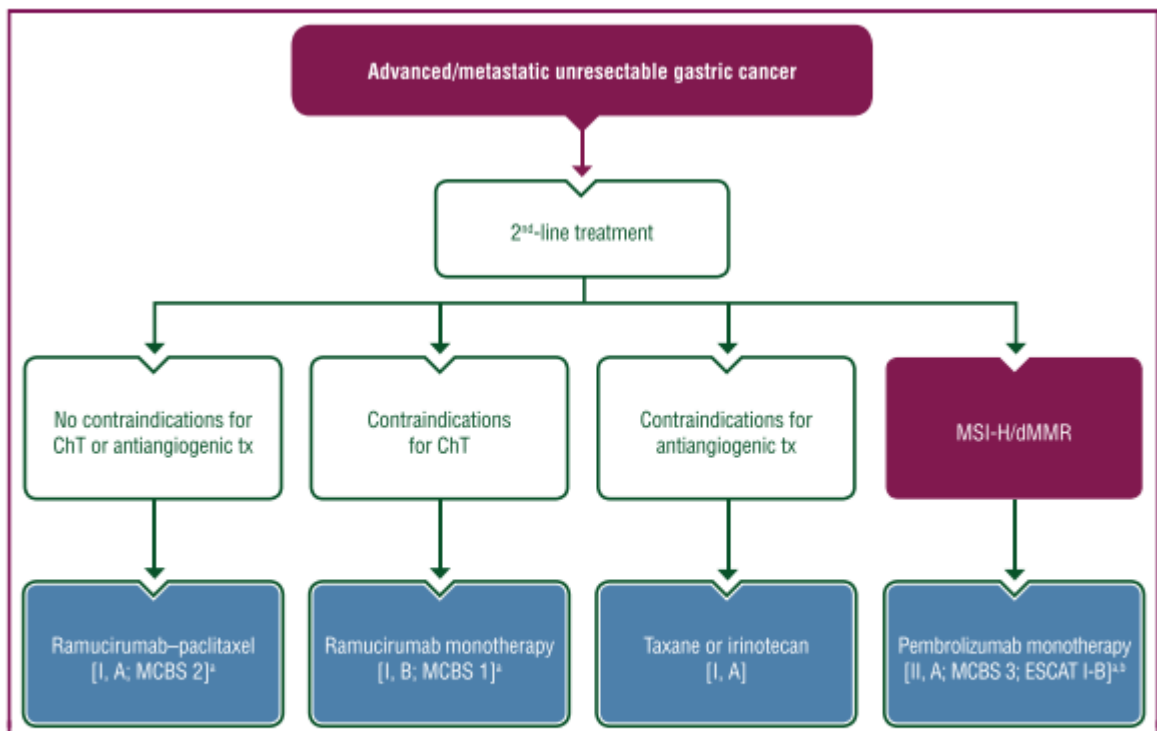


Figure 3. Treatment algorithm for second-line treatment of advanced/metastatic unresectable gastric cancer.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.

ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficient; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, microsatellite instability-high; tx, treatment.

*ESMO-MCBS v1.1¹¹² was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

†ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.¹¹¹

Fonte: F. Lordick *et al.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022.

ANEXO B – Algoritmo da imunoterapia e terapia direcionada para câncer gastroesofágico avançado

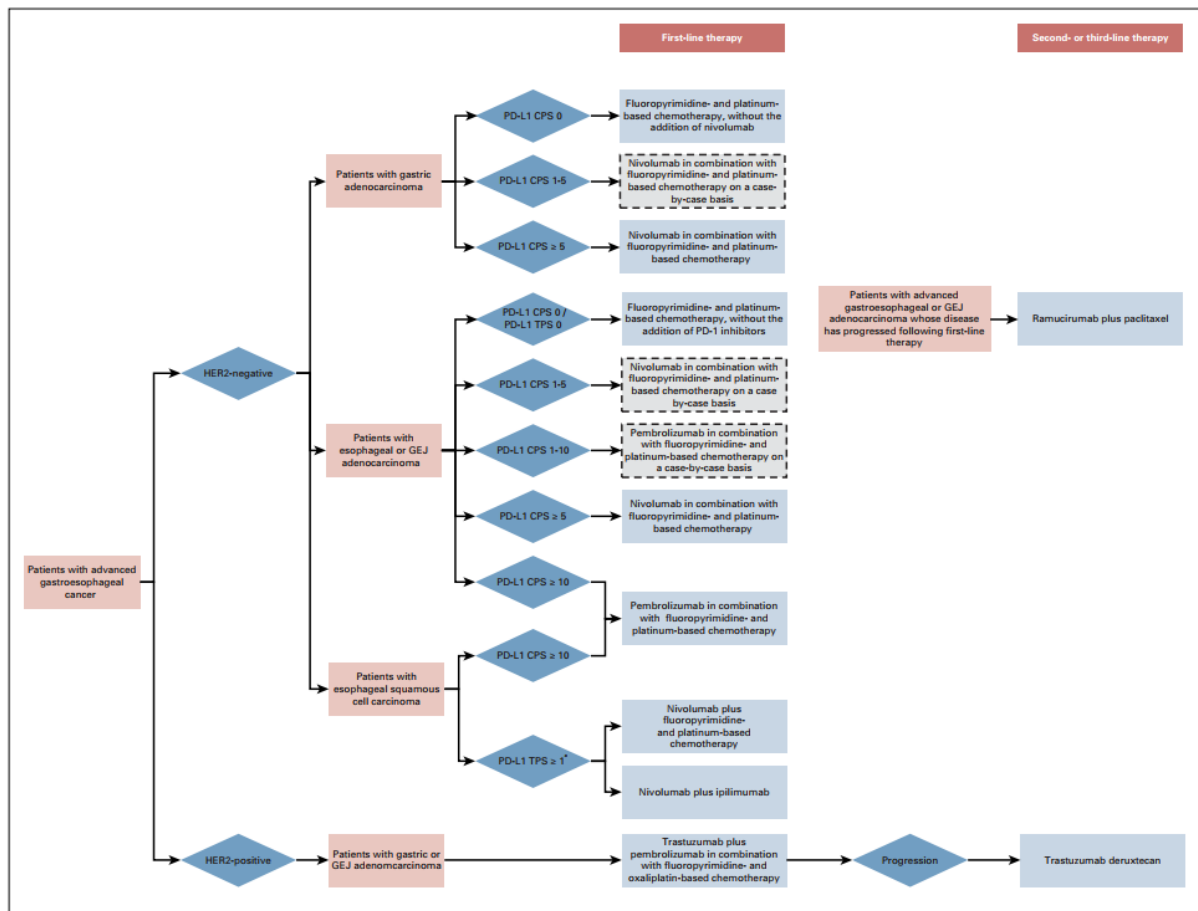


FIG 1. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer algorithm. ^aData from the primary analysis of CheckMate 648 supports Recommendation 1.3 in patients with ESCC and PD-L1 TPS \geq 1%. Additional exploratory analyses from CheckMate 648 found that 91% of patients across three study arms had PD-L1 CPS \geq 1; therefore, CPS \geq 1 may be used as a threshold for treatment decision making if TPS is not available. CPS, combined positive score; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PD-L1, programmed death-ligand 1; TPS, tumor proportion score.

Fonte: Shah M *et al.* *Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline.* *Journal of Clinical Oncology.* 2023.